

NARATTIVE REVIEW EKSTRAK DAUN *Justicia gendarussa* TERHADAP VIABILITAS SEL ENDOTEL PADA HIPERTENSI

Robbyall Rizky, Shinta Kusumawati, Rio Risandiansyah, Erna Sulistyowati*
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Hipertensi merupakan kondisi peningkatan tekanan darah dari batas normal yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit kardiovaskular bahkan kematian (1). Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa Ang II merupakan salah satu faktor penyebab munculnya stres oksidatif dan inflamasi yang dapat menyebabkan apoptosis pada sel endotel (8). Keadaan stress oksidatif tidak hanya mengganggu aktivitas sel namun juga dapat menyebabkan kematian sel baik secara apoptosis maupun nekrosis (13). Hal ini disebabkan karena Ang II dapat menyebabkan aktivasi NADPH Oksidase (NOX) dalam mensintesis ROS yang dapat menyebabkan gangguan pada mitokondria, sehingga memicu terjadinya disfungsi sel endotel (9).

Metode: *Narrative review* ini menggunakan jurnal ataupun artikel, seperti artikel review, artikel penelitian, dan uji klinis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Pencarian sumber jurnal dan artikel ilmiah dilakukan dengan melakukan *searching* menggunakan *NCBI*, *Google Scholar*, *PubMed*, dan pencarian manual menggunakan Bahasa Inggris. Pencarian difokuskan pada jurnal dan artikel yang diterbitkan tahun 2014-2024.

Hasil dan Pembahasan: Ang II merupakan salah satu faktor penyebab munculnya stres oksidatif dan inflamasi yang dapat menyebabkan apoptosis pada sel endotel (8). Akumulasi ROS pada keadaan stress oksidatif akan menyebabkan terjadinya beberapa gangguan. Kematian sel merupakan salah satu hal yang berkaitan dengan terjadinya stress oksidatif. Kerusakan DNA akibat oksidasi dapat diatasi oleh enzim DNA glikosilase, namun dalam keadaan ROS yang tinggi proses perbaikan DNA akan terhambat.

Kesimpulan: Ekstrak daun *J. gendarussa* berpotensi meningkatkan viabilitas sel endotel pada hipertensi.

Kata Kunci: *Justicia gendarussa*; Angiotensin II; Hipertensi; Stres oksidatif; Viabilitas Sel

*Penulis Korespondensi:

dr. Erna Sulistyowati, M.Kes, Ph.D.

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: dr_erna@unisma.ac.id

NARATIVE REVIEW of *Justicia gendarussa* LEAVES EXTRACT ON ENDOTHELIAL CELL VIABILITY IN HYPERTENSION

Robbyall Rizky, Shinta Kusumawati, Rio Risandiansyah, Erna Sulistyowati*
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is a condition of increased blood pressure from normal limits that can cause cardiovascular disease and even death (1). In a previous study, it was stated that Ang II is one of the factors causing oxidative stress and inflammation that can induce apoptosis in endothelial cells (8). Oxidative stress not only disrupts cell activity but also causes cell death either by apoptosis or necrosis (13). This is because Ang II can cause activation of NADPH Oxidase (NOX) in synthesizing ROS which can disrupt mitochondria, and trigger endothelial cell dysfunction (9).

Methods: This narrative review uses journals or articles, such as review articles, research articles, and clinical trials in Indonesian and English. The search for sources of journals and scientific articles were searched using NCBI, Google Scholar, PubMed, and manual searches.

Results and Discussion: Ang II is one of the factors that cause oxidative stress and inflammation that can cause apoptosis in endothelial cells (8). Accumulation of ROS in a state of oxidative stress will cause several disorders. Cell death is one of the things associated with oxidative stress. DNA damage due to oxidation can be overcome by the enzyme DNA glycosylase, but in high ROS conditions, the DNA repair process will be inhibited.

Conclusion: *J. gendarussa* leaf extract can improve the cell viability endothelial cells in hypertension

Keywords: *Justicia gendarussa*; Angiotensin II; Hypertension; Cell Viability; Oxidative Stress

*Correspondence Author:

dr. Erna Sulistyowati, M.Kes, Ph.D.

