

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam)
TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS WISTAR MODEL
HIPERTENSI

KHAIRUNNISA

P062192035



PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

*THE EFFECT OF MORINGA OLEIFERA LAM LEAF EXTRACT ON RENAL
HISTOLOGY IN HYPERTENSION-INDUCED WISTAR RATS*

KHAIRUNNISA

P062192035



MASTER PROGRAM OF BIOMEDICAL SCIENCE
GRADUATE SCHOOL

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR, INDONESIA

2023

HALAMAN PENGANTAR

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam)
TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS WISTAR MODEL
HIPERTENSI

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik Konsentrasi Histologi

Disusun dan diajukan oleh

KHAIRUNNISA

P062192035

Kepada

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

APPLICATION PAGE

*EFFECT OF MORINGA LEAF EXTRACT (Moringa oleifera Lam) ON RENAL
HISTOLOGY IN HYPERTENSIVE WISTAR RATS*

Thesis

as one of the requirements for achieving a Master's Degree

Study Program Biomedical Sciences

Prepared and submitted by

KHAIRUNNISA

P062192035

To

MASTER PROGRAM OF BIOMEDICAL SCIENCES

GRADUATE SCHOOL

HASANUDDIN UNIVERSITY

MAKASSAR

2023

TESIS

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam) TERHADAP
GAMBARAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS WISTAR MODEL HIPERTENSI**

**KHAIRUNNISA
P062192035**

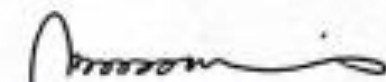
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 27 Desember
2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

**Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar**

Mengesahkan,

Pembimbing utama



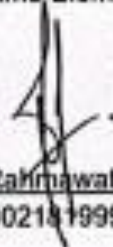
Dr. dr. Mirna Muis, Sp. Rad (K)
NIP. 1971082002122002

Pembimbing Pendamping



Prof. dr. Rahmawati M, Ph.D, Sp.PD-KHOM
NIP. 196802181999032002

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik



Prof. dr. Rahmawati M, Ph.D, Sp.PD-KHOM
NIP. 196802181999032002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budo, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa, bahwa tesis berjudul **"Efek Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam) Terhadap Gambaran Histologi Ginjal Pada Tikus Wistar Model Hipertensi"** adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (**Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)** sebagai Pembimbing Utama dan **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KOHM** sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang telah diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari dalam proses publikasi di Jurnal (*The Egyptian Journal of Histology*, dengan manuskrip ID.EJH-2312-1988) sebagai artikel dengan judul **"Does *Moringa oleifera* Lam leaf extract Prevent Glomerular Histopathological Lesion in the Wistar rat Model of Hypertension?"**. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, Desember 2023



Chairunnisa
P062192036

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirahim,

Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan tesis ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) sebagai Pembimbing Utama dan Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KOHM sebagai Pembimbing Pendamping. Saya mengucapkan terima kasih kepada mereka. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada Kepala Laboratorium Uji Pra Klinik Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia atas izin untuk penggunaan fasilitas dan peralatan di Laboratorium. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Husnul Khatimah, S.Si, M.Si atas bantuan dalam pengujian statistic.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin dan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program magister serta para dosen dan rekan-rekan dalam tim penelitian.

Akhirnya, kepada kedua orang tua saya mengucapkan limpah terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama menempuh pendidikan. Penghargaan yang besar juga saya sampaikan kepada suami dan anak Nizam yang shaleh dan seluruh keluarga atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

Penulis,

Khairunnisa.


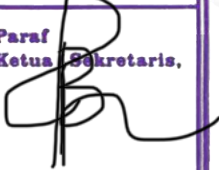
ABSTRAK

KHAIRUNNISA. EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam) TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS WISTAR MODEL HIPERTENSI (dibimbing oleh Mirna Muis, Rahmawati Minhajat)

Penelitian ini bertujuan Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun kelor terhadap struktur histologi ginjal pada Tikus Wistar model Hipertensi. Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancang post-test only control group design yang melibatkan 30 ekor Tikus Wistar berusia 2-3 bulan dengan berat 200-220 gram. Kelompok perlakuan dibagi menjadi 2 grup yang terdiri dari kelompok tanpa perlakuan apapun dan kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan yakni kelompok yang di induksi dengan L-Name selama 4 minggu, kemudian di bagi lagi menjadi beberapa kelompok, yaitu, kelompok yang di induksi dengan CMC, kelompok yang diinduksi dengan ramipril, dan kelompok yang di induksi dengan *Moringa oleifera* lam, kemudian dilakukan identifikasi berdasarkan perubahan histologi ginjal.

Hasil penelitian ini disimpulkan bahwa, ekstrak ethanol daun kelor dapat memberikan efek protektif terhadap kerusakan organ ginjal pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) model hipertensi. serta perubahan gambaran histopatologi ginjal yang menunjukkan penurunan derajat kerusakan jaringan sel ginjal secara mikroskopik, namun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Kata Kunci: Hipertensi, daun kelor, ginjal, histologi



 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua Sekretaris.
Tanggal : _____	

ABSTRACT

KHAIRUNNISA. EFFECT OF MORINGA LEAF EXTRACT (*Moringa oleifera* Lam) ON RENAL HISTOLOGY IN HYPERTENSIVE WISTAR RATS (Supervised by Mirna Muis, Rahmawati Minhajat)

This study aims to determine the effect of Moringa leaf extract on the histological structure of the kidneys in the Wistar rat model of hypertension. This study is an experimental study with a post-test-only control group design involving 30 Wistar rats aged 2-3 months weighing 200-220 grams. The treatment group was divided into 2 groups consisting of a group without any treatment and a treatment group. The treatment group was group induced with L-Name for 4 weeks, then divided again into several groups, namely, the group induced with CMC, the group induced with ramipril, and the group induced with *Moringa oleifera* lam extract, then identified based on changes in kidney histology. Results showed that there were changes in the microscopic structure of the kidneys after L-Name administration and after induction with Ramipril and *Moringa oleifera*, kidney damage due to hypertension improved. Thus, it can be concluded that MOLE has a potential protective effect on the microscopic structure of the kidney.

Keywords: hypertension, moringa leaf, kidney, histology

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa. Tanggal : _____	Paraf Ketua / Sekretaris, 

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	iii
APPLICATION PAGE	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Ginjal	4
2.1.1 Histologi Ginjal	5
2.2. Hipertensi	7
2.2.1 Definisi	7
2.2.2 Epidemiologi	7
2.2.3 Patofisiologi	8
2.2.4 Kriteria Diagnosis	10
2.2.5 Kerusakan Organ Target pada Hipertensi	10
2.2.6 Terapi	11
2.3 Tanaman Kelor (<i>Moringa oleifera</i> Lam)	13
2.3.1 Biologi dan Taksonomi	13

2.3.2 Kandungan Gizi Daun Kelor.....	13
2.3.3 Efektifitas MO terhadap Ginjal	14
2.4. Model Hewan Hipertensi.....	16
2.4.1 Karakteristik hewan coba	16
2.4.2 Induksi hipertensi pada hewan coba.....	17
2.5 Kerangka Teori	18
2.6 Kerangka Konsep	19
2.7 Hipotesis	19
BAB III METODE PENELITIAN.....	20
3.1 Rancangan Penelitian.....	20
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	20
3.2.1 Waktu Penelitian.....	20
3.2.2 Lokasi Penelitian	20
3.3 Populasi, Sampel, dan Teknik Sampling.....	20
3.3.1 Populasi	20
3.3.2 Sampel.....	21
3.3.3 Teknik perhitungan jumlah sampel	21
3.4 Definisi Operasional.....	22
3.5 Alat dan bahan penelitian.....	24
3.5.1 Alat.....	24
3.5.2 Bahan	24
3.6 Prosedur Kerja	24
3.6.1 Pemeliharaan Tikus.....	24
3.6.2 Pembuatan Ekstrak Daun Kelor	24
3.6.3 Pembuatan Larutan Na-CMC 0,5%	25
3.6.4 Pembuatan Larutan L-NAME	25
3.6.5 Pembuatan Larutan Ekstrak Daun Kelor	25
3.6.6 Pembuatan Larutan Ramipril	26
3.6.7 Induksi Tikus Model Hipertensi dengan L-Name	26
3.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	28
3.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	28
3.8.1 Pengolahan Data.....	28
3.8.2 Analisis Data.....	28
3.8.3 Alur Penelitian	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
4.1 Hasil	30

