

Efektivitas Ekstrak Daun Kelor Dalam *Remodelling Left Ventricular Hypertrophy* Pada Tikus Model Hipertensi

Dian Yuliartha Lestari, Cindy Rizky Annisa, Shandi Andara Putra

Corresponding author:

Dian Yuliartha Lestari
Departemen Patologi Anatomi
Universitas Muhammadiyah
Malang

Cindy Rizky Annisa Dokter
internship, Rumah Sakit
Nahdatul Ulama, Jombang

Shandi Andara Putra
Dokter internship, Rumah Sakit
Ratu Aji Botung, Kalimantan
Timur

DOI

Histori Artikel

Received :12-04-2023
Reviewed :05-05-2023
Accepted :12-05-2023
Published :24-05-2023

Kata Kunci

Moringa leaf's extract,
hypertension, systolic pressure,
diastolic pressure, left
ventricular hypertrophy

LATAR BELAKANG

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah yaitu keadaan dimana tekanan darah sistolik lebih besar atau sama dengan 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik lebih besar atau sama dengan 90 mmHg (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2015). Sekitar 25% dari populasi umum menyandang hipertensi (Kumar, *et al.*, 2013). Prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan hasil

pengukuran pada umur lebih dari sama dengan 18 tahun sebesar 25,8% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Hipertensi dapat mempengaruhi banyak organ termasuk jantung, otak, dan ginjal. Komplikasi utama hipertensi terhadap jantung terjadi akibat kelebihan beban tekanan dan hipertrofi ventrikel. Sisi kiri jantung adalah bagian yang paling sering mengalami penyakit jantung hipertensi akibat dari

Abstract. *Hypertension makes the left ventricle continue to work harder causing high levels of Reactive Oxygen Species (ROS) of the heart, so cardiac sarcomeres and myocytes become hypertrophy. Flavonoids are compounds found in Moringa oleifera leaves are antioxidants that can suppress the formation of ROS and reduces blood pressure. This study to find out the effectiveness of moringa leaves (Moringa oleifera Lam.) on blood pressure and left ventricular thickness of white rats (Rattus norvegicus) strain wistar hypertension model. This study used true experimental design. The sample used white rats that divided into 5 groups (negative, positive, treatment 1, 2, and 3). Negative group was given food and water for 56 days, the positive group was given hypertension induction for 48 days and aquadest for 14 days, treatment groups 1, 2 and 3 were given hypertension induction for 48 days and moringa leaf's extract with a multilevel dose for 14 days. Paired-samples T test obtained there was significant decreased on systolic and diastolic blood pressure on group 3. One Way Anova test for left ventricular thickness found a significant difference ($p=0.001$). The results of the Post Hoc Bonferroni test found a significant difference on group 3. Regression test showed that Moringa oleifera leaves extract gave 47.2% effect on the decrease in the left ventricular thickness of hypertension rats model. The conclusion of this study was Moringa leaf's extract did reveal a significant decrease in blood pressure and left ventricular thickness of white rats wistar strain hypertensive models.*

hipertensi sistemik. Kelebihan beban tekanan menyebabkan respon penyesuaian berupa hipertrofi miosit. Hipertensi persisten yang menyebabkan miokardium melewati batas kapasitas adaptifnya dapat menyebabkan disfungsi, pembesaran jantung, gagal jantung kongesif, dan bahkan kematian mendadak (Kumar, *et al.*, 2013).

Hipertrofi ventrikel kiri (LVH) merupakan kerusakan target organ jantung dengan prevalensi kejadian yang tinggi ditemukan pada penderita hipertensi (Shlomai, *et al.*, 2013). Penelitian jantung Framingham telah menetapkan bahwa hipertensi ringan atau tekanan darah di atas 140/90 mmHg dalam waktu cukup lama akan dapat menginduksi hipertrofi ventrikel kiri (Kumar, *et al.*, 2013). Hipertrofi jantung merupakan respon kompensasi tekanan miokard, termasuk tekanan kuat selama hipertensi. Secara *in vitro* telah dibuktikan jika stimulus hipertrofi seperti angiotensin II dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) meningkat maka akan meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan meningkatnya ukuran kardiomyosit yang menyebabkan hipertrofi jantung (Hingtgen, *et al.*, 2010).

