

**PENGARUH PEMBERIAN NANOEMULSI JAHE MERAH**

*(Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma)*

**TERHADAP TEKANAN DARAH**

**Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar  
yang Diinduksi *Unilateral Ureteral Obstruction* (UUO)**

**Skripsi**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

**Muhammad Arda Fillah**

**30102000117**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2024**

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN NANOEMULSI JAHE MERAH**  
*(Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma)*  
**TERHADAP TEKANAN DARAH**  
**Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar**  
**yang Diinduksi *Unilateral Ureteral Obstruction* (UO)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

**Muhammad Arda Fillah**

**30102000117**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 26 Februari 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

Dr. dr. Hadi Sarosa, M. Kes.

dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

dr. Ulfah Dian Indrayani, M. Sc.

dr. Angga Pria Sundawa, M. Biomed

Semarang, 26 Februari 2024

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH.

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muhammad Arda Fillah

NIM : 30102000117

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN NANOEMULSI JAHE MERAH (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) TERHADAP TEKANAN DARAH (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi *Unilateral Ureteral Obstruction (UO)*)**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 26 Februari 2024  
Yang menyatakan,



Muhammad Arda Fillah

## PRAKATA

*Assalamu alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh*

*Alhamdulillahirobbilalamin*, puji syukur kehadiran Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah serta anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pemberian Nanoemulsi Jahe Merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) terhadap Tekanan Darah – Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Unilateral Ureteral Obstruction”.

Karya tulis ilmiah ini disusun sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Selesaiannya penulisan karya tulis ilmiah ini tidak luput dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH., Sp. KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melaksanakan penelitian ini.
2. Dr. dr. Hadi Sarosa, M. Kes., selaku pembimbing pertama serta dr. Ulfah Dian Indrayani, M. Sc. selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dukungan, serta pengetahuan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed. selaku penguji pertama dan dr. Angga Pria Sundawa, M. Biomed. Selaku penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk menguji, memberikan bimbingan, dukungan, pengetahuan, serta arahan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

4. Bapak Mardhi, Bapak Taufiq, Bapak Lekhan dan Ibu Eva staff Laboratorium Pengembangan Hewan Uji, Fisiologi, dan Kimia dan Bapak/Ibu staff IBL FK Unissula serta Mbak Wahyu staff Laboratorium Teknologi Farmasi STIFAR yang telah membantu dalam terlaksananya penelitian ini.
5. Bapak H. Saifuddin, SH., S. Pd., M. SI. dan Ibu Hj. Khoiriyah, AMd. Keb. dr. Diah Nahdliana, M. Faisal Adi Putra, SE., drg. Fina Akmalia, drg. Hamizul Fuad selaku keluarga penulis yang selalu memberikan support, fasilitas, dan dorongan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
6. Sahabat kelompok bimbingan Muhammad Aqila Prasetya, Muhammad Faiq Dhiya Ulhaq, dan Fredy Prasetyo Wibowo, TXC (Fairuz, Haidar, Aji, Bram, Agung, Bintang, Fadli, Rafidan), Asisten Laboratorium Farmakologi 2020 dan 2021 (Deva, Akmal, Ismi, Diska, Shoffa, Nisa, dan Elfrida), ex-Griya Fariz (Fairuz, Rodjik, Dwiki), O CORP, teman-teman Astrocytes, Astroboy serta teman-teman yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang kebersamai, memberi *insight*, motivasi, serta support untuk penulis dalam melewati masa preklinik.
7. Bapak/ibu karyawan FK Unissula yang telah membantu dalam proses administrasi dan pengambilan data.

Semoga Allah SWT membalas seluruh kebaikan, support, dan doa yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih memiliki banyak keterbatasan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca.

Sebagai penutup kata, penulis berharap karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi masyarakat luas.

*Wassalamu alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.*

Semarang, 26 Februari 2024  
Penulis,

Muhammad Arda Fillah



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tekanan Darah.....	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Pengaturan Tekanan Darah.....	8
2.1.3. Pengukuran Tekanan Darah.....	10
2.1.4. Hipertensi.....	12
2.2. Jahe Merah.....	26
2.2.1. Definisi.....	26
2.2.2. Kandungan Jahe Merah.....	27
2.2.3. Nanoemulsi.....	33

2.2.4.	Hubungan Pemberian Jahe Merah dengan Tekanan Darah .....	35
2.3.	Kerangka Teori .....	38
2.4.	Kerangka Konsep .....	39
2.5.	Hipotesis .....	39
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		40
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	40
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	41
3.2.1.	Variabel Penelitian.....	41
3.2.2.	Definisi Operasional.....	42
3.3.	Subjek Penelitian .....	43
3.3.1.	Subjek Uji Penelitian.....	43
3.3.2.	Besar Subjek Uji .....	43
3.3.3.	Kriteria Inklusi .....	44
3.3.4.	Kriteria <i>Drop Out</i> .....	44
3.4.	Alat dan Bahan Penelitian.....	44
3.4.1.	Alat.....	44
3.4.2.	Bahan.....	44
3.5.	Cara Penelitian .....	45
3.5.1.	Cara Pembuatan Bubuk <i>Simplisia</i> .....	45
3.5.2.	Cara Pembuatan Ekstrak Jahe Merah.....	46
3.5.3.	Cara Pembuatan Nanoemulsi Jahe Merah.....	46
3.5.4.	Dosis Penelitian.....	47
3.5.5.	Prosedur Induksi <i>Unilateral Ureteral Obstruction (UUO)</i> .....	47
3.5.6.	Pelaksanaan Penelitian .....	48
3.5.7.	Cara Pengukuran Tekanan Darah Tikus .....	49
3.6.	Alur Penelitian .....	50
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	51
3.7.1.	Tempat Penelitian.....	51
3.7.2.	Waktu Penelitian .....	51
3.8.	Analisa Hasil .....	51



BAB IV HASIL PENELITIAN .....	53
4.1. Hasil Penelitian .....	53
4.2. Pembahasan.....	59
BAB V KESIMPULAN.....	66
5.1. Kesimpulan .....	66
5.2. Saran .....	66
DAFTAR PUSTAKA .....	67
LAMPIRAN.....	73



## DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AchE	: <i>Asetilcholine Esterase</i>
ANP	: <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
AT1R	: <i>Angiotensin Type 1 Receptor</i>
AT2R	: <i>Angiotensin Type 2 Receptor</i>
BUN	: <i>Blood Urine Nitrogen</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
eNOS	: <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MasR	: <i>Mas Receptor</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOX	: <i>NADPH-Oxidase</i>
Nrf2	: <i>Nuclear-factor-erythroid-2 related factor 2</i>
PGE <sub>2</sub>	: <i>Prostaglandin E<sub>2</sub></i>
RBF	: <i>Renal Blood Flow</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SRAA	: <i>Sistem Renin Angiotensin Aldosteron</i>
TNF $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
UUO	: <i>Unilateral Ureteral Obstruction</i>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Klasifikasi Tekanan Darah Menurut JNC VIII.....	12
Tabel 4.1.	Hasil Uji Normalitas Rerata Tekanan Darah Sistolik Sebelum, Sesudah Diinduksi UO dan Setelah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar .....	55
Tabel 4.2.	Hasil Uji Normalitas Rerata Tekanan Darah Diastolik Sebelum, Sesudah Diinduksi UO dan Setelah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar .....	55
Tabel 4.3.	Hasil Rerata Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah Induksi UO Pada Tikus Jantan Galur Wistar Uji <i>Wilcoxon Rank</i> .	56
Tabel 4.4.	Hasil Rerata Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah Induksi UO Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Uji t-berpasangan .....	56
Tabel 4.5.	Hasil Rerata Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Uji <i>Wilcoxon Rank</i> .....	57
Tabel 4.6.	Hasil Rerata Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Uji t-berpasangan .....	57
Tabel 4.7.	Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Selisih Penurunan Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar .....	58
Tabel 4.8.	Hasil Rerata Selisih Penurunan Tekanan Darah Sistolik dengan Uji <i>One-Way ANOVA</i> .....	58
Tabel 4.9.	Hasil Rerata Selisih Penurunan Tekanan Darah Diastolik dengan Uji <i>One-Way ANOVA</i> .....	58
Tabel 4.10.	Hasil Rerata Selisih Penurunan Tekanan Darah Sistolik dengan Uji <i>Post Hoc LSD</i> .....	59