4.1.1 Analisis Pengaruh pemberian ekstrak MO terhadap perubahan tekanan darah.....	30
4.1.2 Analisis Pengaruh pemberian ekstrak MO terhadap histologi ginjal	37
4.2 Pembahasan	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1 Kesimpulan	43
5.2 Saran	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Klasifikasi tekanan darah berdasarkan ESH-ESC (Suling, 2018)	10
Tabel 2 Kerusakan Target Organ pada Hipertensi	11
Tabel 3 Kelas Obat Hipertensi	12
Tabel 4 Perbandingan Kandungan Senyawa Polifenolat pada Daun, Batang, dan tangkai Moringa oleifera Lam tiap 100 gr	13
Tabel 5 Definisi Operasional Variabel Penelitian	22
Tabel 6 Tekanan darah sistolik awal, setelah induksi L-NAME, setelah treatment dan selisih tekanan darah (Δ TD) setelah treatment dengan setelah induksi L-NAME	30
Tabel 7 Tekanan darah diastolik awal, setelah induksi L-Name, setelah treatment dan selisih tekanan darah (Δ TD) setelah treatment dengan setelah induksi L-NAME	34
Tabel 8 Perubahan Histologi Ginjal setelah treatment	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Potongan Coronal Ginjal	4
Gambar 2 Aliran Darah Ginjal	5
Gambar 3 Korteks Ginjal, (Eroschenko, 2013)	6
Gambar 4 "The Mosaic Theory"	8
Gambar 5 Efek Moringa Oleifera pada ginjal	15
Gambar 6 Kerangka Teori	18
Gambar 7 Kerangka Konsep	19
Gambar 8 Alur Penelitian.....	29
Gambar 9 Tekanan darah sistolik awal hewan uji, setelah induksi L-NAME, dan setelah treatment.	31
Gambar 10 Perubahan tekanan darah sistolik, setelah treatment – setelah induksi dengan L-NAME.....	32
Gambar 11 Tekanan darah diastolik awal hewan uji, setelah induksi L-NAME, dan setelah treatment.....	35
Gambar 12 Perubahan tekanan darah diastolik, setelah treatment – setelah induksi dengan L-NAME.....	36
Gambar 13 Scoring mesangial expansion. Nilai dinyatakan dengan rata-rata \pm SD, n=3. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada kelompok uji ($p=0,5787$ atau $p>0,05$)	38
Gambar 14 Scoring glomerulosclerosis.	38
Gambar 15 Gambaran mikroskopik ginjal pada kelompok (1-4),	39
Gambar 16 Gambaran mikroskopik ginjal pada kelompok (5-8).	40

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzym</i>
ADH	: <i>Anti Diuretic Hormon</i>
CO	: <i>Cardiac Output</i>
eNOS	: <i>Endotelial Nitric Oxide Synthase</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiovascular</i>
ESH	: <i>European Society of Hypertension</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
L-NAME	: <i>L-Nitro Arginine Methyl Ester</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MO	: <i>Moringa Oleifera Lam</i>
NaCl	: <i>Natrium Clorida</i>
Na-CMC	: <i>Natrium Karboksimetil Selulosa</i>
NO	: <i>Nitrit Okside</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
Riskesdes	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>Reactive Oksigen Spesies</i>
SV	: <i>Stroke Volume</i>
TD	: <i>Tekanan Darah</i>
VOA	: <i>Volume Administrasi Obat</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hipertensi merupakan penyebab utama kematian dini di seluruh dunia. (Mills et al., 2020). Hipertensi merupakan penyakit tidak menular dan sering kali tidak menimbulkan gejala (WHO, 2014). Secara signifikan di Indonesia, prevalensi hipertensi meningkat dari 25,8% pada tahun 2013 menjadi 34,1% pada tahun 2018 (Suling, 2018).

Data World Health Organization (WHO) tahun 2015 menunjukkan sekitar 1,13 Miliar orang di dunia menyandang hipertensi dan angka ini terus meningkat. Jumlah kematian akibat hipertensi dan komplikasinya mencapai 10,44 juta orang setiap tahunnya. (Tinggi, n.d.). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas 2018) prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 34,1% yang menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi hipertensi pada Riskesdas Tahun 2013 sebesar 25,8%. Diperkirakan hanya 1/3 kasus hipertensi di Indonesia yang terdiagnosis, sisanya tidak terdiagnosis (Hardati & Ahmad, 2017) Seseorang didiagnosis hipertensi jika hasil pengukuran tekanan darah menunjukkan hasil tekanan sistol (angka yang pertama) ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan diastol (angka yang kedua) ≥ 90 mmHg pada lebih dari 1(satu) kali kunjungan.

Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular dan komplikasi lain yang terkait dengan peningkatan morbiditas, mortalitas global dan biaya kesehatan. Secara global, hipertensi menyumbang 7,5 juta kematian per tahun dan berisiko terkena penyakit jantung, 51% kematian akibat stroke dan pemicu gangguan ginjal (Caramori et al., 2013).

Penderita hipertensi memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami disfungsi ginjal. Hipertensi merupakan sebuah prediktor perkembangan gagal ginjal kronis dan end-stage renal disease (ESRD) (Widyaputri et al., 2021). Secara histologis hipertensi mempengaruhi perubahan regulasi arteri renalis, ukuran glomerular (Okabayashi et al., 2019). Sel juxtaglomerular bisa lebih rentan terhadap cedera hemodynamic pada penderita hipertensi (Sasaki et al., 2019b).

Penanganan hipertensi secara meluas telah di kenal oleh Masyarakat baik pengobatan secara tradisional yang terbukti secara empiric maupun tidak. Pembudidayaan tanaman kelor (*Moringa oleifera* Lam/MO) di Indonesia sangat mudah dan dapat ditemukan dalam lingkup rumah tangga (Sofyani et al., 2022). Hampir semua bagian dari tanaman ini memiliki manfaat bagi Kesehatan, terutama pada bagian daun dan bijinya (Frijanto, 2022). MO tidak hanya kaya akan nutrisi tetapi juga banyak mengandung antioksidan seperti flavonoids, asam fenolat, tannin, saponin, alkaloid, glukosinolat dan glikosida (Susanty, Yudistirani, S.A., Islam, 2019).

Berbagai penelitian tentang fungsi MO baik secara fisiologis maupun farmakologis telah banyak dilakukan. Penelitian secara in-vitro, menunjukkan bahwa ekstrak methanol daun MO dapat menghambat aktivitas Angiotensin

Converting Enzyme (ACE) secara non kompetitif bila dibandingkan dengan kaptopril (Acuram & Chichioco Hernandez, 2019a). Daun MO secara signifikan dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolic (Adefegha et al., 2019).

Pada penelitian lain oleh Kumolosasi, et, al., yang menilai aktivitas antihipertensi ekstrak etanol daun kelor menunjukkan bahwa tidak ada efek hipotensi yang dialami oleh kelompok kontrol (tikus normotensi) yang diteliti sehingga ekstrak etanol daun kelor dapat berpotensi sebagai terapi adjuvant bagi individu pre-hipertensi (KUMOLOASASI et al., 2021).