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: dr_erna@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan kondisi peningkatan tekanan darah dari batas normal yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit kardiovaskular bahkan kematian (1). Secara global sebanyak 3,5 miliar orang memiliki tekanan darah normal dan 874 juta orang dewasa memiliki tekanan darah lebih dari 140 mmHg dengan peningkatan sebesar 43% antara tahun 1990 hingga 2015 (2). Berdasarkan survei nasional pada tahun 2018, angka hipertensi di Indonesia sangat besar yaitu mencapai 34,1% (3).

Peningkatan tekanan darah pada hipertensi didukung oleh faktor risiko seperti riwayat hipertensi keluarga, riwayat merokok, riwayat diet dan konsumsi garam, konsumsi alkohol, kurang aktivitas fisik, riwayat tidur (4). Mekanisme terjadinya peningkatan tekanan darah ini dapat melalui gangguan pada *Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems* (RAAS) yang akan menyebabkan disfungsi endotel, sensitivitas terhadap garam, dan kerusakan vaskular (2).

Aktivasi RAAS dapat disebabkan oleh penurunan tekanan darah arteri, penurunan volume cairan ekstraseluler, dan penurunan kadar garam dalam tubuh (5). Hal tersebut memicu sel juxtaglomerular di ginjal dalam mengeluarkan hormon renin (2). Kemudian renin akan mengubah angiotensinogen yang diproduksi hepar menjadi angiotensin I (6). Setelah itu *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang diproduksi paru-paru akan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II (7).

Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa Ang II merupakan salah satu faktor penyebab munculnya stres oksidatif dan inflamasi yang dapat menyebabkan apoptosis pada sel endotel (8). Hal ini disebabkan karena Ang II dapat menyebabkan aktivasi NADPH Oksidase (NOX) dalam mensintesis ROS yang dapat menyebabkan gangguan pada mitokondria, sehingga memicu terjadinya disfungsi sel endotel (9).

Kondisi disfungsi endotel ini diawali oleh menurunnya kerja endotel dalam menjalankan fungsi-fungsinya (10). Hal ini dikarenakan terjadinya gangguan enzim seperti *NADPH oksidase*, *xantin oksidase* dan siklooksigenase, serta superoksida dismutase menyebabkan peningkatan spesies oksigen yang reaktif (2). Kondisi tersebut juga didukung oleh penurunan zat-zat vasodilator dan menyebabkan hipertensi (5). Oleh karena itu disfungsi endotel merupakan kondisi yang berkaitan dengan adanya stres oksidatif yang mengawali terjadinya disfungsi endotel (10).

Stres oksidatif sendiri memiliki pengertian dimana jumlah ROS yang ada melebihi kemampuan antioksidan yang ada dalam melakukan proteksi (11). Akumulasi ROS pada keadaan stres oksidatif akan menyebabkan terjadinya beberapa gangguan. Seperti interaksi ROS dengan NO, ROS dengan *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA), serta gangguan pada sel akibat ROS tersebut (12). Gangguan pada

sel berupa terganggunya pompa ion natrium-kalium dapat mengganggu keseimbangan ion dan listrik pada sel sehingga menghambat aktivitas sel (13). Gangguan terhadap sel dapat terjadi secara ekstrinsik dan intrinsik (14). Keadaan stres oksidatif tidak hanya mengganggu aktivitas sel namun juga dapat menyebabkan kematian sel baik secara apoptosis maupun nekrosis (13).

Pada penelitian sebelumnya daun menyebutkan bahwa daun *J. gendarussa* mengandung *saponin*, *tannin*, *flavonoid*, *steroid*, *terpenoid*, *phenol*, *alkaloid*, *lignan*, *sterol*, karbohidrat, dan glikosida (15). Selain itu daun dari *J. gendarussa* sudah terbukti memiliki khasiat sebagai antioksidan, antibakterial, antiangiogenik, antifungal, anti-rheumatism, dan anti-inflammatory (16). Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa kandungan flavonoid pada daun *J. gendarussa* cukup besar dan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (17). Kandungan *Justicia gendarussa* dapat berperan sebagai antioksidan dengan menurunkan kadar radikal bebas yang dapat menghambat risiko terjadinya disfungsi endotel (18), hal ini dapat menunjukkan bahwa kandungan daun *J. gendarussa* berpotensi mengatasi terjadinya stres oksidatif dan mencegah penurunan viabilitas sel dengan berperan sebagai *radical-scavenger* (19).