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Prinsip Pengukuran Tekanan Darah Metode <i>Fingercuff</i> .....	11
Gambar 2.2.	Pengaruh NO Terhadap Pengaturan Tekanan Darah Pada Hipertensi .....	18
Gambar 2.3.	Patofisiologi Hipertensi .....	24
Gambar 2.4.	Struktur Kimia Gingerol.....	29
Gambar 2.5.	Struktur Kimia Shogaol.....	30
Gambar 2.6.	Struktur Kimia Zingeron .....	31
Gambar 2.7.	Struktur Umum Flavonoid.....	32
Gambar 2.8.	Tempat <i>penghambatan Angiotensin Converting Enzyme (ACE)</i> oleh obat-obatan ACE Inhibitor .....	37
Gambar 2.9.	Kerangka Teori.....	38
Gambar 2.10.	Kerangka Konsep .....	39
Gambar 3.1.	Rancangan Penelitian .....	40
Gambar 3.2.	Alur Penelitian.....	50
Gambar 4.1.	Diagram Batang Rerata Tekanan Darah Sistolik terhadap Seluruh Kelompok pada Tikus Jantan Galur Wistar Pre UUO, Post UUO dan Post Perlakuan. ....	54
Gambar 4.2.	Diagram Batang Rerata Tekanan Darah Diastolik terhadap Seluruh Kelompok pada Tikus Jantan Galur Wistar Pre UUO, Post UUO dan Post Perlakuan. ....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Rerata Pengukuran Tekanan Darah Pre UUO, Post UUO dan Post Perlakuan .....	73
Lampiran 2.	Prosedur Pembuatan Nanoemulsi Jahe Merah dan Hasil Evaluasi	74
Lampiran 3.	Uji Normalitas dan Homogenitas Rerata Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik dan Selisih Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik dengan Uji <i>Shapiro Wilk</i> dan <i>Levene Test</i> .....	77
Lampiran 4.	Rerat Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik dengan Uji <i>Wilcoxon Rank</i> dan <i>t</i> berpasangan.....	79
Lampiran 5.	Rerata Selisih Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Post UUO dan Post Perlakuan dengan Uji <i>One-Way ANOVA</i> .....	81
Lampiran 6.	Surat Ijin dan Persetujuan Penelitian.....	82
Lampiran 7.	<i>Ethical Clearance</i> .....	85
Lampiran 8.	Dokumentasi Penelitian.....	86
Lampiran 9.	Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	95
Lampiran 10.	Surat Bebas Laboratorium.....	96
Lampiran 11.	Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	97

UNISSULA  
جامعة سلطان أبوبنح الإسلامية

## INTISARI

Jahe merah memiliki potensi dalam mengatasi kasus hipertensi dengan mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA). Prevalensi hipertensi terus meningkat tiap tahunnya. Formulasi nanoemulsi jahe merah diharapkan dapat menurunkan tekanan darah lebih efektif pada pasien hipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah dalam menurunkan tekanan darah.

Penelitian eksperimental dengan desain *Pre and Post test control group design* dengan subjek uji tikus putih jantan galur wistar dibagi dalam 5 kelompok secara acak, yaitu Kelompok Normal/KN, Kontrol Positif/K(+), Kontrol Negatif/K(-), Perlakuan 1/P1 dan Perlakuan 2/P2. Kelompok selain KN dilakukan induksi UUO selama 8 hari selanjutnya diberi perlakuan nanoemulsi jahe merah 180mg/200gBB (P1), 360mg/200gBB (P2). Data dianalisis dengan uji beda Wilcoxon Rank dan uji t berpasangan.

Rerata selisih tekanan darah sistolik pada kelompok K(-) sebesar  $35,3 \pm 10,7$  dan diastolik sebesar  $23,18 \pm 11,8$ . Rerata selisih penurunan tekanan darah sistolik pada kelompok P1 sebesar  $16,4 \pm 19,1$  dan diastolik sebesar  $6,8 \pm 22,3$ . Rerata penurunan tekanan darah sistolik pada kelompok P2 sebesar  $37,3 \pm 16,5$  dan diastolik sebesar  $26,6 \pm 13,8$ . Berdasarkan hasil rerata penurunan tekanan darah, pemberian nanoemulsi jahe merah dosis 180mg/200gBB dan 360mg/200gBB sama efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik.

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian nanoemulsi jahe merah berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah sistolik.

**Kata kunci** : nanoemulsi; jahe merah; tekanan darah; hipertensi.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum Rhizoma*) merupakan tanaman yang dapat hidup di daerah tropis, contohnya Indonesia (Agoes, 2012). Jahe merah berpotensi menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi, karena banyaknya kandungan jahe merah yang dapat mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), salah satunya adalah flavonoid (Alva Nadia, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Guerrero *et al.* (2012), terdapat perbedaan keefektifan dari berbagai struktur flavonoid terhadap aktifitas *Angiotensin Converting Enzyme-inhibitor* (ACEI). Quercetin yang merupakan salah satu bentuk flavonoid yang ada di jahe merah memiliki aktifitas penghambatan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) cukup tinggi pada angka 32,0% pada konsentrasi 100µM dan 79,5% pada konsentrasi 500µM. Penelitian yang dilakukan pada tikus induksi *Unilateral Ureteral Obstruction* (UUO) menyebutkan bahwa pemberian nanoemulsi jahe merah pada dosis 360 mg lebih efektif daripada dosis 540 mg dalam menurunkan tekanan darah dan menghambat aktifitas ACE (Hanifah *et al.*, 2021), namun pada penelitian yang dilakukan oleh Putu Dewi & Ma'ruf (2023) menemukan ekstrak jahe merah memiliki efek toksik terhadap hati pada dosis 400 mg/kgBB menimbulkan degenerasi hidropik dan dosis 800 mg/kgBB menimbulkan nekrosis pada minggu ke-4. Sejauh ini penelitian yang membahas tentang

nanoemulsi jahe merah dengan dosis yang kecil untuk menghindari efek toksik jahe merah itu sendiri masih terbatas.

Flavonoid merupakan salah satu senyawa fitokimia yang ada terkandung pada tanaman-tanaman herbal, salah satunya adalah jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*). Flavonoid bermanfaat sebagai analgesik, antitumor, antioksidan, antiinflamasi, antibiotik, antialergi serta diuretik (Yuliningtyas *et al.*, 2019). Flavonoid terdapat pada berbagai macam tanaman, buah dan rimpang. Senyawa flavonoid yang sering ditemukan adalah polifenol quercetin. Quercetin memiliki peran antihipertensi dengan memodifikasi berbagai macam faktor yang berpengaruh terhadap tekanan darah seperti : kompliens dan resistensi vaskular, volume darah, sistem saraf otonom, dan sistem renin-angiotensin-aldosteron melalui kemampuan antiinflamasi dan antioksidan flavonoid (Marunaka *et al.*, 2017). Flavonoid disebut dapat mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosterone dengan menghambat kerja dari ACE (Alva Nadia, 2020). Pengaturan tekanan darah dipengaruhi oleh sistem neurohumoral. Medula batang otak menjadi pusat kontrol kardiovaskular melalui jaras simpatis. Selain itu epinefrin dan norepinefrin juga berpengaruh terhadap pengaturan tekanan darah dengan pengaktifan persarafan simpatis dan parasimpatis. Vasopresin dan angiotensin II juga memiliki peran penting sebagai pengatur keseimbangan cairan dan volume darah. Angiotensin II merupakan bagian dari sistem renin-angiotensin-aldosteron yang merangsang terjadinya vasokonstriksi, rasa haus dan



peningkatan reabsorpsi H<sub>2</sub>O dan Na pada tubulus ginjal (Sherwood, 2016). Selain flavonoid, beberapa senyawa yang terkandung pada jahe merah seperti gingerol dan shogaol bermanfaat sebagai antihiperlipidemia melalui mekanisme penghambatan prostaglandin dengan efek samping yang kecil. Beberapa kandungan dalam jahe merah juga berperan sebagai *Acetylcholine Esterase inhibitor* (AChEI), *xanthine oxidase inhibitor*, antioksidan, antikanker dan antimikroba. (Suciyati & Adnyana, 2017).