Ekstrak daun MO menunjukkan adanya efek hipolipidemi yang dapat mengurangi perbesaran ukuran ginjal pada percobaan dengan tikus model diabetes. Kandungan fitokimia MO yang berperan sebagai antioksidan dapat menurunkan stress oksidatif. Selain itu komponen pada MO juga mengurangi disfungsi endotel dan lipid ginjal (Omodanisi et al., 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti akan melakukan penelitian secara invitro mengenai efek pemberian ekstrak daun kelor pada tikus yang diinduksi hipertensi. Dalam penelitian ini diharapkan akan ditemukan informasi klinis maupun laboratoris mengenai gambaran histologis serta efek proteksi dari ekstrak daun kelor yang diinduksi oleh hipertensi pada ginjal. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan rekomendasi mengenai penggunaan bahan herbal alami yang dapat diberikan untuk mencegah komplikasi lebih lanjut pada penyandang hipertensi

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, berikut rumusan masalah yang akan diteliti:

- 1.2.1 Bagaimanakah perubahan gambaran histologi ginjal tikus Wistar model hipertensi sebelum diberikan ekstrak daun kelor?
- 1.2.2 Bagaimanakah pengaruh gambaran histologi jaringan ginjal tikus Wistar model hipertensi setelah diberikan ekstrak daun kelor?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun kelor terhadap struktur histologi ginjal Tikus Wistar model Hipertensi

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui perubahan struktur histologi jaringan ginjal subjek tikus model hipertensi
- b. Untuk mengetahui efek perbaikan atau perlindungan ekstrak daun kelor terhadap perubahan struktur histologi jaringan ginjal tikus Wistar model hipertensi
- c. Untuk mengetahui efek perbaikan atau perlindungan ekstrak daun kelor terhadap perubahan struktur histologi vaskular ginjal tikus Wistar model hipertensi

1.4. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

1.4.1. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran bagi pembaca mengenai efek pemberian ekstrak daun kelor terhadap perbaikan struktur histologi jaringan ginjal pada tikus wistar model hipertensi

1.4.2. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi peneliti lain untuk melakukan pengembangan penelitian serupa dengan hipertensi dan ekstrak daun kelor sebagai variabel penelitian.

1.4.3. Manfaat klinis

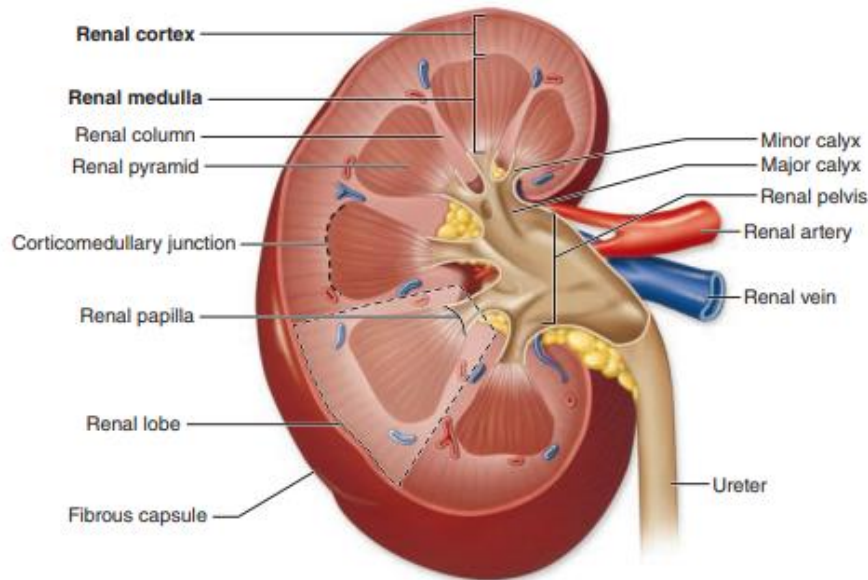
Hasil penelitian ini di harapkan dapat menjadi bahan pertimbangan klinis bagi para tenaga medis (dokter) dalam evaluasi penatalaksanaan hipertensi di pelayana kesehatan sebagai upaya untuk pencegahan penyakit nefrovaskuler dengan menggunakan herbal alami yang kertesediannya melimpah seperti daun kelor

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ginjal

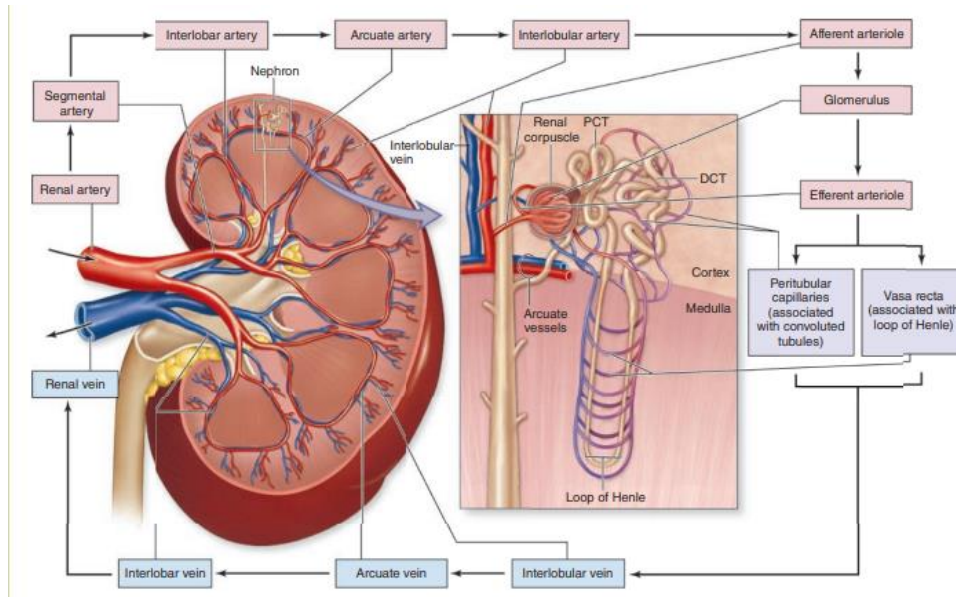
Ginjal merupakan organ yang terletak pada dinding retroperitoneal posterior abdomen berwarna coklat kemerahan seperti kacang hijau. Terdapat dua buah ginjal pada kanan dan kiri columna vertebralis setinggi vertebra torakal 12 sampai vertebra lumbal 3. Ginjal kanan lebih rendah sedikit dari ginjal kiri (Guyton AC, 2011).

Selain memproduksi urine, ginjal juga berperan dalam pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh. Ginjal juga tempat pembuatan renin, protease yang berperan dalam pengaturan tekanan darah dengan membelah angiotensin yang beredar menjadi angiotensin I. Eritropoietin, suatu glikoprotein yang merangsang produksi eritrosit juga dihasilkan di ginjal. Ginjal pun menjadi tempat prohormone steroid vitamin D dihidroksilasi menjadi bentuk aktif yang terlibat dalam pengaturan keseimbangan kalsium (Mescher A. L., 2018).



Gambar 1 Potongan Coronal Ginjal

Vaskularisasi ginjal berasal dari arteri renalis yang merupakan cabang dari aorta abdominalis di distal arteri mesenterica superior. Arteri renalis masuk ke dalam hilus renalis bersama dengan vena, ureter, pembuluh limfe, dan nervus kemudian bercabang menjadi arteri interlobaris. Memasuki struktur yang lebih kecil, arteri interlobaris ini berubah menjadi arteri interlobularis lalu akhirnya menjadi arteriola aferen yang menyusun glomerulus.