Dari hasil uji fitokimia flavonoid ekstrak etanol daun kelor diketahui positif mengandung flavonoid (Putra, *et al.*, 2016). Kandungan flavonoid pada daun kelor lebih besar jika dibandingkan dengan tanaman obat lain seperti daun lidah buaya (*Aloe vera*), katuk (*Sauropus androgynus*), dan daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) (Lako, *et al.*, 2007; Atawodi, *et al.*, 2010).

Flavonoid telah terbukti dapat melindungi terhadap penyakit kronis yang berhibungan dengan stress oksidatif contohnya penyakit kardiovaskular. Daun kelor merupakan sumber flavonoid yang baik (Pandey & Rizvi, 2009). Flavonoid utama yang ditemukan pada daun kelor adalah myrecetin, quercetin, dan kaempferol. Daun kelor memiliki konsentrasi myrecetin sebanyak 5.8 mg/g, quercetin 0.207 mg/g, dan kaempferol 7.57 mg/g (Sultana & Anwar, 2007; Coppin, *et al.*, 2013). Quercetin ditemukan pada daun kelor kering dengan konsentrasi 100mg/100g (Lako, *et al.*, 2007)

(Atawodi, *et al.*, 2010). Quercetin adalah antioksidan kuat dengan beberapa sifat terapeutik (Bischoff, 2008).

Flavonoid merupakan antioksidan yang dapat mensupresi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan mekanisme kerja menghambat enzim-enzim atau mengikat trace element yang terkait dengan pembentukan radikal bebas (Widiasari, 2018). Selama ini daun kelor telah banyak diteliti manfaatnya dalam mengobati berbagai macam penyakit namun belum ada penelitian tentang bagaimana pengaruh ekstrak daun kelor terhadap ketebalan ventrikel kiri jantung pada hipertensi.

Berdasar dari latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk meneliti tentang "Pengaruh Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap penurunan tekanan darah dan Ketebalan Ventrikel Kiri Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* strain wistar) Model Hipertensi".

METODE PENELITIAN

Tahap Pembuatan Simplisia

Daun kelor sebanyak 1,27 kg yang telah dikumpulkan dicuci dengan air bersih yang mengalir untuk menghilangkan segala kotoran yang menempel, lalu ditiriskan dan disimpan dalam wadah tertutup. Simplisia yang sudah dibersihkan akan dikeringkan di oven dengan suhu sekitar 50°C kemudian diukur menggunakan alat *moisture balance* untuk mengukur kadar airnya. Simplisia yang sudah kering akan di *grinder* dan di ayak menggunakan *Mesh 40* sehingga diperoleh serbuk simplisia daun kelor yang akan disimpan di wadah yang bersih dan tertutup dengan rapat (Anas, Imron, & Ningtyas, 2016).

Tahap Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kelor

Proses maserasi simplisia daun kelor dilakukan dengan merendam 300 gram serbuk daun kelor dengan 2.250 mL etanol 70% dalam bejana yang tertutup dan terlindung dari sinar matahari secara langsung. Proses perendaman ini dilakukan selama tiga hari sambil diaduk beberapa kali kemudian disaring dan diperas hingga diperoleh hasil maserat pertama. Ampas yang sudah diperas direndam kembali dengan cairan etanol 70% sebanyak 750 ml selama tiga hari hingga diperoleh maserat kedua. Kedua maserat kemudian digabungkan dan didiamkan selama semalam lalu diendapkan. Maserat dipekatkan dengan menggunakan *rotary*

Jurnal Kesehatan Islam

evaporator pada suhu 500°C sehingga diperoleh ekstrak kental daun kelor (Anas, Imron, & Ningtyas, 2016).