Berdasarkan data WHO, pada tahun 2019 terdapat ± 626 juta wanita dan 652 juta pria pada skala usia 30-79 tahun yang memiliki hipertensi, angka ini meningkat hampir dua kali lipat dari prevalensi pada tiga dekade sebelumnya. Peningkatan prevalensi tersebut dapat disebabkan oleh peningkatan populasi dan penuaan, serta buruknya tingkat deteksi, pengobatan, dan kontrol pada sebagian besar pasien hipertensi (Zhou *et al.*, 2021). Di Indonesia pada tahun 2018, prevalensi kejadian hipertensi menurut hasil pengukuran pada penduduk dengan usia ≥18 tahun mencapai 34,11% dari total pengukuran yang telah dilakukan pada 658.201 penduduk dari provinsi-provinsi yang ada di Indonesia (Riskesdas, 2019). Pada 2015, terdapat 7,8 juta kasus kematian yang memiliki nilai sistolik ≥140 mmHg (14,0% dari semua kasus kematian). Angka kematian dengan hipertensi (tekanan sistol ≥140 mmHg) mencapai 3,6 juta (40,1% kematian akibat penyakit jantung iskemik), 1,1 juta (38,1% kematian akibat stroke nonhemoragik/iskemik) dan 1,4 juta (42,5% kematian akibat stroke hemoragik) (Mills *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian menyatakan bahwa jahe dan senyawa-senyawanya dapat mempengaruhi tekanan darah. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Alva Nadia (2020) menjelaskan bahwa di dalam jahe terkandung senyawa-senyawa kimia seperti gingerol, zingeron, flavonoid, potasium serta minyak atsiri yang memiliki manfaat dalam menurunkan tekanan darah. Pada penelitian yang sama juga menyebutkan bahwa mekanismenya dengan mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron dengan menghambat aktivitas ACE. Penelitian dari Akinyemi *et al.* (2014), menunjukkan bahwa jahe memiliki peran antihiperkolestolemia dengan mekanisme penghambatan ACE, sehingga juga dapat digunakan sebagai terapi hipertensi dan penyakit kardiovaskular lain.

Pada penelitian sebelumnya yang meneliti tentang nanoemulsi jahe merah terhadap tekanan darah dan kadar ACE menyatakan bahwa nanoemulsi jahe merah dengan ukuran nanopartikel 32,8 nm dan indeks polidispersitas 0,268 pada dosis 360 mg/200 g tikus lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah dan menekan kadar ACE pada tikus dengan induksi UUO dibandingkan nanoemulsi jahe merah dengan dosis 540 mg/200 g (Hanifah *et al.*, 2021). Pada fase sub akut ekstrak jahe merah memiliki efek toksik pada hati, hal ini dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Putu Dewi & Ma'ruf (2023), pada mencit (*Mus musculus*) dengan pemberian ekstrak jahe merah dosis 400 mg/kgBB menghasilkan skor uji toksik sebesar 3, hal itu dapat diartikan terjadi degenerasi hidropik.

Pada pemberian dosis 800mg/kgBB skor menunjukkan angka 4 yaitu terjadi nekrosis.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh sediaan nanoemulsi jahe merah dalam menurunkan tekanan darah. Untuk membuktikan manfaat tersebut, penelitian ini akan menilai perubahan nilai tekanan darah pada tikus yang telah diinduksi hipertensi dengan metode UUU untuk meningkatkan tekanan darah tikus.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) dapat berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) dalam menurunkan tekanan darah.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui tekanan darah sebelum dan sesudah pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*).

1.3.2.2. Mengetahui penurunan tekanan darah sesudah pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*).

1.3.2.3. Mengetahui efektifitas pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) dalam menurunkan tekanan darah.

## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dan referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya tentang manfaat jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) terhadap hipertensi.

### 1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang pengaruh jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) dalam menurunkan tekanan darah, sehingga dapat dijadikan opsi baru dalam memilih obat-obatan herbal.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tekanan Darah

##### 2.1.1. Definisi

Tekanan Darah merupakan suatu gaya yang disebabkan antara darah dan dinding pembuluh darah. Tekanan darah juga disebut *Mean Arterial Pressure*/rerata tekanan arteri (MAP). Secara teoritis volume darah yang masuk ke arteri dan menuju arteriol dalam satu waktu adalah konstan/tetap sehingga tidak terjadi penurunan atau peningkatan tekanan darah. Kenyataannya, saat sistol jika satu volume *cardiac output*/isi sekuncup yang keluar dari ventrikel dan masuk kedalam arteri maka hanya sepertiga dari volume tersebut yang akan masuk ke arteriol sehingga dapat menyebabkan perubahan tekanan darah. Saat diastol, darah tidak akan kembali ke arteri, darah akan menuju vena didorong oleh *recoil elastic* (Sherwood, 2016).

Tekanan darah terdiri dari dua hal, yaitu tekanan sistol dan tekanan diastol. Sistol dan diastol disini diambil karena tekanan tersebut timbul saat fase sistol dan diastol ventrikel itu terjadi. Sistol terjadi saat ventrikel mengalami fase pengosongan dan miokardium akan berkontraksi, diastol terjadi saat ventrikel mengalami fase pengisian dan miokardium akan berelaksasi (Hall & Arthur, 2021). Tekanan sistol merupakan tekanan tertinggi yang terjadi pada arteri

saat darah dikeluarkan dari ventrikel ke arteri selama terjadi sistol ventrikel. Tekanan sistol memiliki rata-rata nilai normal pada 120 mmHg. Sementara tekanan diastol adalah tekanan paling rendah yang terjadi pada arteri sesaat ketika darah menuju arteriol atau pembuluh darah yang lebih kecil (kapiler) saat terjadi fase diastol ventrikel. Dan tekanan diastol memiliki rata-rata nilai normal pada angka 80 mmHg (Sherwood, 2016).

### 2.1.2. Pengaturan Tekanan Darah

Pengaturan tekanan darah dapat diatur dengan mengatur curah jantung (*cardiac output*) dan resistensi perifer total.

#### 2.1.2.1. Curah Jantung (*Cardiac Output*)

Pengatur tekanan darah yang pertama adalah curah jantung (*cardiac output*) dipengaruhi oleh kecepatan denyut jantung dan isi sekuncup (*stroke volume*). Kecepatan denyut jantung akan dipengaruhi oleh aktifitas persarafannya yaitu parasimpatis sebagai penurun kecepatan denyut jantung, sedangkan saraf simpatis dan epinefrin mengakibatkan peningkatan kecepatan denyut jantung. Selain itu, saraf simpatis juga akan mempengaruhi peningkatan isi sekuncup. Isi sekuncup dipengaruhi oleh aliran balik vena (*venous return*). Aliran balik vena ditingkatkan oleh vasokonstriksi yang disebabkan rangsangan saraf simpatis, pompa otot rangka, proses

pernapasan dan daya hisap jantung. Volume darah juga memiliki dampak terhadap aliran balik vena kearah jantung. Volume darah dalam jangka pendek dipengaruhi oleh pertukaran cairan pasif *bulk-flow* antara cairan yang ada di pembuluh darah dengan cairan intersisial. Pengaturan volume darah dalam jangka panjang dipengaruhi oleh keseimbangan garam dan air yang melalui sistem hormonal diatur oleh SRAA dan vasopresin (Sherwood, 2016).

#### 2.1.2.2. Tahanan Perifer (*Perifer Resistance*)

Faktor lain yang dapat mempengaruhi tekanan darah adalah resistensi perifer total. Resistensi/tahanan perifer total dipengaruhi oleh jari-jari arteriol dan kekentalan darah. Salah satu yang paling berperan terhadap kekentalan darah adalah jumlah sel darah merah. Namun jika dibandingkan dengan kekentalan darah, jari-jari arteriol memiliki peran lebih signifikan dalam meningkatkan resistensi perifer total. Jari-jari arteriol disebabkan oleh kontrol lokal (intrinsik) dengan menyamakan aliran darah terhadap kebutuhan metabolisme. Selain itu, persarafan simpatis juga dapat mempengaruhi jari-jari arteriol sehingga melalui mekanisme ekstrinsik tersebut akan terjadi vasokonstriksi dan berakibat naiknya resistensi perifer total serta tekanan darah. Selain itu secara

ekstrinsik resistensi perifer total juga dipengaruhi oleh vasopresin dan angiotensin II sebagai vasokonstriktor yang kuat dan memiliki peran yang penting bagi keseimbangan garam dan air di dalam darah (Sherwood, 2016).