Gambar 2 Aliran Darah Ginjal

Ginjal mendapatkan persarafan melalui pleksus renalis yang seratnya berjalan bersama dengan arteri renalis. Impuls sensorik dari ginjal berjalan menuju korda spinalis segmen T10-11 dan memberikan sinyal sesuai dengan level dermatomnya. Oleh karena itu, dapat dimengerti bahwa nyeri di daerah pinggang (flank) bisa merupakan nyeri alih dari ginjal.

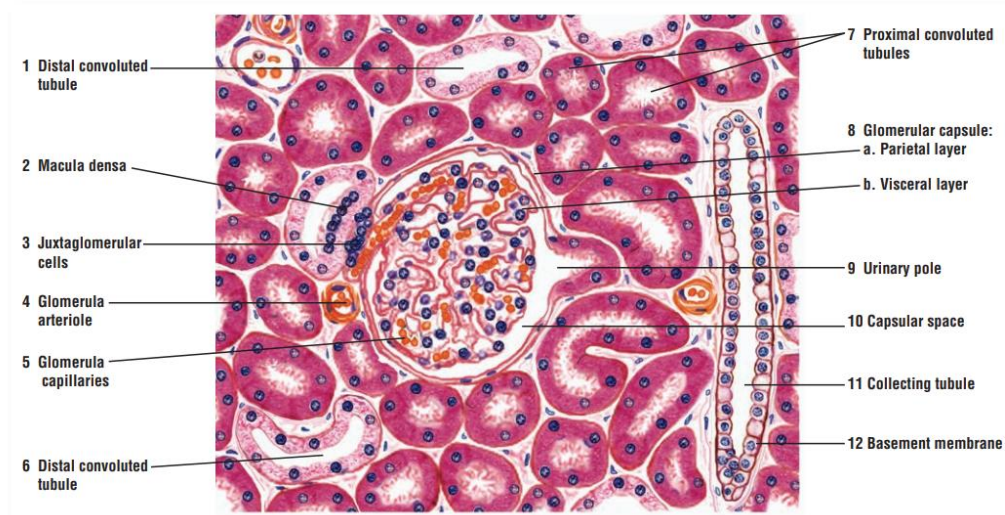
2.1.1 Histologi Ginjal

Unit fungsional setiap ginjal adalah tubulus uriniferus mikroskopik. Tubulus ini terdiri atas nefron (nephronum) dan duktus koligens (ductus coligens) yang menampung curahan dari nefron. Jutaan nefron terdapat di setiap korteks ginjal. Nefron, selanjutnya terbagi lagi menjadi dua komponen yaitu korpuskulum ginjal (corpusculum renale) dan tubulus ginjal (renal tubules) (Mescher A. L., 2018).

Terdapat dua jenis nefron yaitu nefron kortikal (nephronum corticale) yang terletak di korteks ginjal, sedangkan nefron jukstamedularis (nephronum juxtamedullare) terdapat di dekat perbatasan korteks dan medulla ginjal. Meskipun semua nefron berperan dalam pembentukan urin, nefron jukstamedularis membuat kondisi hipertoniik di interstisium medulla ginjal yang menyebabkan produksi urin yang pekat.

Korpuskulum ginjal merupakan segmen awal setiap nefron yang terdiri atas kumpulan kapiler yang disebut glomerulus serta dikelilingi oleh dua lapis sel Tubulus Kontortus Proksimal Kapsula Bowman Glomerulus Tubulus Kontortus Distal 12 epitel yang disebut kapsul glomerulus (capsula glomerularis Bowman). Stratum viseral atau lapisan dalam (pars internus) kapsul terdiri atas sel epitel khusus bercabang, yaitu podosit (podocytus) yang berbatasan dan membungkus kapiler glomerulus. Stratum parietal atau lapisan luar (pars externus) kapsul glomerulus terdiri atas epitel selapis gepeng. Setiap korpuskulum ginjal

mempunyai polus vaskularis, tempat masuknya arteriol aferen dan keluarnya arteriol eferen. Filtrat dihasilkan oleh glomerulus yang merupakan ultrafiltrat mirip dengan plasma tetapi tidak mengandung protein lalu masuk ke spatium kapsular meninggalkan korpuskulum ginjal di polus urinarius, tempat tubulus kontortus proksimal berasal. (Mescher A. L., 2018)



Gambar 3 Korteks Ginjal, (Eroschenko, 2013)

Dua jenis tubulus mengelilingi korpuskulum ginjal. Kedua tubulus ini adalah tubulus kontortus proksimal dan tubulus kontortus distal. Bagian tubulus ginjal yang berawal dari korpuskulum ginjal sangat berkelok atau melengkung sehingga disebut tubulus kontortus proksimal (tubulus proximalis pars convolute). Tubulus kontortus proksimal terbentuk dari satu lapisan sel kuboid dengan sitoplasma bergranula eosinofilik, mitokondria memanjang, dan memperhatikan lumen kecil tidak rata dengan brush border serta banyak lipatan membrane sel basal yang dalam. Adanya mikrovili (limbus microvillus) di sel tubulus kontortus proksimal meningkatkan luas permukaan dan mempermudah absorpsi bahan yang terfiltrasi. Batas sel tubulus kontortus proksimal juga tidak jelas karena interdigitasi membran lateral dan basal yang luas dengan sel-sel di sekitarnya.

Tubulus kontortus proksimal yang terletak di korteks, selanjutnya turun ke dalam medulla untuk menjadi ansa henle. Ansa henle (ansa nephroni) terdiri dari 13 beberapa bagian yaitu bagian descendens tebal yang merupakan kelanjutan dari tubulus kontortus proksimal, segmen descendens dan ascendens yang tipis, sert bagian ascendens tebal yang merupakan awal dari tubulus kontortus distal (tubulus distal pars convolute). Bagian ascendens dari loop terletak di samping bagian descendens dan meluas ke dalam medulaginjal. Nefron dengan glomerulus yang terletak dekat corticomedular (nefronjuxtamedullary) memiliki loop Henle yang relatif panjang dan memanjang jauh ke medula. Sebaliknya, sebagian besar lengkung Henledari nefron superfisial umumnya terletak di medula ray. Segmen tipis loop mempunyai lumen yang sempit dan dindingnya tersusun atas sel epitel skuamus.

Pars tebal ascendens loop henle berlanjut menjadi tubulus kontortus distal di korteks ginjal. Berbeda dengan tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal tidak memperlihatkan limbus microvilosus (brush border), selnya lebih kecil, dan lebih banyak nukleus ditemukan per tubulus. Membran basolateral sel tubulus kontortus distal menunjukkan banyaknya interdigitasi dan keberadaan mitokondria memanjang di dalam lipatan ini. Fungsi utama tubulus distal adalah secara aktif mereabsorpsi ion natrium dan filtrat tubuli menuju kapiler peritubuler ke sirkulasi sitemik untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa cairan tubuh dan darah.

Filtrat glomerulus yang berasal dari kontortus distal mengalir menuju ke tubulus koligens. Tubulus koligens bukan merupakan bagian nefron. Sejumlah tubulus koligens pendek bergabung membentuk beberapa duktus koligens yang lebih besar. Sewaktu duktus koligens turun ke arah papilla medulla, duktus ini 14 disebut duktus papilaris. Duktus koligens yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid turpulas pucat. Jauh di dalam medulla, epitel di duktus ini berubah menjadi silindris. Di ujung setiap papilla, duktus papilaris mengalirkan isinya ke dalam kaliks minor. Daerah papilla yang memperlihatkan lubang di duktus papilaris yaitu area kribrosa. Korteks ginjal juga memperlihatkan banyak radius medularis turpulas pucat yang berjalan vertikal dari basis piramid menuju korteks. Radius medularis terutama terdiri dari duktus koligens, pembuluh darah, dan bagian lurus dari sejumlah nefron yang menembus korteks dari basis pyramid (Mescher A. L., 2018) (Eroschenko, 2013).