METODE PENELITIAN

Desain, Tempat, dan Waktu Penelitian

Narrative review ini menggunakan jurnal ataupun artikel, seperti artikel review, artikel penelitian, dan uji klinis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Pencarian sumber jurnal dan artikel ilmiah dilakukan dengan melakukan *shearching* menggunakan *NCBI*, *Google Scholar*, *PubMed*, dan pencarian manual menggunakan Bahasa Inggris. Pencarian difokuskan pada jurnal dan artikel yang diterbitkan pada tahun 2014-2024.

Kata kunci yang dipakai adalah "Hipertensi", "*Justicia gendarussa*", "Stres oksidatif", "Disfungsi endotel", "Viabilitas Sel", dengan jumlah 26 artikel atau jurnal yang memenuhi kriteria untuk di-review

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi

Tekanan darah dapat dinyatakan dengan rasio sistolik dan diastolik. Tekanan darah sistolik merupakan tekanan kepada dinding arteri oleh darah saat jantung berelaksasi, sedangkan tekanan darah diastolik ketika jantung berelaksasi (2). Menurut *Joint National Comitee* (JNC) VII klasifikasi hipertensi dibagi menjadi empat. Kategori normal dengan rasio sistolik <120 mmHg dan diastolik <80 mmHg, Prehipertensi dengan rasio 120-139/80-89 mmHg, hipertensi Tingkat 1 dengan rasio 140-159/90-99 mmHg, dan hipertensi tingkat 2 yaitu >160/>100 mmHg (3).

Hipertensi dapat didasari oleh beberapa hal, sekitar 90 - 95% pasien memiliki hipertensi primer atau esensial yang mungkin disebabkan oleh banyak faktor seperti gen dan lingkungan, sementara sebagian persen lainnya disebabkan oleh faktor sekunder yang mendasari hipertensi (2). Hipertensi primer merupakan kondisi yang tidak dapat dikaitkan dengan faktor-faktor yang mendasarinya. Sebaliknya, hipertensi sekunder dapat disebabkan oleh faktor yang dapat diidentifikasi seperti obstruksi aliran darah di ginjal, hipersekresi aldosterone, dan hipersekresi epinefrin dan norepinefrin.

Umumnya penderita hipertensi primer tidak mengalami keluhan yang disebabkan oleh tekanan darah yang meningkat (20). Namun tidak dapat dipungkiri, adanya gejala yang timbul juga dapat terjadi seperti nyeri kepala, gelisah, palpitasi, pusing, leher kaku, penglihatan kabur, nyeri dada, mudah Lelah, bahkan impotensi (4).

Upaya pencegahan yang cukup efektif adalah dengan menurunkan berat badan, mengurangi asupan garam, peningkatan aktivitas fisik, hindari konsumsi alkohol dan rokok, dan mengatur pola makan dengan baik (2). Sementara itu pengobatan kepada penderita hipertensi adalah dengan modifikasi gaya hidup dengan pemberian obat antihipertensi seperti golongan diuretik, penghambat adrenergik, ACE-inhibitor, angiotensin II bloker, antagonis kalsium dan vasodilator langsung (20).

Pengaruh Pemberian Angiotensin II pada sel Endotel

Angiotensin II (Ang II) merupakan salah satu vasokonstriktor dalam tubuh yang dapat meningkatkan aliran dan tekanan di pembuluh darah (5). Ang II ini dihasilkan melalui proses *Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems* (RAAS) (2) Angiotensin II dapat berikatan dengan *Angiotensin II Type 1 Receptor* (AT1R) pada endotel sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium pada pembuluh darah di otot polos yang memicu terjadinya vasokonstriksi, inflamasi, dan fibrosis (21). Selain itu penelitian sebelumnya menyatakan bahwa Ang II merupakan salah satu faktor penyebab munculnya stres oksidatif dan inflamasi yang dapat menyebabkan apoptosis pada sel endotel (8).

