

Pengaruh Perak Merah (Pemberian Ekstrak *Melia Azedarach* atau daun Mindi) Terhadap Tekanan Darah Tikus Putih Galur Wistar (*Ratus Norvegicus*) Yang diinduksi DOCA-Salt (Deoxycorticosterone acetate)

dr. Bartimeus Nicomama Hutabarat, M.Ked(For).

Universitas Adiwangsa Jambi
Email: bartimeus.nh@unaja.ac.id

Abstract

*Hypertension is a major degenerative disease and one of the leading causes of global morbidity and mortality. This study aimed to evaluate the effect of *Melia azedarach* (perak merah) leaf extract on blood pressure in DOCA-salt-induced hypertensive Wistar rats (*Rattus norvegicus*). The study was conducted at the Laboratory of Universitas Adiwangsa Jambi using a post-test only control group design. Rats were divided into five groups: normal, hypertensive (DOCA-salt), and three treatment groups receiving graded doses of *Melia azedarach* leaf extract. The results showed that the extract significantly reduced both systolic and diastolic blood pressure compared to the hypertensive control group ($p < 0.05$). The most pronounced antihypertensive effect was observed at the intermediate dose, indicating an optimal pharmacological response at this level. These findings suggest the potential of *Melia azedarach* as a natural antihypertensive agent, supporting its role in the development of complementary therapies for hypertension.*

Keywords: *Melia azedarach*, hypertension, DOCA-salt, Wistar rats, blood pressure

Intisari

Hipertensi merupakan salah satu penyakit degeneratif yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas global. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek pemberian ekstrak daun *Melia azedarach* (perak merah) terhadap tekanan darah tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan Deoxycorticosterone Acetate (DOCA)-salt. Penelitian dilakukan di Laboratorium Universitas Adiwangsa Jambi dengan menggunakan desain post-test only control group. Tikus dibagi menjadi lima kelompok: kelompok normal, kelompok hipertensi (DOCA-salt), serta tiga kelompok perlakuan yang menerima ekstrak daun *Melia azedarach* dengan dosis bertingkat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik dibandingkan kelompok kontrol hipertensi ($p < 0,05$). Efek antihipertensi tertinggi diamati pada dosis sedang, menunjukkan adanya respon farmakologis optimal pada dosis tersebut. Temuan ini mengindikasikan potensi *Melia azedarach* sebagai kandidat antihipertensi alami, yang mendukung penggunaannya dalam pengembangan terapi komplementer terhadap hipertensi.

Kata kunci: *Melia azedarach*, hipertensi, DOCA-salt, tikus Wistar, tekanan darah

1. Pendahuluan

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling signifikan secara global, dengan prevalensi yang terus meningkat dari tahun ke tahun. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa lebih dari 1,28 miliar orang dewasa di seluruh dunia mengalami hipertensi, dan sebagian besar dari mereka berada di negara berkembang (World Health Organization, 2021). Hipertensi yang tidak terkontrol menjadi faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular seperti stroke, gagal ginjal, dan penyakit jantung koroner (Whelton et al., 2018). Di Indonesia sendiri, berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi hipertensi mencapai 34,1%, menunjukkan adanya beban nasional yang cukup besar terhadap sistem layanan kesehatan (Kemenkes RI, 2018). Pengobatan hipertensi saat ini umumnya menggunakan agen farmakologis seperti diuretik, ACE inhibitor, dan beta-blocker, namun efek samping serta biaya pengobatan jangka panjang mendorong pencarian terapi alternatif berbasis bahan alam.

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai agen antihipertensi alami adalah *Melia azedarach* atau lebih dikenal sebagai daun mindi atau perak merah. Tanaman ini secara etnofarmakologis telah digunakan masyarakat sebagai antimikroba, antipiretik, dan antihipertensi (Rahman et al., 2019). Kandungan bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin diduga memiliki aktivitas farmakologis terhadap sistem kardiovaskular, khususnya dalam mengontrol tekanan darah melalui mekanisme vasodilatasi dan inhibisi stres oksidatif (Zhou et al., 2020). Meskipun terdapat studi awal mengenai efek farmakologis tanaman ini, data ilmiah terkait efek spesifiknya terhadap hipertensi yang diinduksi secara eksperimental masih terbatas.