2.2. Hipertensi

2.2.1 Definisi

Hipertensi didefinisikan sebagai nilai tekanan darah sistolik (TDS) klinik setidaknya 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolic (TDD) 90 mmHg. Hal ini didasarkan pada bukti dari beberapa RCT bahwa pengobatan pasien dengan nilai-nilai tekanan darah ini bermanfaat. Klasifikasi yang sama digunakan pada orang yang lebih muda, setengah baya, dan lebih tua (Suling, 2018).

2.2.2 Epidemiologi

Organisasi kesehatan dunia (World Health Organization, WHO) memperkirakan angka penderita hipertensi secara global mencapai 22% dari jumlah penduduk dunia. Dari sejumlah penderita tersebut yang melakukan upaya pengendalian terhadap hipertensi hanya kurang dari 5%. Prevalensi hipertensi tertinggi adalah wilayah Afrika sebanyak 27% sedangkan wilayah Asia tenggara menempati urutan ketiga tertinggi dengan 25% kasus terhadap total penduduk. WHO juga mengestimasi 1 diantara 5 orang perempuan menderita hipertensi. Angka ini lebih tinggi dibandingkan laki-laki yaitu 1 diantara 4 (WHO, 2020).

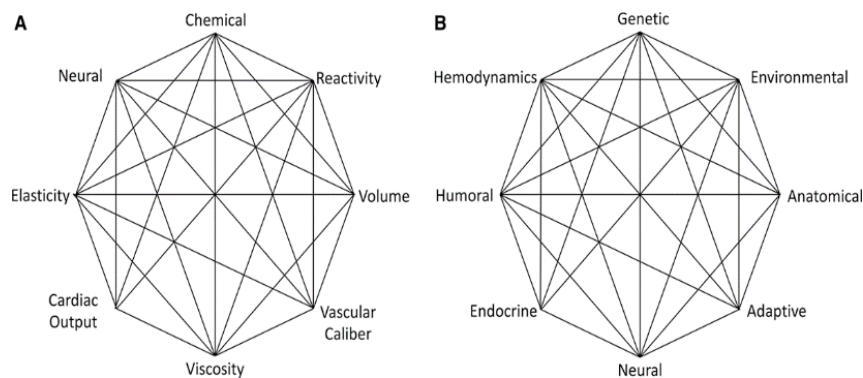
Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, estimasi kasus hipertensi di Indonesia mencapai 63.309.620 orang atau sekitar 34,1%. Angka ini lebih tinggi dibandingkan prevalensi pada tahun 2013 yaitu 25,8%. Proporsi kasus hipertensi meningkat seiring dengan peningkatan kelompok umur

dimana pola ini telah terjadi dari dua Riskedas sebelumnya. Data ini menunjukkan, semakin tua seseorang maka semakin berisiko mengidap hipertensi (P2PTM Kemenkes RI, 2021).

2.2.3 Patofisiologi

Berdasarkan the Mosaic Theory of Hipertension, hipertensi terjadi karena interaksi berbagai faktor yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah dan kerusakan target organ. Organ-organ yang berperan dalam terjadinya hipertensi adalah ginjal yang mempengaruhi volume darah dan curah jantung, pembuluh darah yang berperan terhadap elastisitas kaliber pembuluh darah, serta system saraf dengan reaktivitas neural (Harrison et al., 2021).

Berikut adalah ilustrasi patofisiologi hipertensi oleh Dr. Page. Diagram (A) adalah versi asli, dan diagram (B) adalah revisi teori mozaik menjadi istilah yang lebih umum, diagram octagonal mosaic theory (Harrison et al., 2021):



Gambar 4 "The Mosaic Theory"

Curah jantung (*cardiac output* (CO)) dan total resistensi perifer mempengaruhi tekanan darah. CO merupakan hasil kali antara isi sekuncup (*stroke volume* (SV)) dan frekuensi denyut jantung. Sementara SV di tentukan oleh aliran balik vena dan kekuatan kontraksi miokardium. Total resistensi perifer merupakan akumulasi dari tahanan perifer pembuluh darah di seluruh tubuh. Resistensi perifer juga dipengaruhi oleh viskositas darah. Jika terjadi peningkatan yang tidak seimbang diantara variable tersebut maka dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi (Lilly, 2016).

Dalam beberapa mekanisme terjadinya hipertensi, ginjal sangat berpengaruh terhadap patomekanisme tersebut. Saat terjadi penurunan tekanan perfusi, ginjal akan melepaskan protease ke dalam pembuluh darah berupa renin. Pada keadaan fisiologis, renin secara khusus di produksi oleh sel juxtaglomerular. Namun stimulus yang terus menerus oleh saraf simpatis melalui β_1 -reseptor di sel juxtaglomerular ginjal dapat mengubah fungsi sel otot polos pembuluh darah menjadi sel yang juga dapat memproduksi renin. Penurunan produksi oksida nitrat (NO) juga dapat merangsang sel di duktus kolektivus ginjal untuk menghasilkan renin. Pada keadaan stress oksidatif atau meningkatnya filtrasi protein glomerular,

tubulus proksimal ginjal juga dapat memproduksi renin (Bidani et al., 2023; Harrison et al., 2021).

Renin berfungsi mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II dengan bantuan Angiotensin Converting Enzyme (ACE) yang terletak dipermukaan endotel pembuluh darah. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. 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 curah jantung (Harrison et al., 2021; Lilly, 2016).

Mekanisme berikutnya adalah dengan menstimulasi sekresi aldosterone 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 (Lilly, 2016).

Vasoreaktivitas pembuluh darah merupakan fenomena penting dalam mediasi perubahan tekanan darah. Hal ini dipengaruhi oleh aktivitas faktor vasoaktif, reaktivitas sel otot polos dan perubahan struktur serta kaliber pembuluh darah. Endotel vaskular adalah organ vital yang menjadi tempat sintesis berbagai vasoaktif. Meningkatnya zat vasokonstriktor seperti Angiotensin II, katekolamin, dan ADH, bersama dengan perubahan fungsi vaskular menyebabkan vasokonstriksi dan mengurangi vasodilatasi (Suling, 2018).

Terdapat perbedaan besar antara mekanisme yang mendasari vasodilatasi pada arteriol dan arteri yang ukurannya lebih besar. Pada arteriol mekanisme vasodilatasi dimodulasi oleh endothelium-dependent hyperpolarization dan prostaglandin sedangkan pembuluh darah yang lebih besar vasodilatasi diperantarai oleh bioavailabilitas NO. keadaan seperti disfungsi endotel dapat mengganggu bioavailabilitas NO dan menginduksi vasokonstriksi pada arteri-arteri yang lebih besar sehingga dapat meningkatkan total tahanan perifer. Selain pada pembuluh darah, NO juga memiliki implikasi terhadap disfungsi ginjal dan sistem saraf pusat dalam menyebabkan hipertensi (Elfi, Eka Fithra, Elvira, DwityaDarwin, 2018; Suling, 2018).

Selain berfungsi sebagai zat vasokonstriktor, Angiotensin II dan katekolamin bersama dengan sitokin inflamasi yang dilepaskan oleh sel-sel imun juga dapat meningkatkan aktivitas matrix metalloproteinase yang menyebabkan

migrasi sel dan hipertrofi. Hal ini menyebabkan gangguan pada mikrovaskular maupun makrovaskular yaitu penyempitan dan hipertrofi otot polos pembuluh darah yang secara langsung dapat meningkatkan resistensi vaskular sistemik (Harrison et al., 2021).