### 2.1.3. Pengukuran Tekanan Darah

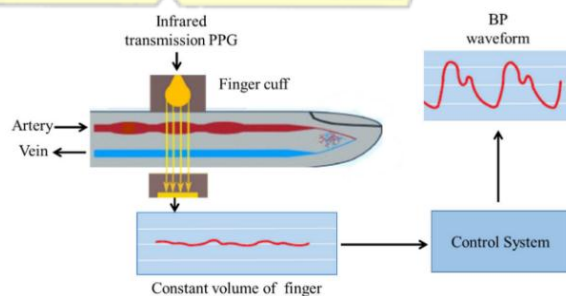
Tekanan darah dapat dinilai secara tidak langsung atau secara langsung. Sfigmomanometer dan transduser akan menilai tekanan arteri, sfigmomanometer mengukur tekanan arteri secara noninvasif dan mengukur tekanannya dalam jangka waktu yang lama, transduser akan mengukur secara langsung dengan memasukkan jarum transduser ke arteri lalu mengirimkan sinyal listrik yang dihasilkan dari aliran arteri, transduser ini dapat mengukur perubahan tekanan arteri yang lebih cepat. Oleh karena itu tekanan darah dapat disebut sebagai tekanan arteri rata-rata/*Mean Artery Pressure* (MAP). (Hall & Arthur, 2021; Sherwood, 2016).

Transduser atau kateter arteri dapat dilakukan secara terus menerus/kontinu untuk mengukur perubahan tekanan darah pada pasien dengan operasi resiko tinggi dan pasien-pasien dalam keadaan kritis. Hal yang harus diperhatikan dalam pengukuran tekanan darah invasif dengan benar adalah pemahaman yang mendalam mengenai prinsip pengukuran dan kriteria-kriteria gelombang tekanan darah yang dihasilkan. Terdapat 5 langkah yang dapat dilakukan dalam mengukur tekanan darah melalui kateter arteri, antara lain : (1)



memilih letak pemasangan kateter, (2) memilih jenis kateter yang ingin digunakan, (3) menyiapkan alat kateterisasi dan alat pelindung diri steril, (4) menyiapkan alat tranduser dengan mengatur level dan menempatkannya pada *zeroline* sebelum digunakan, (5) memeriksa kualitas tekanan darah melalui gelombang yang dihasilkan oleh alat tranduser (Saugel *et al.*, 2020).

Pengukuran tekanan darah menggunakan metode noninvasif secara terus menerus/kontinu dapat dilakukan pada pasien perioperatif nonkardiak dengan memasang *finger cuff*. Pengontrolan metode ini biasa dilakukan untuk mengurangi resiko terjadinya hipotensi pada pasien perioperatif. Metode ini juga dapat mengurangi resiko kejadian *miokard injury* dan gagal ginjal yang disebabkan oleh hipotensi karena dokter dapat memonitor kenaikan dan penurunan tekanan darah secara terus menerus sehingga dapat lebih awal dalam menangani peningkatan maupun penurunan tekanan darah yang abnormal (Maheshwari *et al.*, 2018).



**Gambar 2.1.** Prinsip Pengukuran Tekanan Darah Metode *Fingercuff* (Athaya & Choi, 2022)

## 2.1.4. Hipertensi

### 2.1.4.1. Definisi

Hipertensi merupakan keadaan dimana tekanan darah melebihi batas rerata normal baik sistolik maupun diastolik. Nilai normal sistolik adalah 120 mmHg, dan nilai normal diastolik adalah 90 mmHg. Namun, seseorang dapat dikategorikan hipertensi menurut JNC VIII ketika seseorang memiliki nilai pengukuran tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan diastolik  $\geq 90$  mmHg (Riskesdas, 2019a).

### 2.1.4.2. Klasifikasi

Menurut (A. Kumar *et al.*, 2019), berdasarkan JNC VIII (Amstrong, 2014) nilai tekanan darah diklasifikasikan menjadi normal, prehipertensi, hipertensi stadium 1, dan hipertensi stadium 2 yang pembagiannya dibagi dalam tabel berikut :

**Tabel 2.1. Klasifikasi Tekanan Darah Menurut JNC VIII**

Klasifikasi	Sistolik	Diastolik
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi Stadium 1	140-159	90-99
Hipertensi Stadium 2	$\geq 160$	$\geq 100$

Menurut (Kumar V, Abbas AK, 2015), hipertensi juga diklasifikasikan berdasarkan etiologinya, antara lain : hipertensi primer/essensial dan hipertensi sekunder.

Hipertensi primer disebut juga hipertensi idiopatik karena penyebab spesifiknya belum diketahui secara pasti. Hipertensi primer biasanya tidak sampai menyebabkan kematian, tetapi apabila sampai menimbulkan komplikasi seperti infark miokardium, stroke dan komplikasi lainnya dapat membahayakan nyawa pasien. Hipertensi sekunder merupakan hipertensi yang disebabkan penyakit lainnya, seperti penyakit ginjal primer, penyempitan arteri dan vena renalis (hipertensi renovaskular) atau gangguan adrenal.

#### 2.1.4.3. Etiologi

Hipertensi memiliki beberapa etiologi yang utama dan dapat mempengaruhi peningkatan tekanan darah. Etiologi pada hipertensi primer antara lain (Sherwood, 2016) :

- a. Gangguan pengaturan natrium pada ginjal
- b. Diet tinggi natrium
- c. Diet rendah kalium dan kalsium
- d. Kelainan membran plasma
- e. Kelainan pengaturan nitrit oksida (NO)
- f. Kadar vasopressin yang tinggi

Sementara pada hipertensi sekunder dapat disebabkan oleh gangguan sistem lain seperti menurunnya aliran darah ke ginjal baik disebabkan adanya aterosklerosis maupun obstruksi pada lumen arteri renalis. Penyebab lain adalah

adanya kelainan pada parenkim ginjal yaitu feokromositoma (tumor medulla adrenal), keadaan ini akan meningkatkan kadar epinefrin dan norepinefrin secara abnormal sehingga akan menyebabkan peningkatan curah jantung dan vasokonstriksi arteri perifer secara menyeluruh sehingga berakhir menjadi hipertensi (Sherwood, 2016).

#### 2.1.4.4. Patofisiologi

Keadaan hipertensi dapat disebabkan oleh berbagai macam faktor. Faktor-faktor tersebut dapat berasal dari pengaturan fungsi ginjal, sistem neurohormonal, genetik, dan beberapa penyebab sekunder lain. Penyebab sekunder dari hipertensi yang dimaksud antara lain : penyakit parenkim ginjal, renovascular, renoprival, kelainan endokrin, kehamilan, *sleep apnea*, peningkatan tekanan intrakranial, serta penggunaan hormon eksogen dan obat-obatan (Hall & Arthur, 2021).

##### a. Mekanisme Disfungsi Ginjal

Ginjal menjadi organ yang penting dalam pengaturan tekanan darah. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa disfungsi dari ginjal merupakan salah satu penyebab hipertensi. Beberapa kelainan ginjal yang dapat menyebabkan hipertensi antara lain : vasokonstriksi arteri renalis, kompresi ginjal, dan

penggunaan hormon-hormon pengikat natrium (mineralkortikoid dan Angiotensin II). Hal-hal tersebut akan menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal serta penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) dan meningkatkan reabsorpsi cairan pada ginjal sehingga menyebabkan hipertensi (Hall & Arthur, 2021).

Gangguan disfungsi ginjal yang dapat menyebabkan hipertensi kronik dibagi menjadi 4 jenis berdasarkan penyebabnya : (1) peningkatan tahanan preglomerular, (2) penurunan koefisien filtrasi kapiler glomerulus, (3) penurunan jumlah nefron fungsional, serta (4) peningkatan reabsorpsi tubulus. Hal-hal tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan elektrolit sehingga menyebabkan retensi natrium bersama air dan meningkatkan tekanan darah yang disebabkan oleh peningkatan volume darah (Hall & Arthur, 2021).

Mikrosirkulasi ginjal juga memiliki peran dalam menyebabkan hipertensi arteri selanjutnya akan merusak arteri yang lebih besar menyebabkan kekakuan, lalu akan meningkatkan pulsasi tekanan darah, pulsasi nadi sentral, dan tekanan darah yang selanjutnya akan merusak mikrosirkulasi ginjal karena meningkatnya tekanan darah sistolik sistemik.