Pemberian Induksi dan Ekstrak Daun Kelor

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) akan diinduksi menurut penelitian Puspitaningrum dkk (2017) dengan Prednisone® dosis 1,5 mg / kgBB dalam NaCl 2% satu hari sekali secara oral melalui sonde selama 14 hari berturut-turut. Pengukuran tekanan darah tikus akan dilakukan pada hari ke-15 untuk mengetahui peningkatan tekanan darah tikus setelah diinduksi. Dosis ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) yang diberikan, yaitu sebesar : 200 mg / kgBB, 400 mg / kgBB, dan 600 mg / kgBB ekstrak etanol daun kelor

Pengukuran Tekanan Darah

Pengukuran tekanan darah menggunakan alat pengukur *Non-Invasive Blood Pressure* (non invasif CODA®) dengan metode *Rat-Tail Cuff*. Alat ini menggunakan prinsip pengukuran tipe *volume pressure recording* dan akan diperoleh 6 hasil parameter, yaitu tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan darah rata-rata, kecepatan denyut jantung, volume darah ekor dan aliran darah ekor. Parameter tekanan darah yang nantinya akan dianalisis adalah tekanan darah sistol dan diastol (Suhaidarwati, 2016).

Pengukuran tekanan darah dilakukan pada hari pertama sebelum hewan coba diinduksi agar dapat mengetahui tekanan darah awal dari tikus, pada minggu keenam setelah hewan coba diinduksi, dan pada minggu kedelapan setelah hewan coba diberikan ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*).

Pengukuran ketebalan ventrikel kiri

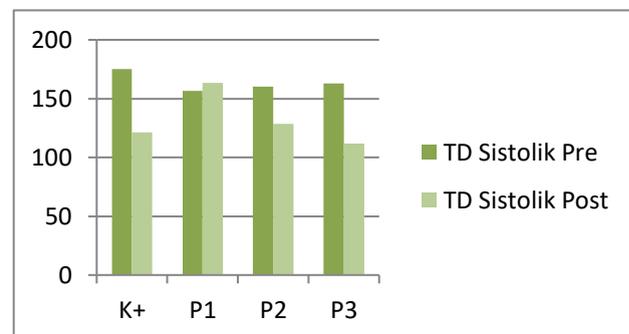
Pengamatan histopatologi jantung tikus dilakukan dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40x. Pengukuran ketebalan ventrikel kiri dilakukan dari lumen hingga lapisan terluar ventrikel kiri jantung dengan menggunakan *software optilab*. Pengukuran tersebut dilakukan pada 8 lapang pandang berbeda sesuai dengan arah 8 mata angin untuk setiap jantung tikus.

HASIL PENELITIAN

Penelitian pengaruh daun kelor (*Moringa*

oleifera Lam.) terhadap tekanan darah tikus putih strain wistar model hipertensi dilaksanakan selama 70 hari. Dimulai dari fase aklimatisasi selama 7 hari, fase induksi hipertensi dengan menggunakan NaCl + Prednison selama 48 hari lalu diukur tekanan darahnya untuk mengetahui tekanan darah tikus, yang kemudian induksi hipertensi dihentikan, lalu tikus diberikan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) dengan berbagai dosis, yaitu 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB selama 14 hari, dilanjutkan dengan pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik serta analisis data selama 7 hari.

Berdasarkan pengamatan yang dilakukan pada tekanan darah sistolik yang normalnya memiliki nilai sekitar 126,22 mmHg, menunjukkan adanya peningkatan rata-rata tekanan darah setelah diinduksi dengan Prednison dan NaCl pada semua kelompok perlakuan. Pengamatan tekanan darah sistolik kembali dilakukan setelah 14 hari tikus diberikan ekstrak daun kelor sesuai dengan dosis kelompok perlakuan masing-masing, dengan hasil terdapat penurunan rata-rata tekanan darah sistolik secara klinis pada kelompok kontrol +, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3 (gambar 1).

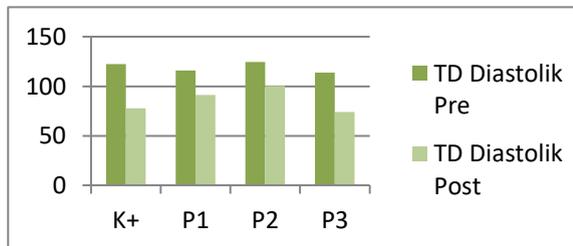


Gambar 1. Tekanan Darah Sistolik Pre dan Post.