2.2.4 Kriteria Diagnosis

Seseorang akan dikatakan hipertensi bila memiliki tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolic \geq 90 mmHg pada pemeriksaan berulang. Tekanan darah sistolik menjadi dasar penentuan diagnosis hipertensi. Berikut ini adalah tabel derajat keparahan hipertensi dilansir dari European Society of Hypertension-European Society of Cardiovascular (ESH-ESC) 2018 (Suling, 2018).

Tabel 1 Klasifikasi tekanan darah berdasarkan ESH-ESC (Suling, 2018)

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120	Dan	< 80
Normal	120 - 129	dan/atau	80 – 84
Normal tinggi	130 - 139	dan/atau	84 – 89
Hipertensi derajat 1	140 - 159	dan/atau	90 – 99
Hipertensi derajat 2	160 – 179	dan/atau	100 – 109
Hipertensi derajat 3	\geq 180	dan/atau	\geq 110
Hipertensi terisolasi	sistolik \geq 140	Dan	< 90

Rasionalisasi definisi batasan hipertensi diatas berdasarkan metaanalisis data penelitian observasional yang menunjukkan peningkatan secara progresif risiko kardioserebrovaskular 1 hingga 1,5 kali antara tekanan darah normal dengan tekanan darah optimal dan peningkatan risiko 1,5 hingga 2,0 kali antara tekanan darah normal tinggi dengan tekanan darah optimal. Risiko ini konsisten diantara jenis kelamin dan ras/etnik. Kementerian kesehatan RI saat ini masih menggunakan batasan hipertensi >140/90 mmHg (Suling, 2018).

2.2.5 Kerusakan Organ Target pada Hipertensi

Kerusakan pada berbagai organ tubuh atau di kenal sebagai *target organ damage* (TOD) melibatkan pembuluh darah, jantung, otak, dan ginjal (Cohuet & Struijker-Boudier, 2006) Hiperetensi dapat menyebabkan penyakit jantung coroner, perdarahan otak, serta kerusakan arteri. Selain itu hipertensi juga dapat menyebabkan terjadinya cedera pada jantung misal hipertropi jantung. Pada otak, hipertensi dapat menyebabkan iskemia (Pareek et al., 2023).

Dan pada ginjal hipertensi dapat menyebabkan perubahan pada parenkim ginjal yang berakhir pada gagal ginjal. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan pada glomerulus bahkan sampai pada kegagalan ginjal (Bidani & Griffin, 2004; Noerhadi Moch, 2008). Hipertensi dan peningkatan laju filtrasi glomerulus (GFR) mempengaruhi sel mesangial yang terdapat pada ginjal. Hal ini berlangsung karena sel mesangial yang berperan mempertahankan struktur glomerulus berada di tepi kapiler dan membrane basal glomerulus memiliki keterkaitan secara biomekanik. Dengan kondisi hipertensi akan mempengaruhi tekanan hidrostastik dari filtrasi dan aliran darah yang berlangsung pada glomerulus (Thomas & Versypt, 2022).

Tabel 2 Kerusakan Target Organ pada Hipertensi

Sistem organ	Manifestasi
Jantung	- Hipertrofi ventrikel kiri - Gagal jantung - Iskemia dan infark miokard
Serebrovaskular	Stroke
Aorta dan pembuluh darah perifer	- Aneurisma aorta dan atau diseksi - Aterosklerosis
Ginjal	- Nefrosklerosis - Gagal ginjal
Retina	- Penyempitan arteri - Perdarahan, eksudat edema pupil

2.2.6 Terapi

Pada penderita hipertensi derajat 1 tanpa faktor resiko kardiovaskular lain terapi nonfarmakologis merupakan tatalaksana tahap awal yang dapat di jalani setidaknya 4-6 bulan. Bila setelah jangka waktu itu belum menunjukkan penurunan tekanan darah yang diharapkan atau ditemukan faktor risiko kardiovaskuler lain maka sangat dianjurkan untuk memulai terapi farmakologis (PERKI, 2015). Terapi farmakologis dianggap lebih efektif untuk sebagian besar penderita hipertensi. Namun demikian, sebaiknya perubahan gaya hidup tetap dilakukan terutama untuk mencegah komplikasi jangka Panjang (Lilly, 2016).

- a. Terapi non farmakologis
 1. Penurunan berat badan (Lilly, 2016)
 2. Olahraga (PERKI, 2015)
 3. Diet (Lilly, 2016; PERKI, 2015)
 4. Berhenti merokok (PERKI, 2015)

b. Terapi farmakologis

Tabel 3 Kelas Obat Hipertensi

Kelas obat	Contoh	Aksi Fisiologis
Diuretik	<ul style="list-style-type: none"> - Thiazide (Hydrochlorothiazide, Indapamide) - Diuretik hemat kalium (Spironolactone, Amiloride) - Diuretik <i>loop</i> (Furosemide, Bumetanide) 	Menurunkan volume sirkulasi
Simpatolitik	β blocker (Propranolol, Nadolol, Timolol)	Mengurangi denyut jantung, kontraksi jantung, dan sekresi renin
	Kombinasi penyekat reseptor α dan β (Reserpine)	Mengurangi denyut jantung, kontraksi jantung, sekresi renin dan efek relaksasi otot polos vaskular
	<ul style="list-style-type: none"> - Agonis reseptor α_2 sentral (Clonidine, Alpha-methyldopa) - Antagonis reseptor α_1 perifer (Prazosin, Terazosin, Phentoalamine) 	Menurunkan tonus simpatis Relaksasi otot polos vaskular
Vasodilator	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Calcium Channel Blocker</i> (Amlodipine, Verapamil, Diltiazem) - Vasodilator langsung (hidralazin, minoxidil) 	Menurunkan resistensi vaskular perifer
Antagonis sistem renin-angiotensin-aldosteron	<ul style="list-style-type: none"> - <i>ACE-inhibitor</i> (Captopril, Ramipril, Lisinopril) - <i>Angiotensin Receptor Blocker</i> (ARB) - Penghambat renin langsung 	Menurunkan resistensi vaskular perifer dan menurunkan retensi natrium

2.3 Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* Lam)

2.3.1 Biologi dan Taksonomi

Moringa oleifera Lam. atau yang lebih dikenal sebagai Kelor merupakan spesies dari keluarga Moringaceae, salah satu jenis tanaman yang berasal dari Himalaya di barat laut India. Tanaman ini dapat tumbuh pada daerah tropis dan subtropis, baik di dataran rendah maupun di dataran tinggi hingga ketinggian 700 meter di atas permukaan laut. Tanaman kelor tidak memerlukan perlakuan khusus dan cenderung berumur panjang serta berbunga sepanjang tahun sehingga banyak dibudidayakan di Asia dan Afrika (Bey, 2010; Kumar et al., 2022).

Tanaman kelor adalah tanaman perdu yang dapat tumbuh dengan ketinggian 7-12 meter dan diameter pohon 20-40 cm. Daun tanaman kelor memiliki karakteristik bersirip, tak sempurna, kecil, berbentuk telur, sebesar ujung jari. Helai anak daun berwarna hijau hingga hijau kecoklatan, berbentuk bundar telur atau telur terbalik, Panjang 1-3 cm, lebar 4 mm sampai 1 cm, ujung daun tumpul, dan tepi daun rata. Akarnya tidak keras dengan bentuk tidak beraturan, permukaan luar kulit licin dengan bagian dalam berserabut (Shih et al., 2011; Sofyani et al., 2022).