Sehingga keduanya (hipertensi dan gagal ginjal) merupakan sebuah lingkaran setan yang akan saling mempengaruhi (Ruiz-Hurtado & Ruilope, 2018).

b. Mekanisme Neurohormonal

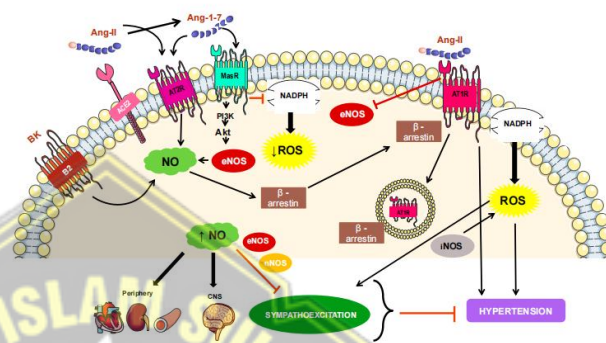
Hipertensi juga dapat disebabkan oleh kelainan neurohormonal. Pengaktifan persarafan simpatis berperan penting dalam meningkatkan tekanan darah dalam beberapa pasien hipertensi. Persarafan simpatis merupakan salah satu yang berperan dalam pengaturan tekanan darah dalam jangka pendek maupun jangka panjang. Pengaktifan saraf simpatis akan menyebabkan vasokonstriksi pada sebagian besar pembuluh darah, meningkatkan kapabilitas pompa jantung, dan meningkatkan detak jantung sehingga tekanan darah akan naik (Hall & Arthur, 2021)

Selain saraf simpatis, sistem renin-angiotensin-aldosteron juga berperan dalam terjadinya peningkatan tekanan darah. Angiotensin II berperan penting dalam menginisiasi mekanisme kelainan vaskular. Sistem renin-angiotensin-aldosteron yang aktif akan menyebabkan hipertensi sensitif garam, penyakit kardiovaskular, dan penyakit ginjal kronik. Kadar angiotensin II yang tinggi disebabkan aktivasinya ACE

yang berperan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Sehingga pada keadaan ini obat-obat golongan ACEI dan *angiotensin reseptor blocker* (ARB) memiliki peran penting dalam menurunkan tekanan darah, SRAA akan aktif ketika seseorang kekurangan pasokan garam/natrium, namun pada modern ini dengan banyaknya konsumsi garam dan obesitas yang disebabkan oleh pandemic menyebabkan pengaktifan SRAA ini tidak tepat dan terganggu (Dobrescu *et al.*, 2021).

Endothelin, nitrit oksida, dan stress oksidatif juga berperan dalam kejadian hipertensi. Endothelin memiliki efek pro dan antihipertensi. Endothelin A ( $ET_A$ ) sebagai prohipertensi berefek dalam menurunkan GFR dan meningkatkan resistensi vaskuler renal. Menurunnya GFR akan mengakibatkan menurunnya ekskresi Na sehingga kadar Na di pembuluh meningkat/tinggi, sedangkan meningkatnya resisten vaskuler renal akan menyebabkan penurunan GFR dan penurunan tekanan hidrostatis kapiler peritubular sehingga tekanan osmotik lebih besar dan membuat reabsorpsi Na dan  $H_2O$  ke kapiler. Sebaliknya, endothelin B ( $ET_B$ ) merupakan

antihipertensi dengan meningkatkan nitrit oksida NO, aktivitas transporter Na, dan 20-HETE sehingga akan menurunkan reabsorpsi Na sehingga Na dan H<sub>2</sub>O di kapiler menurun (Hall & Arthur, 2021).



**Gambar 2.2.** Pengaruh NO Terhadap Pengaturan Tekanan Darah Pada Hipertensi

Nitrit Oksida berperan sebagai vasodilator. Peningkatan sintesis NO pada endotel maupun neural dapat menurunkan stress oksidatif dan menghambat eksitasi sistem simpatis sehingga peningkatan tekanan darah tidak terjadi. Berbeda dengan eNOS maupun nNOS (*endothelium Nitric Oxide Synthase* dan *neuronal Nitric Oxide Synthase*), *inducible NOS* (iNOS) dapat meningkatkan tonus simpatis dan produksi ROS sehingga dapat menyebabkan hipertensi. Oleh karena itu penting adanya NO terhadap pengaturan tekanan darah pada pasien hipertensi sebagai vasodilator, penghambat eksitasi simpatis, serta



penurunan stress oksidatif sehingga tekanan darah akan terkontrol dan turun (Silva. G. M. *et al*, 2021). Proses diatas dapat diilustrasikan seperti pada Gambar 2.2.

c. Stress Oksidatif

Dalam beberapa penelitian menjelaskan bahwa terdapat hubungan yang erat antara ROS, sinyal redoks, dan hipertensi. Pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sangat berperan dalam proses terjadinya stress oksidatif. Pembentukan ROS dipengaruhi dengan adanya *NADPH-Oxidase* (NOX), dimana NOX akan menyebabkan adanya stress pada beberapa reseptor di membran sel dan pada retikulum endoplasma (RE). Selain peran NOX dalam menghasilkan peningkatan ROS, disfungsi mitokondria dan pelepasan eNOS juga akan berperan dalam peningkatan ROS. Peningkatan ROS ini yang selanjutnya akan menyebabkan kondisi stress oksidatif. Selain ROS, terdapat faktor lain yang dapat menyebabkan kondisi stress oksidatif terjadi yaitu, mediator-mediator inflamasi dan disfungsi sistem imun. Kondisi stress oksidatif ini akan menyebabkan adanya disfungsi vaskular, gagal ginjal dan fibrosis kardiovaskular. Beberapa kondisi tersebut akan menyebabkan hipertensi (Griendling *et al.*, 2021).

#### d. Genetik

Beberapa kelainan monogenik dikatakan jarang menjadi penyebab terjadinya kelainan pengaturan tekanan darah (hipertensi dan hipotensi), namun hal ini bukan tidak mungkin gen dapat mempengaruhi pengaturan natrium pada ginjal. Kelainan monogenik yang bisa mengakibatkan peningkatan tekanan darah adalah defek pada gen yang mengkode enzim metabolisme aldosteron contohnya aldosteronsintase,  $11\beta$ -hidroksilase, dan  $17\alpha$ -hidroksilase. Defek pada enzim-enzim ini akan menyebabkan peningkatan sekresi aldosteron, sehingga akan terjadi peningkatan reabsorpsi Na dan  $H_2O$  yang berakhir dengan peningkatan volume darah. Selain itu, mutasi yang terjadi pada protein yang mempengaruhi pengaturan natrium (mutasi gen *EnaC* pada sindrom liddle) juga memiliki mekanisme yang sama dimana mutasi ini menyebabkan adanya peningkatan reabsorpsi Na dan  $H_2O$  (Kumar V, Abbas AK, 2015).

#### e. Obstruksi Ureter

Hipertensi dan obstruksi ureter memiliki hubungan yang erat. Obstruksi ureter dapat menyebabkan hipertensi dengan melibatkan fungsi

ginjal secara unilateral maupun bilateral. Obstruksi ureter dalam jangka panjang dapat menyebabkan penurunan GFR, *renal blood flow* (RBF), dan *renal tubular function*. Penurunan fungsi ginjal menyebabkan terjadinya gangguan filtrasi, reabsorpsi dan augmentasi pada nefron ginjal yang selanjutnya akan berpengaruh terhadap pengaturan sodium dalam darah (Hammad *et al.*, 2023). Pada kasus *unilateral urolithiasis post renal* akan meningkatkan kadar serum kreatinin. *Unilateral ureteral obstruction* juga akan menyebabkan refleksi vasokonstriksi, dan spasme ureter kontralateralnya (Kazama & Nakajima, 2017).