Keterangan : (K+) Induksi Prednison + NaCl dan pemberian aquadest; (P1) Induksi Prednison + NaCl dan induksi ekstrak daun kelor 200mg/kgBB; (P2) Induksi Prednison + NaCl dan induksi ekstrak daun kelor 400mg/kgBB; (P3) Induksi Prednison + NaCl dan induksi ekstrak daun kelor 600mg/kgBB

Berdasarkan pengamatan yang dilakukan pada tekanan darah diastolik yang normalnya memiliki nilai sekitar 89,81 mmHg, menunjukkan adanya peningkatan rata-rata tekanan darah diastolik setelah diinduksi dengan Prednison dan NaCl di seluruh kelompok perlakuan. Pengamatan tekanan

darah diastolik tikus kembali dilakukan setelah 14 hari tikus diberikan ekstrak daun kelor sesuai dengan dosis kelompok perlakuan masing-masing, dengan hasil terdapat penurunan rata-rata tekanan darah diastolik secara klinis seluruh kelompok (gambar 2).



Gambar 2. Tekanan Darah Diastolik Pre dan Post.

Keterangan : (K+) Induksi Prednison + NaCl dan pemberian aquadest; (P1) Induksi Prednison + NaCl dan induksi ekstrak daun kelor 200mg/kgBB; (P2) Induksi Prednison + NaCl dan induksi ekstrak daun kelor 400mg/kgBB; (P3) Induksi Prednison + NaCl dan induksi ekstrak daun kelor 600mg/kgBB

Hasil dari uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai sig > 0,05 di seluruh kelompok perlakuan sehingga didapatkan bahwa sebaran datanya berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas menggunakan *Levene* test didapatkan nilai sig > 0,05 yang menandakan bahwa sebaran data tekanan darah normal dan juga homogen. Dari hasil uji T didapatkan pada kelompok P3 memiliki penurunan yang signifikan pada tekanan darah sistolik maupun diastolik dibandingkan kelompok lain (tabel 1).

Tabel 1.

Uji T Berpasangan TD Sistolik dan Diastolik

P	T	T	M	S	T	T	M	S
e	D	D	e	i	D	D	e	i
rl	S	S	a	g	D	D	a	g
a	i	i	n	.	i	i	n	.
k	s	s		(a	a		(
u	t	t		2	s	s		2
a	o	o		-	t	t		-
n	l	l		t	o	o		t
	i	i		a	l	l		a

	k	k	i	i	i	i		
	p	P	l	k	k	l		
	r	o	e	P	P	e		
	e	s)	r	o	d		
		t		e	s)		
				t				
K	1	1	5	0	1	7	4	0
+	7	2	3	,	2	7	5	,
	5	1	,	0	2	,	,	0
	,	,	7	8	,	5	0	5
	2	5	5	4	5	0	0	7
	5	0	0		0		0	
P	1	1	-	0	1	9	2	0
1	5	6	6	,	1	1	4	,
	6	3	,	8	6	,	,	2
	,	,	7	0	,	2	7	1
	7	5	5	7	0	5	5	1
	5	0	0		0		0	
P	1	1	3	0	1	1	2	0
2	6	2	1	,	2	0	4	,
	0	8	,	3	4	0	,	3
	,	,	7	0	,	,	0	9
	2	5	5	5	2	2	0	6
	5	0	0		5	5	0	
P	1	1	5	0	1	7	4	0
3	6	1	1	,	1	3	0	,
	2	1	,	0	3	,	,	0
	,	,	0	3	,	8	0	3
	8	8	0	0	8	0	0	8
	0	0	0		0		0	

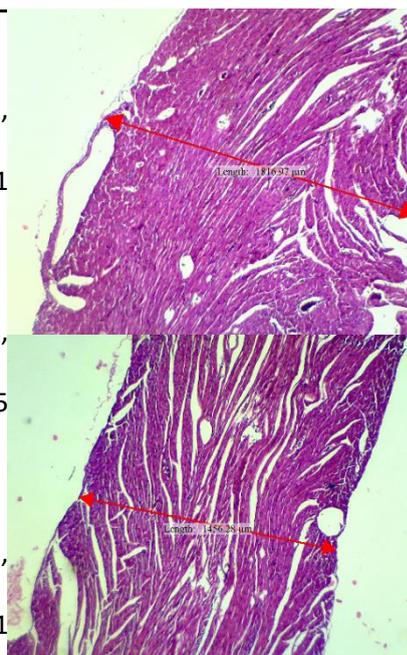
Pada minggu ke-9, tikus dimatikan untuk diambil organ jantung dan diamati ketebalan ventrikel kirinya. Dengan hasil ketebalan menurun secara klinis bila dibandingkan kelompok K+ (tabel 2)

Tabel 2.