Menurut Integrated Taxonomic Information System (2022), klasifikasi tanaman kelor adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Klas : Dicotyledoneae
 Ordo : Brassicales
 Familia : Moringaceae
 Genus : *Moringa*
 Spesies : *Moringa oleifera* Lam.

2.3.2 Kandungan Gizi Daun Kelor

Daun kelor kaya akan vitamin diantaranya vitamin A, C, E, B1 (tiamin), B2, dan B6. Dengan nutrisi ini menjadikan daun kelor sebagai sumber makanan yang bermanfaat untuk Kesehatan. Hasil penelitian terhadap kandungan senyawa polifenolat pada daun, batang dan tangkai *Moringa oleifera* yang tumbuh di Taiwan disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 4 Perbandingan Kandungan Senyawa Polifenolat pada Daun, Batang, dan tangkai *Moringa oleifera* Lam tiap 100 gr

Bagian Tanaman	Kandungan Senyawa Polifenolat
Daun	200 mg
Batang	71,9 mg
Tangkai	68,8 mg

Fenol adalah senyawa yang memiliki sebuah grup –OH yang melekat pada cincin benzena. Jenis kandungan fenol dalam rentang yang besar pada tumbuhan *Moringa oleifera* flavonoid dan asam polifenol. Fenol berperan sebagai antioksidan secara in vitro, menghambat lipid peroxidation dengan beraksi sebagai pengikat pemutus rantai radikal peroksil. Fenol juga dapat secara langsung mengikat ROS, seperti OH, ONOOH, dan HOCl. Jaringan dari *Moringa oleifera* telah dianalisa mengandung banyak zat glucosinolate dan phenolic (flavonois, athocyanin, anthocyanidins, dan cinnamates) (Bey, 2010).

Flavonoid adalah kandungan fenol yang paling banyak ditemukan pada daun *Moringa oleifera* elain zat yang lain yaitu 5,059 – 12,16 mg per 100 gram nya. (Leone et al., 2015) Jenis flavonoid yang paling banyak ditemukan pada daun kelor adalah *mirecetin*, *quercetin* dan *kaempferol*. (Vergara-Jimenez et al., 2017)

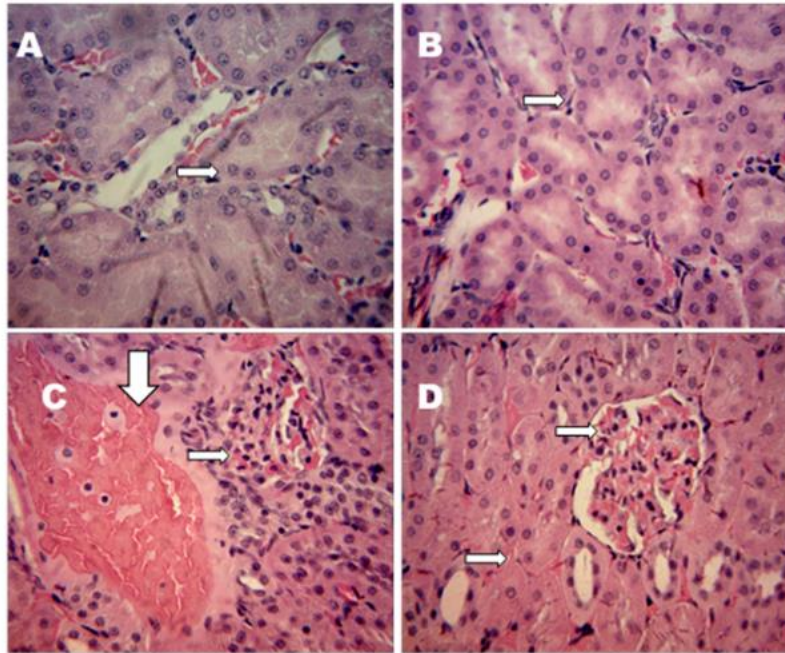
Mirecetin dapat menurunkan tekanan darah dengan menghambat reseptor angiotensin II dan endotelin-1. *Quercetin* meningkatkan aktivitas *endothelial nitric oxide synthase (eNOS)* dan produksi NO sehingga meningkatkan fungsi endotel sedangkan *kaempferol* merupakan vasodilator endotelium-independen yang dapat menurunkan tekanan arteri rata-rata (*Mean Arterial Pressure*; MAP) (Clark et al., 2015). Pada daun *Moringa oleifera Lam.*, jenis flavonoid yang paling banyak ditemukan adalah *myricetin*, *quercetin* dan *kaempferol* (Vergara-Jimenez et al., 2017).

Penelitian oleh Acuram telah menemukan dua senyawa yang terkandung dalam ekstrak etil asetat daun *Moringa oleifera Lam* yaitu *quercetin-3-O-glucoside* dan *kaempferol-3O-glucoside* sebagai zat aktif yang berperan sebagai inhibitor ACE. Efek inhibisi kedua senyawa tersebut bahkan lebih tinggi dari Captopril (Acuram & Chichioco Hernandez, 2019). Sifat antihipertensi pada ekstrak MO terutama disebabkan oleh adanya flavonoid, alkaloid, dan tanin yang merupakan senyawa fenol yang kekuatan antioksidan dan antiradical bebas yang dimilikinya (Gbankoto et al., 2019).

2.3.3 Efektifitas MO terhadap Ginjal

Ekstrak daun MO menunjukkan adanya efek hipolipidemik yang dapat megurangi perbesaran ukuran ginjal pada percobaan dengan tikus model diabetes. Kandungan fitokimia MO yang berperan sebagai antioksidan dapat menurunkan stress oksidatif. Selain itu komponen pada MO juga mengurangi disfungsi endotel dan lipid ginjal (Omodanisi et al., 2017).

Quercetin adalah flavonoid alami yang didistribusikan secara luas dalam obat-obatan herbal. Sejumlah besar penelitian telah menunjukkan bahwa quercetin dapat melindungi ginjal dengan mengurangi toksisitas ginjal, apoptosis, fibrosis dan peradangan pada berbagai penyakit ginjal. Karena itu, quercetin bisa menjadi salah satu obat yang menjanjikan dalam pengobatan gangguan ginjal (Adeyemi & Elebiyo, 2014; Chen et al., 2022)



Gambar 5 Efek *Moringa Oleifera* pada ginjal (pewarnaan HE X400). (A) NC (Norma Control) (B) NC + MO (*Moringa oleifera*-treat control rats) (C) DM (Diabetic rast) dan (D) DM + MO

Perubahan histopatologi ginjal pada tikus model diabetes. Gambar A dan B jaringan ginjal tikus normal dan diabetes terkontrol menunjukkan glomerulus normal dan tidak ada lesi yang tampak. Gambar C jaringan tikus diabetes mengindikasikan adanya kongesti pada korteks ginjal serta adanya perdarahan dan kongesti pada glomerulus. Sedangkan gambaran D ginjal tikus yang diberi ekstrak *MO* menunjukkan kongesti minimal pada glomelurus. (Omodanisi et al., 2017)

2.4. Model Hewan Hipertensi

2.4.1 Karakteristik hewan coba

Rattus novergicus atau tikus putih merupakan hewan pengerat yang sering digunakan sebagai hewan coba dalam suatu penelitian. Hal ini dikarenakan karakteristiknya yang menyerupai manusia dalam hal kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimia, sistem reproduksi, pernapasan, sirkulasi dan ekskresi.