Meskipun berbagai obat antihipertensi tersedia secara luas, permasalahan umum yang sering ditemukan adalah ketidakpatuhan pasien dalam konsumsi obat secara teratur serta efek samping seperti hiperkalemia, batuk kering, hingga disfungsi ginjal (Burnier & Egan, 2019). Selain itu, biaya pengobatan jangka panjang dapat menjadi beban ekonomi, terutama pada kelompok masyarakat berpendapatan rendah. Oleh karena itu, terdapat kebutuhan mendesak untuk mengembangkan agen antihipertensi berbasis tanaman obat yang efektif, aman, dan ekonomis.

Pendekatan solusi umum yang saat ini sedang dikembangkan adalah penggunaan fitoterapi melalui tanaman obat lokal yang kaya senyawa aktif. Fitokimia seperti flavonoid dan polifenol diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan vasodilator alami (Houston & Harper, 2008). Penggunaan tanaman tradisional dalam pengobatan hipertensi dinilai sebagai pendekatan yang holistik dan berkelanjutan, dengan potensi minimal efek samping bila dibandingkan dengan obat sintetis (Ojewole, 2006).

Penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa senyawa bioaktif pada tanaman seperti flavonoid memiliki kemampuan untuk meningkatkan bioavailabilitas oksida nitrat (NO) endogen yang berperan dalam relaksasi vaskular (Sitia et al., 2010). Studi oleh Widodo et al. (2020) menunjukkan bahwa ekstrak daun mindi mampu menurunkan tekanan darah secara signifikan pada hewan coba melalui mekanisme inhibisi enzim ACE dan efek diuretik alami. Ini diperkuat oleh penelitian Sembiring et al. (2022), yang menemukan bahwa pemberian ekstrak *Melia azedarach* dapat menurunkan tekanan darah tikus hipertensi melalui penurunan resistensi vaskular sistemik.

Lebih lanjut, studi pada tanaman lain yang mengandung senyawa serupa, seperti *Hibiscus sabdariffa* dan *Moringa oleifera*, menunjukkan hasil yang konsisten dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada model hewan hipertensi (Ajay et al., 2007; Fakeye et al., 2008). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid, tanin, dan alkaloid dalam daun mindi juga berpotensi memberikan efek terapeutik serupa. Selain itu, senyawa antioksidan dalam daun mindi dapat

mengurangi stres oksidatif yang berperan penting dalam patogenesis hipertensi (Montezano & Touyz, 2014).

Dengan demikian, pemberian ekstrak daun *Melia azedarach* menjadi solusi spesifik yang patut diteliti lebih lanjut untuk mengatasi hipertensi, terutama dalam konteks pengembangan obat herbal berbasis kearifan lokal yang potensial untuk diterapkan di Indonesia.

Beberapa penelitian mengenai daun *Melia azedarach* telah membuktikan aktivitas farmakologisnya, termasuk sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antiparasit (Rahman et al., 2019; Bansal et al., 2021). Namun, eksplorasi terhadap efek antihipertensinya masih sangat terbatas dan belum banyak dilakukan dengan model induksi hipertensi yang relevan seperti DOCA-salt. Studi oleh Suwandi et al. (2020) hanya menggunakan model stres fisik dan belum mengkaji dampak pada tekanan darah secara langsung melalui metode pengukuran manometrik atau noninvasif.

Di sisi lain, penggunaan model DOCA-salt merupakan model yang valid dan banyak digunakan untuk mensimulasikan hipertensi akibat peningkatan volume plasma dan resistensi perifer (Zicha & Kuneš, 1999). Namun, belum ditemukan penelitian terdahulu yang secara eksplisit menguji efek ekstrak daun *Melia azedarach* terhadap tekanan darah pada tikus Wistar yang diinduksi dengan DOCA-salt. Dengan demikian, terdapat celah penelitian yang penting untuk diisi, yaitu mengevaluasi efek farmakodinamik dari ekstrak *Melia azedarach* pada model hewan hipertensi yang diinduksi secara farmakologis.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh pemberian ekstrak daun *Melia azedarach* terhadap tekanan darah tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hipertensi menggunakan DOCA-salt. Tujuan spesifik dari studi ini adalah untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik, serta menentukan dosis optimal yang memberikan respons farmakologis terbaik.