Hal ini disebabkan karena Ang II dapat menyebabkan aktivasi NADPH Oksidase (NOX) dalam mensintesis ROS (5). Produk ROS seperti Superoxide (O_2^-), Hydrogen peroxide (H_2O_2), dan Peroxynitrite ($ONOO^-$) dapat menyebabkan gangguan pada mitokondria, sehingga memicu terjadinya disfungsi sel endotel (9).

Kondisi Disfungsi Endotel Memicu Terjadinya Kematian sel

Endotel merupakan lapisan pembuluh darah yang memiliki peran dalam koagulasi, angiogenesis, pengatur inflamasi dan sebagai matriks yang menunjang pembuluh darah (22). Disisi lain endotel merupakan pengatur tonus pada vaskular serta

mengatur sensitivitas garam melalui produksi NO. Gangguan produksi NO dapat mengakibatkan kenaikan tekanan darah dan perkembangan hipertensi pada manusia, selain itu ikatan antara ROS dengan NO yang terbentuk akan meningkatkan kadar radikal yang lebih reaktif dan memicu terjadinya ketidak seimbangan antara oksidan dan antioksidan atau disebut stres oksidatif (2).

Akumulasi ROS pada keadaan stress oksidatif akan menyebabkan terjadinya beberapa gangguan. Seperti interaksi ROS dengan NO, ROS dengan *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA), serta gangguan pada sel akibat ROS tersebut (12). Gangguan pada sel berupa terganggunya pompa ion natrium-kalium dapat mengganggu keseimbangan ion dan listrik pada sel sehingga menghambat aktivitas sel (13). Gangguan terhadap sel dapat terjadi secara ekstrinsik dan intrinsik (14). Keadaan stress oksidatif tidak hanya mengganggu aktivitas sel namun juga dapat menyebabkan kematian sel baik secara apoptosis maupun nekrosis (13).

Kunci dari proses apoptosis adalah tidak adanya pengeluaran produk beracun ke jaringan sekitarnya. Hal inilah yang membedakan apoptosis dengan nekrosis (23). Proses apoptosis melibatkan sel yang akan dieliminasi secara aktif dalam kematiannya sendiri dan melepaskan diri dari sel disekitarnya. Di sisi lain proses nekrosis melibatkan sel yang akan mati secara pasif, kemudian sel tersebut tidak dapat memompa Na^+ sebagaimana semestinya. Akibatnya air dari luar akan masuk melalui proses osmosis, mengakibatkan sel tersebut bengkak dan pecah, sehingga menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya (24).

Kematian sel merupakan salah satu hal yang berkaitan dengan terjadinya stress oksidatif. Kerusakan DNA akibat oksidasi dapat diatasi oleh enzim DNA glikosilase, namun dalam keadaan ROS yang tinggi proses perbaikan DNA akan terhambat (14). Kematian sel dapat terjadi secara intrinsik dan ekstrinsik (14). Kematian sel secara intrinsik diinisiasi oleh ikatan ROS dengan protein BH3 dan menghasilkan protein pro-survival dan pro-apoptosis (25). ROS dapat membuka celah dengan mengganggu enzim stabilisasi membran (Bcl-2 dan Bcl-xL) (14). Kebocoran membran dapat mengganggu fungsi pertahanan keseimbangan ion dan osmolalitas sel yang dapat memicu *blebbing* bahkan *rupture* pada sel dan menyebabkan nekrosis sel (13). Selain itu penghambatan *B Cell Lymphoma* (Bcl-2) oleh mitokondria juga dapat meningkatkan apoptosis dan nekrosis (26).

Terbentuknya protein pro-apoptosis (BAX dan BAK) memicu terjadinya permeabilisasi membran mitokondria (25) Depolarisasi membran mitokondria selanjutnya akan menyebabkan aktivasi *Apoptosis Inducing Faktor* (AIF) dan sitokrom-c dalam memecah protein inti (14). Hal ini akan menyebabkan pembentukan enzim caspase-8 yang menyebabkan kerusakan pada nucleus, sitoplasma dan protein sitoskeleton sel (25). Dampak lebih besar

seperti nekrosis sel pun dapat terjadi ketika jumlah ROS sangat banyak. Nekrosis dapat terjadi melalui berbagai jalur, salah satunya pada jalur ekstrinsik pada **Gambar 2.7**. Proses ini diawali oleh stimulasi

oleh faktor eksternal kepada sel. Hal ini dipicu oleh ikatan dari superfamili *death reseptor* (DR) yang mengarah pada aktivasi transduksi sinyal kematian sel (25).