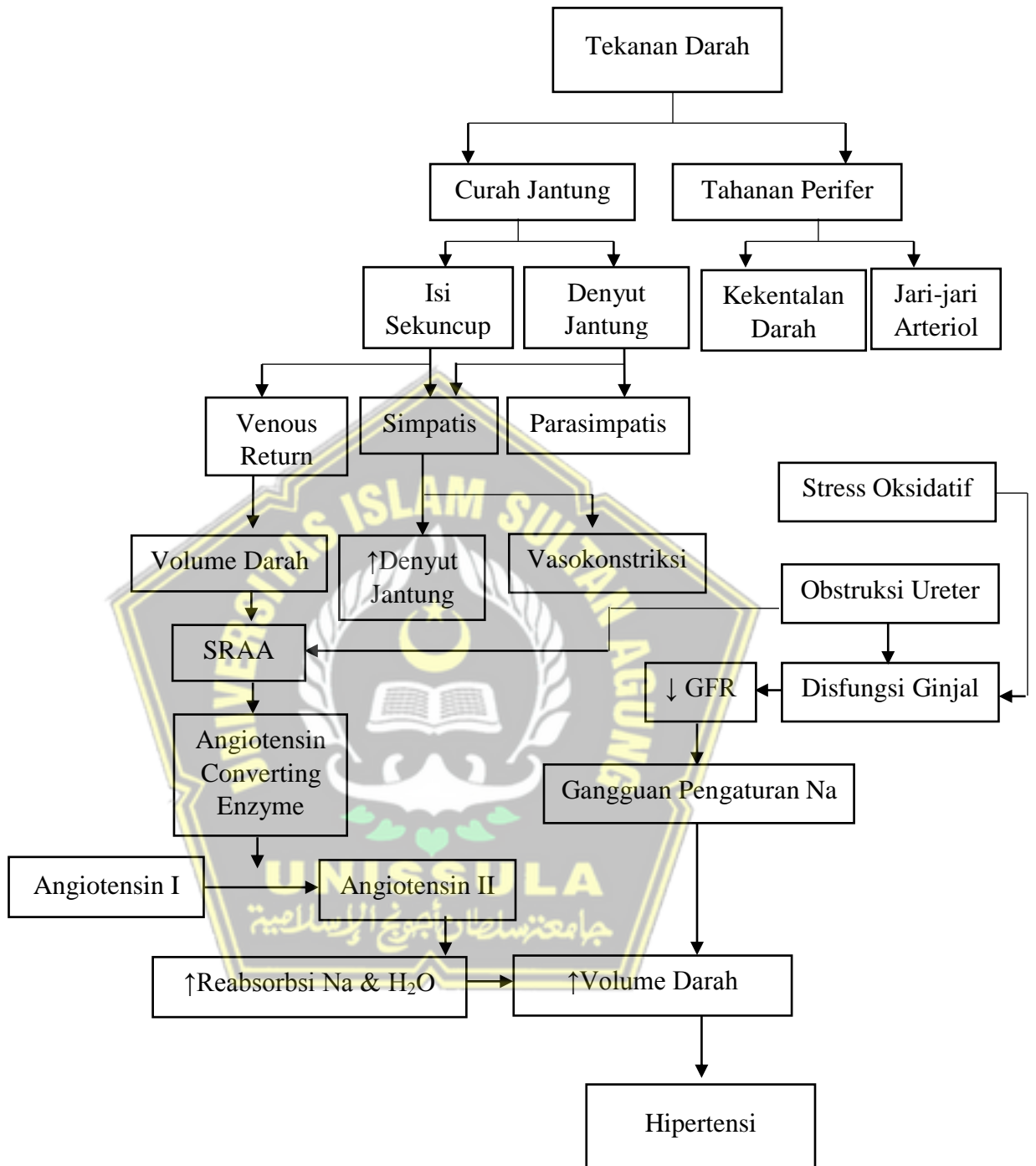
*Unilateral Ureteral Obstruction* meningkatkan ekspresi ACE, Angiotensin II, *Angiotensin Type 1 Receptor* (AT1R). Sebaliknya, pada ACE2, Angiotensin 1-7, *Mas Receptor* (MasR), *Angiotensin Type 2 Receptor* (AT2R) mengalami penurunan pada ginjal yang terjadi obstruksi ureter. Selain itu juga terjadi penurunan GFR dan RBF serta ginjal akan memburuk ketika meningkatnya kadar angiotensin II. Angiotensin II bersama AT1R akan mencetuskan fibrosis ginjal dan apoptosis pada ginjal dengan URO. Sebaliknya MasR dan AT2R berperan dalam

melindungi ginjal dan mengurangi fibrosis ginjal, namun pada tikus model UUO MasR dan AT2R mengalami penurunan sehingga faktor protektif melemah. Sistem renin-angiotensin-aldosteron berinteraksi dengan faktor-faktor vasokonstriksi utama yaitu endothelin dan vasopresin, dan faktor-faktor vasodilatasi utama yaitu bradikinin, prostaglandin E2 dan I2, NO, *atrial natriuretic peptide* (ANP), adenosin, dan beberapa hormon seksual seperti estrogen dan testosteron pada ginjal dengan UUO (Nematbakhsh *et al.*, 2017).

*Unilateral Ureteral Obstruction* yang dilakukan dalam 7 hari menunjukkan adanya hipertrofi pada ginjal kontralateralnya, hal ini ditunjukkan oleh perubahan berat ginjal yang terjadi, namun tidak ada perubahan berat ginjal pada ginjal ipsilateral UUO dilakukan. Peningkatan kreatinin plasma juga terjadi pada UUO yang dilakukan selama 7 hari, hal tersebut menunjukkan adanya penurunan GFR, namun tidak dengan *blood urine nitrogen* (BUN). Peningkatan sitokin-sitokin proinflamasi dan profibrosis juga terjadi pada hari ke-7, ditunjukkan dengan meningkatnya IL- $\beta$ 1 dan TGF- $\beta$ 1 pada ginjal yang diobstruksi. Pada hari

ke-7 juga terjadi perubahan histopatologis pada ginjal yaitu dengan peningkatan ruangan intersisial tubuler dan pembesaran diameter korteks tubulus yang berhubungan dengan peningkatan diameter lumen tubulus (Figueroa, *et al.*, 2019). Sementara pada penelitian yang dilakukan Fayez *et al.* (2023) menunjukkan adanya peningkatan tekanan darah pada tikus dengan UUO selama 48 jam atau 2 hari.





**Gambar 2 3.** Patofisiologi Hipertensi  
(Sherwood, 2016)

#### 2.1.4.5. Epidemiologi

Menurut (Mills *et al.*, 2020), dari 135 penelitian yang melibatkan kurang lebih 968.419 populasi dari 90 negara, bahwa pada 2010 angka prevalensi populasi di dunia dengan usia-standar yang menderita tekanan darah tinggi (hipertensi) mencapai 31,1%. Angka tersebut menunjukkan bahwa prevalensi berdasarkan jenis kelamin, laki-laki lebih tinggi dengan angka prevalensi 31,9% dibandingkan pada wanita dengan angka prevalensi 30,1%. Di Indonesia pada tahun 2018, prevalensi kejadian hipertensi menurut hasil pengukuran pada penduduk dengan usia  $\geq 18$  tahun mencapai 34,11% dari total pengukuran yang telah dilakukan pada 658.201 penduduk dari provinsi-provinsi yang ada di Indonesia. Jawa Barat menjadi daerah dengan angka prevalensi hipertensi terbanyak berdasarkan pengukuran dengan angka prevalensi sebanyak 47.977 penduduk, Jawa Timur menjadi provinsi kedua dengan angka prevalensi 38.274 penduduk (Riskesdas, 2019a) Berdasarkan (Riskesdas, 2019b) Provinsi Jawa Tengah dari 63.191 penduduk yang diukur, terdapat 37,57% penduduk dengan hipertensi. Kota Semarang menjadi kota dengan jumlah penduduk terbanyak yang mengidap hipertensi di

Jawa Tengah, dari 3.324 penduduk yang diukur terdapat 37,02% penduduk dengan hipertensi.

Pada 2015, dari kasus kematian yang tercatat, terdapat setidaknya 10,7 juta kasus kematian yang memiliki nilai sistolik  $\geq 110-115$  mmHg (19,2% dari semua kasus kematian), dan terdapat 7,8 juta kasus kematian yang memiliki nilai sistolik  $\geq 140$  mmHg (14,0% dari semua kasus kematian). Hal ini menandakan bahwa hipertensi adalah penyakit yang harus segera diatasi agar nantinya tidak timbul komplikasi-komplikasi lain bahkan sampai kematian (Mills *et al.*, 2020).

## 2.2. Jahe Merah

### 2.2.1. Definisi

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

Kelas : *Monocotyledonae*

Ordo : *Zingiberales*

Famili : *Zingiberaceae*

Genus : *Zingiber*

Jahe putih dan jahe merah masuk dalam famili *Zingiberaceae* karena kedua tanaman ini merupakan tanaman rimpang dengan tinggi 30-75 cm, memiliki daun yang sempit memanjang seperti pita dengan panjang 15-23 cm dan lebar  $\pm 2,5$  cm, bersusun dua baris,



dengan bunga kuning kehijauan dengan ujung berwarna ungu gelap berbintik putih kekuningan dengan intisari berwarna ungu. Jahe juga memiliki akar yang bercabang-cabang dan bau yang harum, dan memiliki warna kuning atau jingga serta berserat. Jahe merah dapat dibedakan melalui ukuran rimpang yang kecil, berwarna merah jingga, memiliki serat yang kasar, aroma serta rasa yang tajam (Lamtiur, 2015). Menurut Latief (2012), jahe merah (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum* Rhizoma) memiliki rasa yang pedas, sehingga merangsang selaput lendir lambung dan usus, dan mengurangi nyeri.