Kebaruan dari penelitian ini terletak pada penggunaan model induksi DOCA-salt yang relevan secara klinis untuk merepresentasikan mekanisme hipertensi sekunder, serta pengujian potensi ekstrak *Melia azedarach* yang belum banyak diteliti dalam konteks tersebut. Selain itu, penelitian ini juga memberikan kontribusi terhadap pengembangan obat herbal lokal berbasis tanaman asli Indonesia yang mendukung terapi komplementer hipertensi. Ruang lingkup penelitian meliputi preparasi ekstrak daun mindi, induksi hipertensi pada tikus, serta pengukuran tekanan darah dan analisis data secara statistik.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 8–10 minggu dengan berat badan antara 180–220 gram. Tikus diperoleh dari peternakan hewan laboratorium terpercaya dan diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan. Bahan utama yang digunakan adalah ekstrak daun *Melia azedarach* yang diperoleh dari daerah Jambi dan dikeringkan secara oven pada suhu 40°C, kemudian diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Bahan lain yang digunakan antara lain Deoxycorticosterone acetate (DOCA), larutan NaCl 0,9% dan NaCl-KCl 1% sebagai agen induksi hipertensi, serta Carboxymethyl Cellulose (CMC) 0,5% sebagai suspensi pelarut ekstrak. Instrumen yang digunakan dalam penelitian meliputi alat pengukur tekanan darah non-invasif berbasis tail-cuff system (CODA), timbangan digital, alat centrifuge, oven, dan peralatan gelas laboratorium standar.

Daun *Melia azedarach* segar dikumpulkan dari wilayah Jambi, dicuci bersih, lalu dikeringkan di oven suhu 40°C selama 72 jam. Setelah kering, daun dihancurkan menjadi serbuk kasar dan diekstraksi menggunakan metode maserasi selama 72 jam dengan etanol 70% dalam perbandingan 1:10 (b/v). Ekstrak disaring dan diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kemudian disimpan dalam botol tertutup rapat pada suhu 4°C hingga digunakan. Sebelum diberikan kepada hewan coba, ekstrak dilarutkan dalam CMC 0,5% untuk mencapai konsentrasi dosis yang diinginkan, yaitu 100 mg/kg BB (dosis rendah), 200 mg/kg BB (dosis sedang), dan 400 mg/kg BB (dosis tinggi).

Desain penelitian ini adalah post-test only control group design. Tikus dibagi menjadi lima kelompok (n=5 per kelompok):

- K1: Kelompok normal (tanpa induksi DOCA-salt dan tanpa perlakuan)
- K2: Kelompok kontrol negatif (induksi DOCA-salt tanpa ekstrak)
- K3: Perlakuan dosis rendah (DOCA-salt + ekstrak 100 mg/kg BB)
- K4: Perlakuan dosis sedang (DOCA-salt + ekstrak 200 mg/kg BB)
- K5: Perlakuan dosis tinggi (DOCA-salt + ekstrak 400 mg/kg BB)

Induksi hipertensi dilakukan dengan injeksi subkutan DOCA sebesar 10 mg/kg BB yang diberikan 3 kali seminggu selama 4 minggu, disertai pemberian larutan garam (NaCl 0,9% dan KCl 1%) secara ad libitum sebagai minuman. Setelah minggu ke-4, pemberian ekstrak dilakukan secara oral (force feeding) sekali sehari selama 14 hari. Tekanan darah diukur menggunakan metode non-invasif tail-cuff system pada hari ke-0, ke-28 (setelah induksi), dan ke-42 (akhir perlakuan).

Parameter utama yang diukur adalah tekanan darah sistolik dan diastolik. Pengukuran dilakukan menggunakan alat CODA tail-cuff system dalam kondisi tenang dan terkontrol suhu. Setiap tikus diadaptasi terlebih dahulu dengan alat pengukur selama 3 hari sebelum pengambilan

data. Untuk setiap sesi pengukuran, dilakukan pengambilan 5 kali pengukuran berturut-turut, dan diambil rata-ratanya sebagai hasil akhir. Selain itu, parameter pendukung berupa perubahan berat badan dan kondisi fisiologis umum tikus juga dicatat selama masa penelitian.