Menurut The integrated taxonomic information system (2022), klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Subordo : Odontoceti
Familia : Muridae
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus Novergicus*

Tikus putih galur Wistar adalah yang paling sering digunakan sebagai hewan coba karena sifatnya yang cepat berkembang biak, mudah dipelihara, ukurannya lebih besar daripada mencit, dan memiliki perawakan yang lebih tenang. Selain itu, pola makannya yang omnivora pun mirip dengan manusia. Tikus Wistar memiliki saluran pencernaan monogastrik serta kebutuhan nutrisi yang hampir menyerupai manusia namun tidak memiliki kantung empedu sehingga mudah diberi makan secara oral karena jarang mengalami muntah. (Nugroho, 2018)

Profil tekanan darah rata-rata tikus putih galur Wistar baik jantan maupun betina termasuk dalam rentang normal berdasarkan data normotensi. Wistar jantan dengan rentang sistolik $126,22 \pm 17,18$ mmHg dan diastolik $89,81 \pm 15,2$, sedangkan Wistar betina pada rentang sistolik $116,86 \pm 10,47$ mmHg dan diastolik $83,5 \pm 7.37$. Seksual dimorfisme pada tekanan darah umum ditemukan pada semua jenis mamalia dimana jantan mempunyai tekanan darah yang lebih tinggi dan lebih mudah mengalami peningkatan daripada betina (Nugroho, 2018).

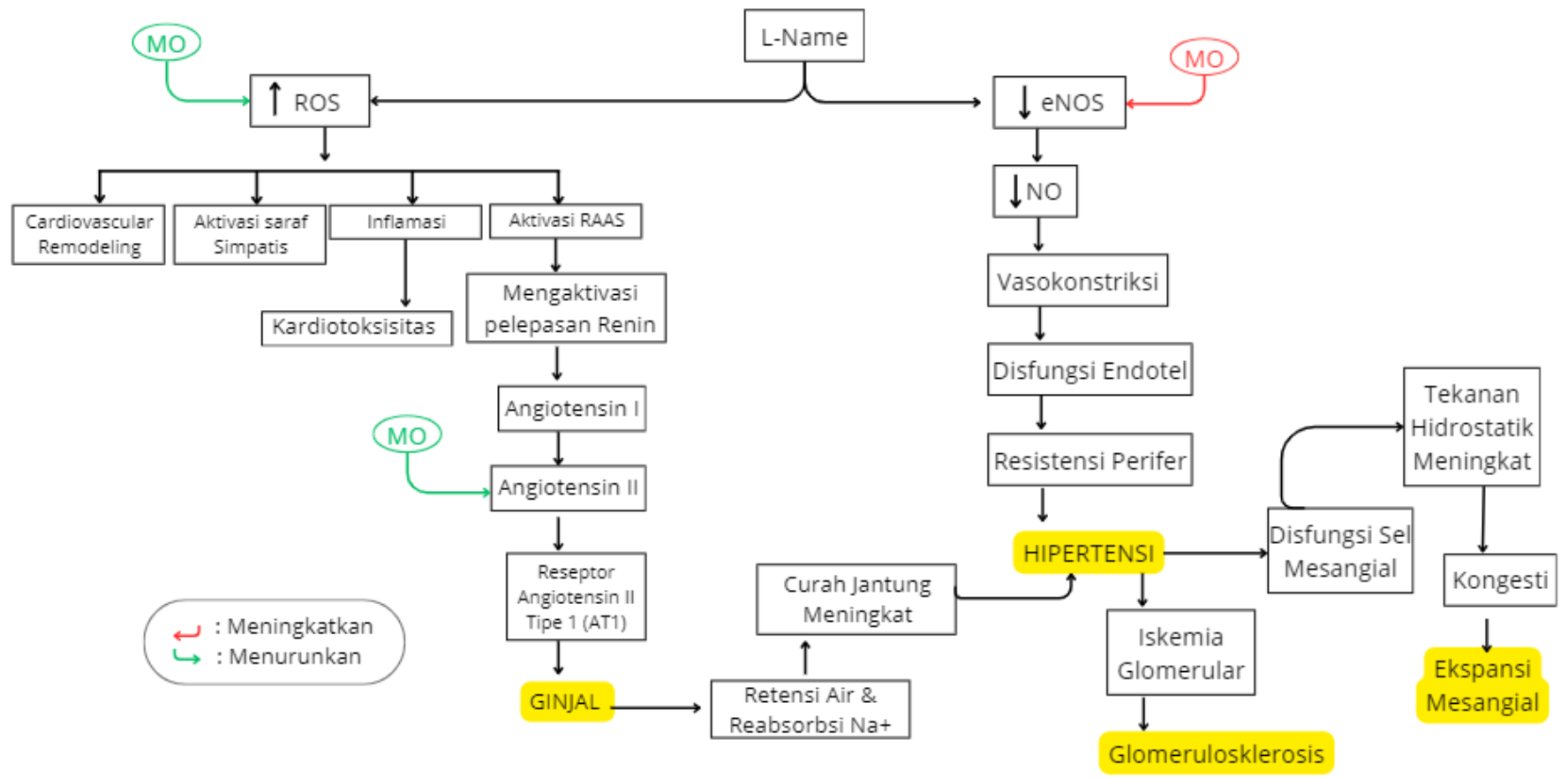
Pemilihan hewan coba dalam mempersiapkan penelitian dibidang kardiovaskuler memerlukan pertimbangan mendalam karena adanya interaksi antara faktor galur dan jenis kelamin. Faktor tersebut memberikan pengaruh nyata terhadap profil tekanan darah. Tikus putih galur Sprague-Dawley (SD) tumbuh lebih cepat dengan penambahan bobot mencapai 400 gr selama 12 minggu dibandingkan tikus Wistar yang hanya mencapai bobot 350 gr pada umur yang sama. Hal ini menyebabkan tingginya profil tekanan darah galur SD dibandingkan galur Wistar (Nugroho, 2018).

2.4.2 Induksi hipertensi pada hewan coba

Hewan coba model tikus hipertensi telah banyak dikembangkan dalam penelitian untuk mengkaji berbagai patogenesis hipertensi dan untuk mengetahui potensi agen antihipertensi secara farmakologis. Model eksperimental memungkinkan pengembangan intervensi yang ditargetkan untuk mengurangi tidak hanya tekanan darah tetapi juga cedera organ target. Pengembangan hewan coba model hipertensi dengan L-Nitro Arginine Methyl Ester (L-NAME) adalah analog L-arginine yang dapat bekerja sebagai inhibitor enzim nitrit oksidase sintase (eNOS) endotel, sehingga menurunkan produksi oksida nitrat (NO) dan mengakibatkan vasokonstriksi sistemik dan resistensi vascular. Dengan demikian, L-NAME dapat menghasilkan peningkatan tekanan darah untuk membuat model hewan hipertensi (Patonah, Mulyani, Yani, 2021; Paulis et al., 2008)

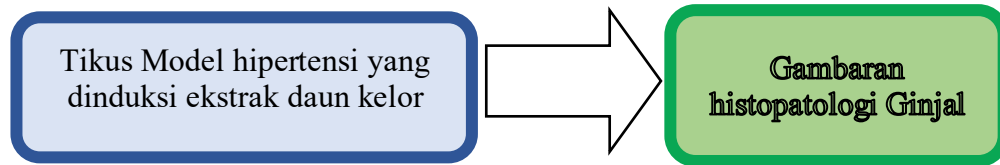
Penelitian oleh Patonah membuktikan bahwa induksi hipertensi menggunakan L-NAME selama 28 hari dengan dosis 40 mg/kgbb/hari dapat digunakan sebagai model hewan coba hipertensi disertai kekakuan arteri dan penurunan zat vasodilator NO. (Patonah, Mulyani, Yani, 2021)

2.5 Kerangka Teori



Gambar 6 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Keterangan:

- Kotak biru: Variabel bebas
- Kotak hijau: Variabel terikat

Gambar 7 Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

Pemberian ekstrak daun kelor mampu memperbaiki gambaran histopatologi pada ginjal tikus wistar model hipertensi