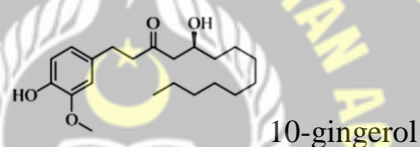
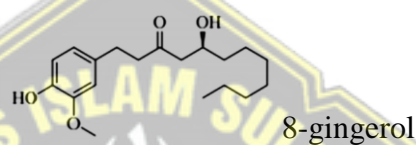
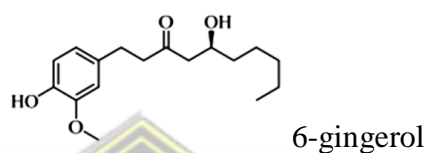
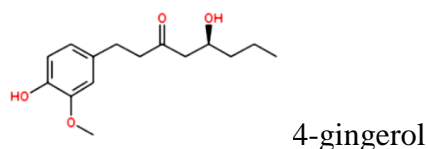
#### 2.2.2. Kandungan Jahe Merah

Jahe merah memiliki kandungan senyawa fitokimia, antara lain alkaloid, flavonoid, fenolik, triterpenoid, dan saponin. Ekstrak jahe memiliki kandungan gingerol, shogaol, zingeron, zingiberin, *sesquiphellandrene*, minyak atsiri/*essential oil*, flavonoid, fenol, dan terpenoid (Agoes, 2012; Primasari, 2019; Sari *et al.*, 2021). Menurut Latief (2012), jahe merah memiliki senyawa kimia yang berlimpah, seperti gingerol, minyak atsiri/*essential oil*, *limonene*, *1,8-cineole*, *10-dehydrogingerdione*, asam alfa-linolenik, *arginine*, aspirat, beta sitosterol, asam kapri, capsaicin, asam klogenik, farnesal, farnesense, dan farnesol.

### 2.2.2.1. Gingerol

Senyawa gingerol biasa ditemukan pada tanaman-tanaman dengan rasa pedas termasuk jahe merah serta biasanya berikatan dengan capsaicin yang ada pada cabai. Senyawa ini merupakan senyawa antioksidan alami sehingga bermanfaat sebagai antihiperglikemia dan berbagai penyakit seperti kardiomiopati, nefropati, retinopati, katarak, masalah tulang dan persendian serta periodontitis. Hal ini dibuktikan dengan pengaturan inflamasi, stress oksidatif serta anomali metabolik pada senyawa gingerol. Gingerol juga terbukti dapat menghambat pertumbuhan bakteri oral pada kasus peritonitis kronis (Alharbi *et al.*, 2022). Senyawa 6-gingerol yang terdapat pada jahe merah juga memiliki peran sebagai antihiperlipidemia, kemopreventif, antihipoglikemia, *anti-aging*, anti inflamasi serta antinyeri (Semwal *et al.*, 2015; Suciyati & Adnyana, 2017). Gingerol juga bermanfaat sebagai antihipertensi melalui pengaturan biomarker hipertensi yakni PPAR $\delta$ . Pengaturan PPAR $\delta$  kemudian mengatur dua jalur. Jalur pertama melalui perbaikan ekspresi p-eNOS dan AT1R pada endotel vaskular sehingga menurunkan aktifitas ENaC dan TNF $\alpha$  pada sel ginjal. Jalur kedua melalui penurunan akumulasi lemak pada sel adiposa

(Lee *et al.*, 2018). Struktur kimia golongan gingerol dapat digambarkan pada Gambar 2.4.



**Gambar 2.4.** Struktur Kimia Gingerol  
(Alharbi *et al.*, 2022)

#### 2.2.2.2. Shogaol

Shogaol merupakan metabolit yang terkandung dalam jahe merah. Pada jahe merah terdapat kandungan 6-shogaol.

Metabolit ini dikatakan dapat digunakan sebagai antihiperlipidemia dengan efek samping yang minimal (Suciyati & Adnyana, 2017). Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa 6-, 8-, 10-shogaol memiliki peran sebagai antiinflamasi dengan persinyalan NF- $\kappa$ B dan pengaturan pelindung epitel usus (Kim *et al.*, 2023). Shogaol memiliki peran sebagai kempreventif, antihipoglikemik, *anti-aging*,

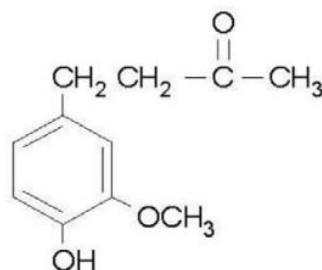
anti-inflamasi, dan anti nyeri. Senyawa ini juga dikatakan efektif dalam melawan kanker secara *in vitro*, seperti kanker kolorektal, paru-paru, kulit, dan payudara (Semwal *et al.*, 2015). Struktur kimia shogaol dapat digambarkan pada Gambar 2.5.



#### 2.2.2.3. Zingeron

Zingeron dalam jahe dikatakan dapat berpengaruh terhadap sistem imun dan sebagai antitumorigenik, sehingga jahe juga dikatakan sebagai *antitumorigenic*. Zingeron dikatakan dapat menurunkan *Tumor Growth Factor* (TGF), menaikkan sel T mediator dan respon antibodi, serta menaikkan indeks lien pada tikus yang diinduksi kanker payudara (Kazemi *et al.*, 2021). Zingeron meningkatkan eNOS, meningkatkan produksi NO dan menargetkan transkripsi gen antioksidan *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2* (Nrf2). Sehingga zingeron dapat dijadikan sebagai pilihan pencegahan dan terapi dalam *remodelling*

jantung dan gagal jantung (C. Liu *et al.*, 2019). Struktur kimia zingeron dapat digambarkan pada Gambar 2.6.



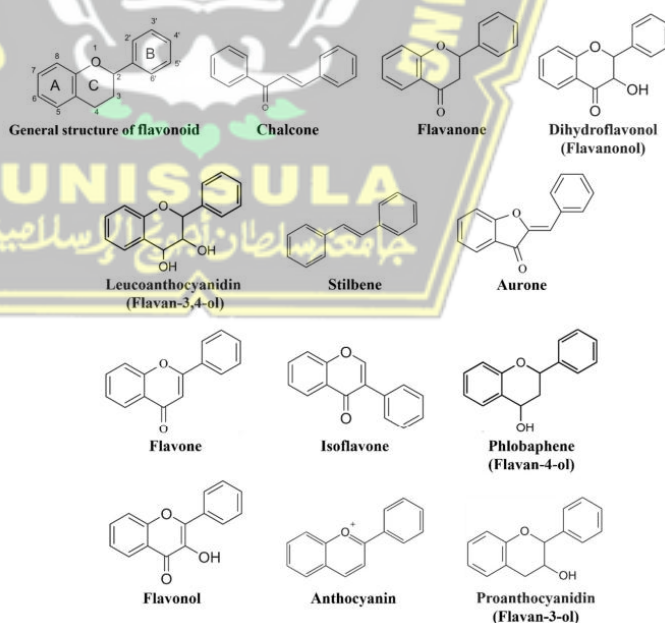
**Gambar 2.6.** Struktur Kimia Zingeron  
(C. Liu *et al.*, 2019)

#### 2.2.2.4. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang penting dari metabolit-metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman. Flavonoid berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan tanaman dan banyak digunakan dalam makanan dan obat-obatan. Flavonoid berasal dari metabolisme fenilpropanoid, dan memiliki struktur dasar cincin benzene C<sub>15</sub> dari C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (W. Liu *et al.*, 2021).

Flavonoid berpengaruh dalam mencegah terjadinya *cardiovascular disease (CVD)* karena kandungan flavonoid yang bersifat antiaterogenik, antithrombotik, dan antioksidan. Selain itu, flavonoid secara *invitro* dan *invivo* dikatakan dapat mengatur aktifitas beberapa mediator inflamasi, dan menghambat sel imun (Ciumărnean *et al.*, 2020).