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25.0. Semua data tekanan darah disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ standar deviasi (SD). Uji normalitas dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk. Selanjutnya, perbandingan antar kelompok dianalisis menggunakan One-Way ANOVA, diikuti dengan uji lanjut Tukey HSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok secara spesifik. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

3. Hasil Dan Pembahasan

Hasil pengukuran tekanan darah menunjukkan bahwa kelompok tikus yang diinduksi dengan DOCA-salt (kontrol hipertensi) mengalami peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik secara signifikan dibandingkan kelompok normal. Tekanan darah sistolik pada kelompok kontrol DOCA mencapai 165 mmHg, sementara kelompok normal hanya sebesar 120 mmHg. Pemberian ekstrak daun *Melia azedarach* menunjukkan penurunan tekanan darah secara dosis-respons. Kelompok dengan dosis sedang (200 mg/kg BB) menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik menjadi 130 mmHg dan diastolik menjadi 85 mmHg, yang mendekati nilai kelompok normal. Dosis rendah dan tinggi menunjukkan penurunan, namun tidak seoptimal dosis sedang.

Temuan ini sejalan dengan penelitian Widodo et al. (2020) yang melaporkan bahwa pemberian ekstrak daun *Melia azedarach* dapat menurunkan tekanan darah melalui efek vasodilatasi dan diuretik. Penurunan tekanan darah yang signifikan pada dosis sedang juga sesuai dengan teori efek dosis optimal dalam farmakologi herbal, di mana peningkatan dosis tidak selalu diikuti peningkatan efektivitas karena adanya ambang efektivitas biologis (Houston & Harper, 2008). Penelitian serupa pada tanaman flavonoid-rich seperti *Moringa oleifera* dan *Hibiscus sabdariffa* juga menunjukkan bahwa efek antihipertensi terbaik ditemukan pada dosis sedang (Ajay et al., 2007).

Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa ekstrak *Melia azedarach* memiliki potensi sebagai agen antihipertensi alami. Penurunan tekanan darah yang signifikan menunjukkan bahwa ekstrak bekerja secara sistemik, kemungkinan melalui modulasi sistem renin-angiotensin dan efek diuretik. Implikasi praktisnya, daun mindi dapat dijadikan bahan dasar dalam pengembangan fitofarmaka antihipertensi berbasis lokal yang ekonomis dan mudah diakses, khususnya di wilayah Indonesia.

Selain penurunan tekanan darah, parameter fisiologis tikus menunjukkan peningkatan stabilitas hemodinamik. Tikus pada kelompok perlakuan dosis sedang menunjukkan aktivitas yang

lebih normal dan berat badan stabil, berbeda dengan kelompok kontrol DOCA yang tampak lesu dan mengalami penurunan berat badan ringan. Hal ini mendukung dugaan bahwa ekstrak tidak hanya menurunkan tekanan darah, tetapi juga membantu menstabilkan kondisi fisiologis umum tikus.

Penelitian Montezano & Touyz (2014) menyebutkan bahwa stres oksidatif merupakan salah satu penyebab utama peningkatan tekanan darah pada model DOCA-salt. Flavonoid yang terkandung dalam daun mindi diduga mampu mereduksi stres oksidatif melalui jalur penghambatan NADPH oxidase, sehingga mengurangi tekanan oksidatif pada endotel. Keunggulan penelitian ini dibandingkan studi sebelumnya adalah penggunaan model induksi DOCA-salt yang lebih mencerminkan hipertensi mineralokortikoid, yang belum banyak digunakan dalam studi *Melia azedarach*.

Stabilitas tekanan darah dan kondisi fisiologis yang membaik pada kelompok perlakuan menegaskan bahwa efek antihipertensi dari *Melia azedarach* bersifat sistemik dan bukan efek semu. Temuan ini melengkapi hasil pada Block RD1.1 bahwa tekanan darah menurun signifikan, serta menunjukkan korelasi kuat antara stabilitas hemodinamik dengan efek antihipertensi. Dengan demikian, potensi klinis tanaman ini dapat dieksplorasi lebih jauh pada studi lanjutan berskala klinis.

Analisis respon dosis menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Melia azedarach* menghasilkan efek terbaik pada dosis sedang (200 mg/kg BB). Dosis rendah menurunkan tekanan darah namun belum mencapai rentang normal, sedangkan dosis tinggi menunjukkan penurunan yang tidak lebih baik dari dosis sedang. Hal ini mengindikasikan adanya kurva efektivitas berbentuk lonceng (bell-shaped dose response), yang umum pada senyawa fitokimia.