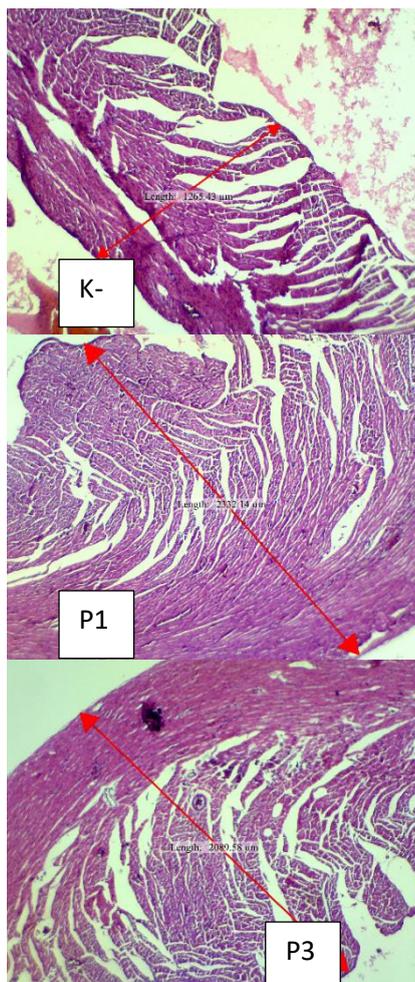
Rerata Ketebalan Ventrikel Kiri Tiap Kelompok Perlakuan

Pe	1	2	3	4	5	Rata-
rla						rata
ku						
an						
K+	1	2	2	2	1	2039,
	8	0	0	2	9	26±1
	9	6	0	5	6	38,65
	4,	9,	8,	9,	4,	

	3	3	7	4	4	
	2	1	9	1	8	
P1	2	1	1	1	2	2019,
	1	9	8	9	2	48±1
	0	5	9	2	1	35,51
	9,	9,	0,	7,	0,	
	5	3	4	3	7	
P2	9	1	7	1	3	
	1	1	1	1	2	1898,
	7	9	8	8	0	83±1
	6	0	6	8	7	12,75
	2,	8,	4,	3,	4,	
P3	9	8	5	2	5	
	7	7	1	6	4	
	1	1	1	1	1	1692,
	8	7	8	5	4	95±1
	3	3	7	6	4	81,81
	7,	3,	7,	7,	8,	
	2	9	7	5	3	
3	3	5	7	1		



Gambar 3. Pengamatan ketebalan ventrikel kiri berdasarkan histopatologi. Pembesaran 10x, pulasan H&E.



K+

P2

Pada hasil uji *One Way ANOVA* didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti pemberian ekstrak daun kelor dalam penelitian ini mampu menurunkan penebalan ventrikel kiri jantung dengan hasil yang cukup signifikan. Pada uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan nilai $< 0,05$ pada kelompok P3 dengan dosis 600 mg/KgBB/hari yang berarti dosis yang mulai memberikan efek kuratif mulai dosis P3 yaitu sebesar 600 mg/KgBB/hari. Pada uji regresi linier didapatkan nilai $(R^2=R \text{ square})$ adalah 0,472. Hal tersebut memiliki arti bahwa 47,2% penebalan ventrikel kiri jantung tikus dipengaruhi oleh dosis ekstrak daun kelor, sedangkan sisanya diduga karena faktor lain. Dari uji regresi linear juga didapatkan persamaan $Y = 2318,428 - 115,957 X$ yang memiliki arti bahwa setiap penambahan 1 mg dosis ekstrak daun kelor akan menurunkan penebalan ventrikel kiri jantung sebesar 115,957 μm . Sedangkan jika tidak ada pemberian ekstrak daun kelor maka penebalan ventrikel kiri jantung adalah sebesar 2318,428 μm .