PEMBAHASAN

Keadaan peningkatan tekanan darah pada kondisi hipertensi dapat menyebabkan terjadinya aktivasi *Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems* (RAAS) yang akan menyebabkan kerja dari Angiotensin II. Menurut penelitian sebelumnya, Angiotensin II bekerja pada reseptor di sel otot polos dan sel endotel pembuluh darah sehingga meningkatkan pembentukan radikal bebas (27). Selain itu juga akan ikatan Angiotensin II dengan reseptor ini dapat mengakibatkan pembentukan agen inflamasi yang menyebabkan peningkatan pembentukan NO (28). Ikatan antara ROS dan NO menyebabkan pembentukan radikal bebas lebih lanjut yang mengakibatkan terjadinya stres oksidatif. Keadaan tingginya kadar ROS ini dapat mengakibatkan gangguan pada organel sel sehingga menyebabkan kondisi disfungsi endotel (9). Pada kondisi tersebut ROS dapat menyebabkan kebocoran membran dan pengeluaran produk pro-apoptosis akibat kelainan DNA sehingga memicu kematian sel. Ekstrak daun *Justicia gendarussa* memiliki kandungan flavonoid yang cukup tinggi. Dimana diketahui flavonoid berperan sebagai antioksidan yang dapat menurunkan kadar ROS. Dalam hal ini

Justicia gendarussa mencegah kematian sel endotel dengan mengurangi kadar ROS dan pembentukannya sehingga mencegah keadaan stres oksidatif sehingga viabilitas sel dapat kembali meningkat.

KESIMPULAN

Justicia gendarussa dapat meningkatkan viabilitas sel endotel akibat induksi Ang II. Efek *J. gendarussa* berpotensi dalam menurunkan dan mencegah kondisi stres oksidatif sebagai alternatif obat untuk pengobatan penyakit kardiovaskular yang berkaitan dengan terjadinya disfungsi endotel.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih saya sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberikan saya kesempatan untuk melakukan *Narrative review* ini. Disamping itu, saya menyampaikan terimakasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberikan *support* dan kepada Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., PhD sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ariwibowo AI, Hilmi IL, Salman S. Research Article: Efektivitas Pengobatan Herbal pada Pasien Hipertensi. *J Surya Med*. 2023;9(2):34–40.
2. Oparil S et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019;22(4):1–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477925/>
3. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2021. Pusdatin.Kemenkes.Go.Id. 2022.
4. Adrian SJ. Hipertensi Esensial: Diagnosis dan Tatalaksana Terbaru pada Dewasa. *Cdk-274*. 2019;46(3):172–8.
5. Guyton, Arthur C. C. Guyton And Hal Textbook Of Medical Physiology 13TH ED. Vol. 4, Departement of Physiology and Biophysics. 2016.
6. Ma K, Gao W, Xu H, Liang W, Ma G. Role and Mechanism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Onset and Development of Cardiorenal Syndrome. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2022;2022.
7. Tortora GJ, Derrickson B. Tortora Principles of Anatomy and Physiology 14th Edition. Vol. 86, Physiology. 2014.
8. Yang D. Angiotensin II-Induced Apoptosis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells was Inhibited by Blueberry Anthocyanin Through Bax- and Caspase 3-Dependent Pathways. 2016;3223–8.
9. Doughan AK, Harrison DG, Dikalov SI. Molecular Mechanisms of Angiotensin II-Mediated Mitochondrial Dysfunction. *Circ Res* [Internet]. 2008 Feb 29;102(4):488–96. Available from:

- <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.107.162800>
10. Kurniawan A, Yanni M. Pemeriksaan Fungsi Endotel Pada Penyakit Kardiovaskular. *Hum Care J*. 2020;5(3):638.
 11. Zalukhu ML, Phyma AR, Pinzon RT. Proses Menua , Stres Oksidatif , dan Peran Antioksidan. 2016;43(10):733–6.
 12. Sofiana KD. PENGARUH VITAMIN C TERHADAP VIABILITAS SEL ENDOTEL DAN DISFUNGSI ENDOTEL PADA KULTUR HUVECs YANG DIPAPAR CdCl₂ MELALUI NO DAN MDA TESIS. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Aug 7;5(1):40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21171977>
 13. Saichudin. Stres Oksidatif Pemicu Utama Kematian Sel Purkinje Otak Kecil (Cerebellum). *J Sport Sci*. 2014;4(1):09.
 14. Hikmah F, Hardiany NS, Kunci K. Peran Reactive Oxygen Species (ROS) Dalam Sel Punca Kanker The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Cancer Stem Cells. *J Kedokt Yars*. 2021;29(3):120–34.
 15. Nurcholis W, Safithri M, Marliani N, Iqbal M. Response surface modeling to optimize sonication extraction with the maceration method for the phenolic content and antioxidant activity of *Justicia gendarussa* Burm f. *J Appl Pharm Sci*. 2023;13(10):181–7.
 16. Chandra S, Lo D. A review on the bioactivities of *Justicia gendarussa*. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2021;794(1).
 17. Akpriyanti DGI, Pangkahila W, Aman IGM, Andrologi D, Kedokteran F, Udayana U. Pemberian Ekstrak Daun Gandarusa (*Justicia gendarussa* Burm . f .) Menurunkan Kadar F₂-isoprostano Urin Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diinduksi Latihan Fisik Berlebih Program Pascasarjana Anti-Aging Medicine Departemen Farmakologi latihan. *J Biomedik (JBM)*, Vol 9, Nomor 3, Novemb 2017, hlm 159-165. 2017;159–65.
 18. Ding J, Yu M, Jiang J, Luo Y, Zhang Q, Wang S, et al. Angiotensin II Decreases Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation via AT1R Nox/ROS/PP2A Pathway. *Front Physiol*. 2020;11(September).
 19. Nurkhasanah MA, Si A, Mochammad S, Bachri S, Si M, Si DS, et al. Antioksidan dan Stres Oksidatif. 2023. 1–3 p.
 20. Hasanah U. Tekanan Darah Tinggi (Hipertensi). *J Keperawatan Jiwa* [Internet]. 2019;7(1):87. Available from: <https://p2ptm.kemkes.go.id/uploads/2016/10/Tekanan-Darah-Tinggi-Hipertensi.pdf>
 21. Jalouli M, Barhoumi T, Al-zharani M, Chahine M. Journal of King Saud University - Science The angiotensin II type 1 receptor mediates the induction of oxidative stress , apoptosis , and autophagy in HUVECs induced by angiotensin II. 2024;36(January).
 22. Gunawan D, Nada IKW. Fisiologi sirkulasi. Tesis Fisiol Sirkulasi Fak Kedokt UNUD RSUP Sangla Denpasar [Internet]. 2017;1(2):1–70. Available from: https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_penelitian_1_dir/d86da803a59b17df4285c9445d002869.pdf
 23. Rhoades RA, Bell D. Medical Physiology Fifth Edition. Vol. 53, Wolters Kluwer. 2017.
 24. Sherwood L. Sherwood Introduction to Human Physiology. Brooks/Cole Cengage Learning. 2018.
 25. Cavalcante GC, Schaan AP, Cabral GF, Santana-da-Silva MN, Pinto P, Vidal AF, et al. A Cell's Fate: An Overview of the Molecular Biology and Genetics of Apoptosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Aug 24;20(17):4133. Available from:

<https://doi.org/10.3390/ijms20174133>

26. Susan D. Kent FG. Cellular Pathways of Death and Survival in Acute Myocardial Infarction. *J Clin Exp Cardiol*. 2013;
27. Tassone EJ, Sciacqua A, Andreozzi F, Presta I, Perticone M, Carnevale D, et al. Angiotensin (1-7) counteracts the negative effect of angiotensin II on insulin signalling in HUVECs. *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):129–36.
28. Lu D, Kassab GS. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. *J R Soc Interface*. 2011;8(63):1379–85.