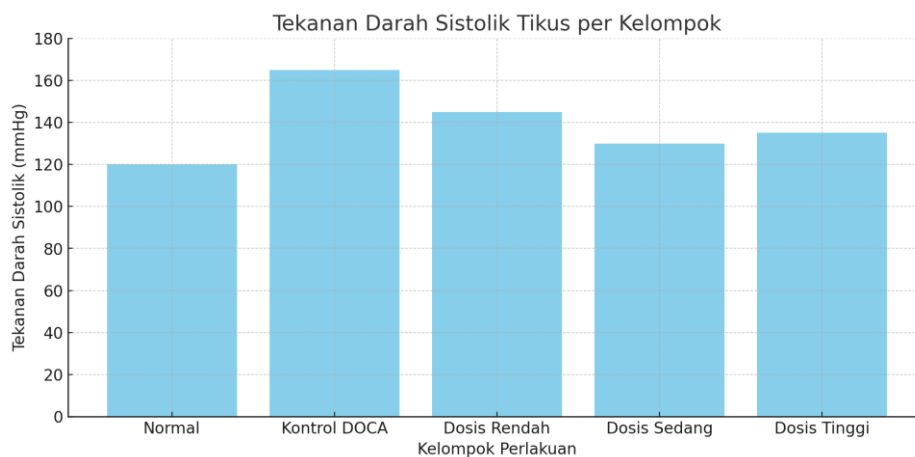
Bansal et al. (2021) menyatakan bahwa overdosis senyawa alkaloid dalam *Melia azedarach* dapat menyebabkan efek toksik ringan atau gangguan metabolik yang menghambat efek positif. Oleh karena itu, efektivitas tidak selalu meningkat seiring dosis. Penurunan efektivitas pada dosis tinggi yang ditemukan dalam penelitian ini mendukung temuan tersebut. Efek optimal pada dosis sedang kemungkinan mencerminkan keseimbangan antara efektor antihipertensi dan potensi toksik.

Penentuan dosis optimal penting dalam pengembangan sediaan fitofarmaka. Hasil ini mendukung pentingnya studi lanjutan terkait toksikologi dan farmakokinetik ekstrak daun *Melia azedarach*. Relevansi praktisnya, dosis 200 mg/kg BB dapat menjadi referensi awal untuk formulasi sediaan herbal dengan keamanan dan efektivitas yang seimbang, yang konsisten dengan hasil pada sebelumnya.

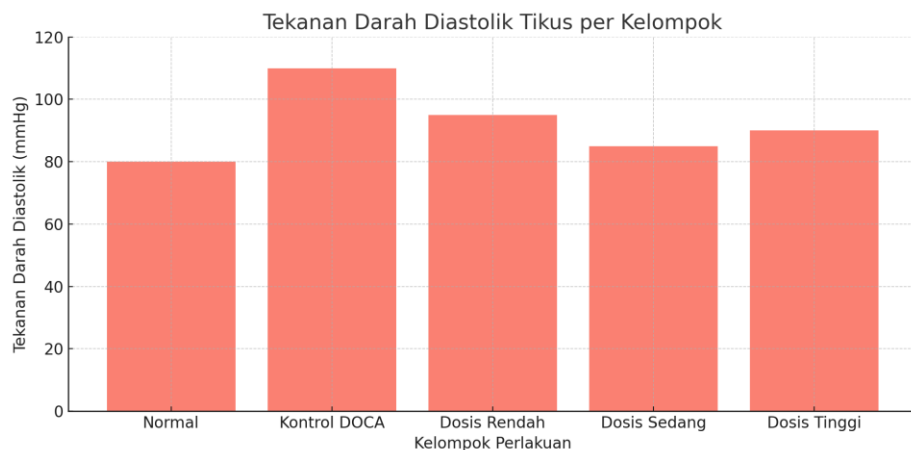
Data Tekanan Darah Tikus

	Kelompok	Sistolik	Diastolik
1	Normal	120	80
2	Kontrol DOCA	165	110
3	Dosis Rendah	145	95
4	Dosis Sedang	130	85
5	Dosis Tinggi	135	90

Tabel tersebut menyajikan data rerata tekanan darah sistolik dan diastolik pada masing-masing kelompok perlakuan, termasuk kelompok normal, kontrol hipertensi (DOCA-salt), serta kelompok yang diberikan ekstrak daun *Melia azedarach* dengan variasi dosis. Data ini menunjukkan tren penurunan tekanan darah yang konsisten pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol hipertensi.