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, rerata tekanan darah pada semua kelompok perlakuan mengalami peningkatan setelah diinduksi Prednison + NaCl selama 42 hari. Pada penelitian sebelumnya, induksi hipertensi

dengan 1,5 mg/KgBB terbukti menyebabkan tikus menjadi hipertensi pada minggu ke-2 induksi (Nisa, *et al.*, 2017). Pernyataan ini didukung juga oleh penelitian lain yang juga menyebutkan induksi hipertensi dilakukan dengan metode buatan pada tikus putih dengan diberikan prednisone sebanyak 1,5 mg/KgBB dalam NaCl 2,0% setiap hari selama 48 hari sehingga terjadi peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus putih jantan menjadi > 145-200 mmHg (Suryono, 2015). Salah satu faktor penyebab terjadinya hipertensi karena asupan garam yang berlebihan. Hal ini karena penumpukan garam di dalam tubuh akan meningkatkan volume cairan ekstrasel. Konsumsi natrium yang berlebihan dapat menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstrasel meningkat (Rauf, *et al.*, 2018). Hal ini sesuai dengan landasan teori bahwa pemberian Prednisone dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah jika diberikan dalam dosis yang besar. Steroid yang memiliki efek mineralokortikoid, menyebabkan retensi natrium dan cairan serta pengeluaran kalium. Pada pasien dengan fungsi kardiovaskuler dan ginjal yang normal, hal ini menyebabkan alkalosis hipokalemik dan akhirnya menimbulkan peningkatan tekanan darah. (Suhaidarwati, 2016). Konsumsi NaCl yang berlebih juga dapat menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraselular meningkat dan sebagai kompensasinya, cairan intraselular ditarik keluar, sehingga volume cairan ekstraselular meningkat yang mengakibatkan peningkatan volume darah. Konsumsi garam dalam jumlah yang tinggi juga dapat mengecilkan diameter arteri, sehingga jantung harus memompa lebih keras lagi untuk mendorong volume darah yang meningkat melalui ruang yang semakin sempit yang mengakibatkan terjadinya hipertensi (Restiani, Moerfiah, dan Yulia; 2013).

Induksi prednisone sebanyak 1,5 mg/KgBB dalam NaCl 2,0% setiap hari selama 6 minggu juga diketahui menyebabkan hipertrofi miokardium pada ventrikel kiri jantung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus strain wistar*). Hipertensi membuat beban jantung meningkat yang akan membuat ventrikel kiri terus bekerja lebih keras dalam memompakan darah ke sirkulasi, hal ini menyebabkan kegagalan

miokardium. Respon tubuh terhadap kegagalan miokardium adalah dengan meningkatnya tumor *necrosis factor- α* (TNF- α). Tingginya kadar tumor *necrosis factor- α* (TNF- α) berakibat pada *Reactive Oxygen Species* (ROS) jantung meningkat. Disisi lain, angiotensin II juga menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) jantung. Dengan tingginya kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) jantung maka sarkomer dan miosit jantung menjadi hipertrofi. Dengan begitu secara makroskopis dapat diketahui telah terjadi hipertrofi ventrikel kiri. Pada kelompok tikus kontrol positif (K+), perlakuan satu (P1), perlakuan dua (P2), dan perlakuan tiga (P3) terjadi hipertrofi ventrikel kiri jantung dikarenakan hipertrofi merupakan respon penyesuaian terhadap kelebihan beban tekanan. Pada penelitian ini dilakukan pengamatan pada ketebalan ventrikel kiri jantung tikus karena penyakit jantung hipertensi lebih sering mengenai sisi kiri jantung akibat hipertensi sistemik (Kumar, *et al.*, 2013).

Penurunan ketebalan ventrikel kiri tikus putih jantan yang diberi ekstrak daun kelor disebabkan oleh flavonoid, dari hasil uji fitokimia flavonoid ekstrak etanol daun kelor diketahui positif mengandung flavonoid (Putra, *et al.*, 2016). Flavonoid merupakan antioksidan yang dapat mensupresi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan mekanisme kerja menghambat enzim-enzim atau mengikat trace element yang terkait dengan pembentukan radikal bebas (Widiasari, 2018). Ekstrak daun kelor juga mengandung antioksidan (*Quercetin*) yang berperan sebagai *Angiotensin Converting Enzyme inhibitor* (ACE-i) yang menyebabkan angiotensin I tidak dapat diubah menjadi angiotensin II dan dapat membuat bradikinin yang dihasilkan oleh endotel tidak cepat terdegradasi, sehingga terjadi vasodilatasi terus menerus. Senyawa Kalium, *Arginine*, *Tryptophan*, dan *Tyrosine* pada ekstrak daun kelor juga dapat menghambat Angiotensin II sehingga tidak terjadi vasokonstriksi (Tulungnen, Sapulete, & Pangemanan, 2016).

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) memberikan pengaruh signifikan pada penurunan tekanan darah dan ketebalan ventrikel kiritikus putih strain wistar model hipertensi. Dosis ekstrak daun kelor yang memberikan efek paling signifikan terhadap penurunan tekanan darah dan ketebalan ventrikel kiri adalah 600 mg/kgBB.

DAFTAR RUJUKAN

- Anas, Y., Imron, A., & Ningtyas, S. I. 2016. Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera Lam.*) Sebagai Peluruh Kalsium Batu Ginjal secara In Vitro. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 3, 7-14.
- Atawodi, S. E. et al., 2010. Evaluation of the Polyphenol Content and Antioxidant Properties of Methanol Extracts of the Leaves, Stem, and Root Barks of *Moringa oleifera Lam.* *Journal Of Medical Food*, 13(3), p. 710–716.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. 2013 ed. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Bischoff, S. C., 2008. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, Volume 11, pp. 733-740.
- Coppin, J. P. et al., 2013. Determination of flavonoids by LC/MS and anti-inflammatory activity in *Moringa oleifera*. *Journal Of Functional Foods*, Volume 5, pp. 1892-1899
- Hingtgen, S. D. et al., 2010. Superoxide scavenging and Akt inhibition in myocardium ameliorate pressure overload-induced NF-kB activation and cardiac hypertrophy. *Physiol Genomics*, Volume 41, pp. 127-136.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. & Leonard, R. S., 2013. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Lako, J. et al., 2007. Phytochemical flavonols, carotenoids and the antioxidant properties of a wide selection of Fijian fruit, vegetables and other readily available foods. *Food Chemistry*, Volume 101, p. 1727–1741.
- Nisa, U., Fitriani, U. & Wijayanti, E., 2017. Aktivitas Ramuan Daun Salam, Herba Pegagan, Akar Alang-Alang dan Biji Pala pada Tikus Hipertensi yang Diinduksi Prednison dan Garam. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 7(2), pp. 87-94.
- Pandey, K. B. & Rizvi, S. I., 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), pp. 270-278.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2015. *Pedoman Tatalaksana Hipertensi Pada Penyakit Kardiovaskular*. 1 ed. s.l.:Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Putra, I. W. D. P., Dharmayudha, A. A. G. O. & Sudimartini, L. M., 2016. Identifikasi Senyawa Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera L*) di Bali. *Indonesia Medicus Veterinus*, 5(5), pp. 464-473.
- Rauf, A., Ningsi, S. & Suhaidarwati, F., 2018. Uji Efek Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine americana Merr.*) Sebagai Antihipertensi Pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*). *JF FIK UINAM*, pp. 55-65.
- Restiani, R., Moerfiah, & Yulia, I. 2013. Efek Antihipertensi Ekstrak Etanol Daun Kelor pada Tikus Putih Jantan Galur *Sprague-dawley*. 1-12.
- Shlomai, G., Grassi, G., Grossman, E. & Mancia, G., 2013. Assessment of Target Organ Damage in the Evaluation and Follow-Up of Hypertensive Patients: Where Do We Stand? *The Journal of Clinical Hypertension*, 15(10), pp. 742-747.
- Suhaidarwati, F. 2016. Uji Aktivitas Antihipertensi Ekstrak Etanol Umbi Lapis Bawang Dayak (*Eleutherine Americana Merr.*) pada Hewan Coba Tikus (*Rattus Norvegicus*) Jantan. 1-77.
- Sultana, B. & Anwar, F., 2007. Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected. *Food Chemistry*, Volume 108, pp. 879-884.
- Suryono, 2015. DLBS1033 Reduces Blood Pressure Of Hypertensive Wistar-Strain Rats. *Folia Medica Indonesiana*, 51(3), pp. 168-172.
- Widiasari, S., 2018. Mekanisme Inhibisi Angiotensin Converting Enzym Oleh Flavonoid Pada Hipertensi. *Collaborative Medical Journal (CMJ)*, 1(2), pp. 30-44