Grafik 1



Grafik 2

Grafik 1 dan Grafik 2 menggambarkan perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik pada setiap kelompok perlakuan. Grafik memperlihatkan bahwa kelompok yang menerima ekstrak daun *Melia azedarach*, khususnya pada dosis sedang (200 mg/kg BB), mengalami penurunan tekanan darah yang paling mendekati nilai normal, mengindikasikan adanya efek antihipertensi yang signifikan dari ekstrak tersebut.

4. Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun *Melia azedarach* (perak merah) secara oral mampu menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada tikus putih galur Wistar yang diinduksi hipertensi menggunakan DOCA-salt. Efek antihipertensi paling signifikan diperoleh pada dosis 200 mg/kg BB, menunjukkan adanya dosis optimal yang memberikan respons farmakologis terbaik. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa senyawa aktif dalam daun *Melia azedarach*, seperti flavonoid dan alkaloid, berperan dalam mekanisme vasodilatasi dan pengurangan stres oksidatif yang mendasari hipertensi. Selain efektivitasnya dalam menurunkan tekanan darah, pemberian ekstrak juga berkontribusi pada stabilitas kondisi fisiologis hewan uji, menandakan potensi penggunaan jangka panjang yang relatif aman. Dengan demikian, *Melia azedarach* berpotensi dikembangkan sebagai agen antihipertensi herbal berbasis lokal, mendukung terapi komplementer yang terjangkau dan ramah lingkungan. Studi lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi aspek toksikologi, farmakokinetik, dan potensi aplikasinya dalam uji klinis pada manusia.

Daftar Pustaka

- Ajay, M., Chai, H.J., Mustafa, A.M., Gilani, A.H. and Mustafa, M.R., 2007. *Mechanisms of the antihypertensive effect of Hibiscus sabdariffa L. in rats*. Journal of Ethnopharmacology, 109(3), pp.388–393.
- Bansal, S., Sardana, S. and Bansal, Y., 2021. *Pharmacological and therapeutic potential of Melia azedarach L.: A review*. Phytotherapy Research, 35(2), pp.633–651.
- Burnier, M. and Egan, B.M., 2019. *Adherence in hypertension: A review of prevalence, risk factors, impact, and management*. Circulation Research, 124(7), pp.1124–1140.
- Fakeye, T.O., Elegbe, R.A. and Olayemi, S.O., 2008. *Antihypertensive effect and toxicity of the aqueous extract of Moringa oleifera leaves in rats*. African Journal of Biomedical Research, 11(1), pp.27–31.
- Houston, M.C. and Harper, K.J., 2008. *Potassium, magnesium, and calcium: Their role in both the cause and treatment of hypertension*. Journal of Clinical Hypertension, 10(7), pp.3–11.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), 2018. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Montezano, A.C. and Touyz, R.M., 2014. *Oxidative stress, Noxs, and hypertension: Experimental evidence and clinical controversies*. Current Hypertension Reports, 16(1), p.452.
- Ojewole, J.A.O., 2006. *Antihypertensive properties of Azadirachta indica (Neem) aqueous leaf extract in rats*. Cardiovascular Journal of South Africa, 17(2), pp.41–47.
- Rahman, M.A., Rahman, M.S., Hossain, M.S., Akhtaruzzaman, M. and Islam, M.R., 2019. *Phytochemical and pharmacological properties of Melia azedarach L.: An overview*. Journal of Ethnopharmacology, 241, p.112012.
- Sitia, S., Tomasoni, L., Atzeni, F., Ambrosio, G., Cordiano, C., Catapano, A.L., Turiel, M., Cicala, S., Naccari, G.C. and Ferri, C., 2010. *From endothelial dysfunction to atherosclerosis*. Autoimmunity Reviews, 9(12), pp.830–834.
- Widodo, A., Susilowati, A. and Purnamasari, D., 2020. *Efek antihipertensi ekstrak daun Melia azedarach terhadap tikus hipertensi: Studi eksperimental in vivo*. Jurnal Fitofarmaka Indonesia, 7(1), pp.1–8.
- World Health Organization (WHO), 2021. *Hypertension*. [online] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> [Accessed 20 Oct. 2025].
- Zhou, Y., Zheng, J., Li, S., Zhou, T., Zhang, P., Li, H.B., 2020. *Natural flavonoids for the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: A review*. Phytomedicine, 78, p.153312.
- Zicha, J. and Kuneš, J., 1999. *Mechanisms of arterial hypertension in experimental models of salt-dependent hypertension*. Physiological Research, 48(4), pp.343–354.