Flavonoid juga berpengaruh terhadap tekanan darah, flavonoid mempengaruhi kerja ACE. Perubahan efektifitas penghambatan ACE bergantung terhadap kelompok flavonoid, konsentrasi, dan metode ekstraksinya. Flavonoid kelompok antosianin dikatakan memiliki efek inhibisi ACE secara *in vitro*, tetapi secara *in vivo* antosianin mempengaruhi tekanan darah melalui mekanisme antioksidannya, pengeluaran NO dan pencegahan oksidasi serum lipid. Kelompok flavonol memiliki efek penghambatan ACE yang baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Alva Nadia, 2020). Struktur kimia kelompok flavonoid dapat digambarkan pada Gambar 2.7.



**Gambar 2.7.** Struktur Umum Flavonoid  
(W. Liu *et al.*, 2021)

#### 2.2.2.6. Minyak Atsiri/*Essential Oil*

Minyak atsiri dalam jahe umumnya terdiri dari *monoterpenes* yang tinggi dan sedikit *sesquiterpenes*. Kandungan yang paling banyak dari minyak hasil penyulingan jahe merah antara lain Geranial, 1,8 Cineole, Neral, dan *Camphene*. Secara *invitro* minyak atsiri jahe memiliki peran antibakteri terhadap *Bukholderia Glumae*. Minyak atsiri pada jahe mempengaruhi perubahan secara fisik dan morfologi pada dinding sel dan membrane sel *B. Glumae*. Minyak atsiri akan menyebabkan kerusakan serta disintegrasi, selanjutnya akan memasuki sel bakteri dan mengakibatkan sitolisis selanjutnya sel akan mati (Gunasena *et al.*, 2022).

#### 2.2.3. Nanoemulsi

Nanoemulsi juga disebut sebagai emulsi submikro, emulsi sangat halus, dan miniemulsion. Nanoemulsi merupakan partikel dispersi koloid berukuran submicron yang memiliki stabilitas isotropik secara termodinamik dan kinetic. Nanoemulsi terdiri dari dua cairan yang sulit menyatu seperti minyak dan air yang distabilkan oleh *interfacial film* yang dibentuk dari surfaktan dan co-surfaktan yang akan membentuk satu fase. Fase minyak dibentuk dari berbagai minyak alami seperti : minyak kelapa, minyak almond, minyak zaitun. Surfaktan dibentuk dari labrafil, cremophor EL,

*lauroglycol* 90, tween 80, tween 60, tween 20, span 80, span 60, span 40, span 20, *sodium dodecyl sulfate*, lecithin, poloxamers, labrasol. Cosurfactan dibentuk dari ethanol, *propylene glycol*, n-butanol, *isopropyl alcohol*, propanolol, carbitol, *polyethylene glycol* 400, transcitol (G. Kumar *et al.*, 2022).

Nanoemulsi memiliki dua sifat yang berlawanan, yaitu lipofilik dan hidrofilik. Lipofilik adalah keadaan suatu campuran yang terdiri dari air yang dicampurkan ke dalam minyak atau *water in oil (W/O)*, sifat ini mengartikan bahwa lebih banyak minyak daripada air. Hidrofilik adalah keadaan suatu campuran yang terdiri dari minyak yang dimasukkan ke dalam air atau *oil in water (O/W)*, sehingga pada emulsi tersebut lebih banyak kandungan air daripada minyak (Gurpreet & Singh, 2018).

Suatu obat dengan sediaan nanoemulsi memiliki banyak kelebihan, antara lain :

1. Meningkatkan kemampuan absorpsi
2. Menspesifikkan zat yang diabsorpsi
3. Melindungi dari oksidasi dan hidrolisis pada sifat hidrofilik
4. Menyalurkan obat yang bersifat lipofilik setelah pelarutan
5. Berbentuk sediaan cair untuk obat yang tidak larut air
6. Meningkatkan bioavailabilitas berbagai obat
7. Menggabungkan sifat obat hidrofilik dan lipofilik



8. Sediaan yang dapat meminimalisir dosis dan efek samping namun meningkatkan efikasi.
9. Mengurangi toksisitas dan iritant pada kulit dan mukomembrane
10. Pelepasan dapat dikontrol dengan perembesan obat melalui film cair, yang hidrofilisitas atau lipofilisitas serta ketebalannya dapat dikontrol secara tepat

Nanoemulsi dapat diabsorpsi melalui beberapa cara pada saluran pencernaan, yaitu : absorpsi langsung dengan melarutkan lapisan lipid, pembagian beberapa bagian sehingga dapat melalui jalur limfatik, nanoemulsi dapat melalui kanal paraseluler atau transseluler, sel M dan ikatan mukosa untuk proses absorpsi obat, serta droplet dapat berubah menjadi apolipoprotein dan langsung melewati sistem limfatik (G. Kumar *et al.*, 2022).

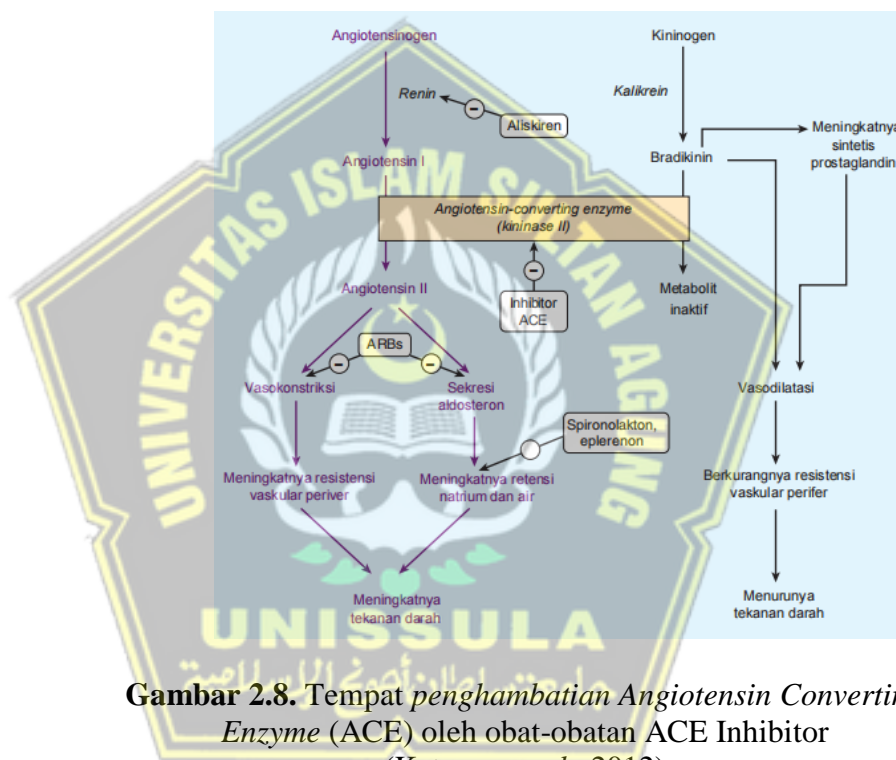
#### **2.2.4. Hubungan Pemberian Jahe Merah dengan Tekanan Darah**

Jahe Merah memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Ekstrak jahe merah disebut dapat membantu memperlancar pernapasan pada penderita asma, kandungan didalamnya disebut memiliki mekanisme dalam menstimulasi kerja reseptor beta-agonis sehingga akan menyebabkan relaksasi otot-otot polos pada sistem pernapasan. Sehingga jahe bisa dijadikan sebagai alternatif alami dalam terapi penderita asma (Kartini & Pratama, 2017). Selain itu jahe merah juga memiliki manfaat sebagai immunomodulator, antihipertensi,

terapi penyakit alzheimer, antihiperurecemia, serta agent antisisitotoksik. Mekanisme immunomodulator terjadi akibat ekstrak jahe merah akan mempengaruhi limfosit T dan sitokin-sitokin yang dikeluarkan sehingga terjadi respon inflamasi. Flavonoid, tannin, alkaloid, dan terpenoid pada ekstrak jahe merah juga memiliki peran dalam menghambat Asetilcholine-Esterase (AChE) dengan mencegah peroksidasi lipid (Suciyati & Adnyana, 2017). Ekstrak jahe merah juga memiliki peran dalam mengatasi inflamasi akut dan kronis. Derivat gingerol dapat menghambat PGE<sub>2</sub> sehingga terlibat sebagai anti inflamasi. Selain itu ekstrak jahe merah juga dapat menghambat produksi NO dengan berbagai derivat gingerol dan proanthocyanidin yang terkandung di dalamnya meskipun masih dinilai memiliki peran yang kecil (Shimoda *et al.*, 2010).

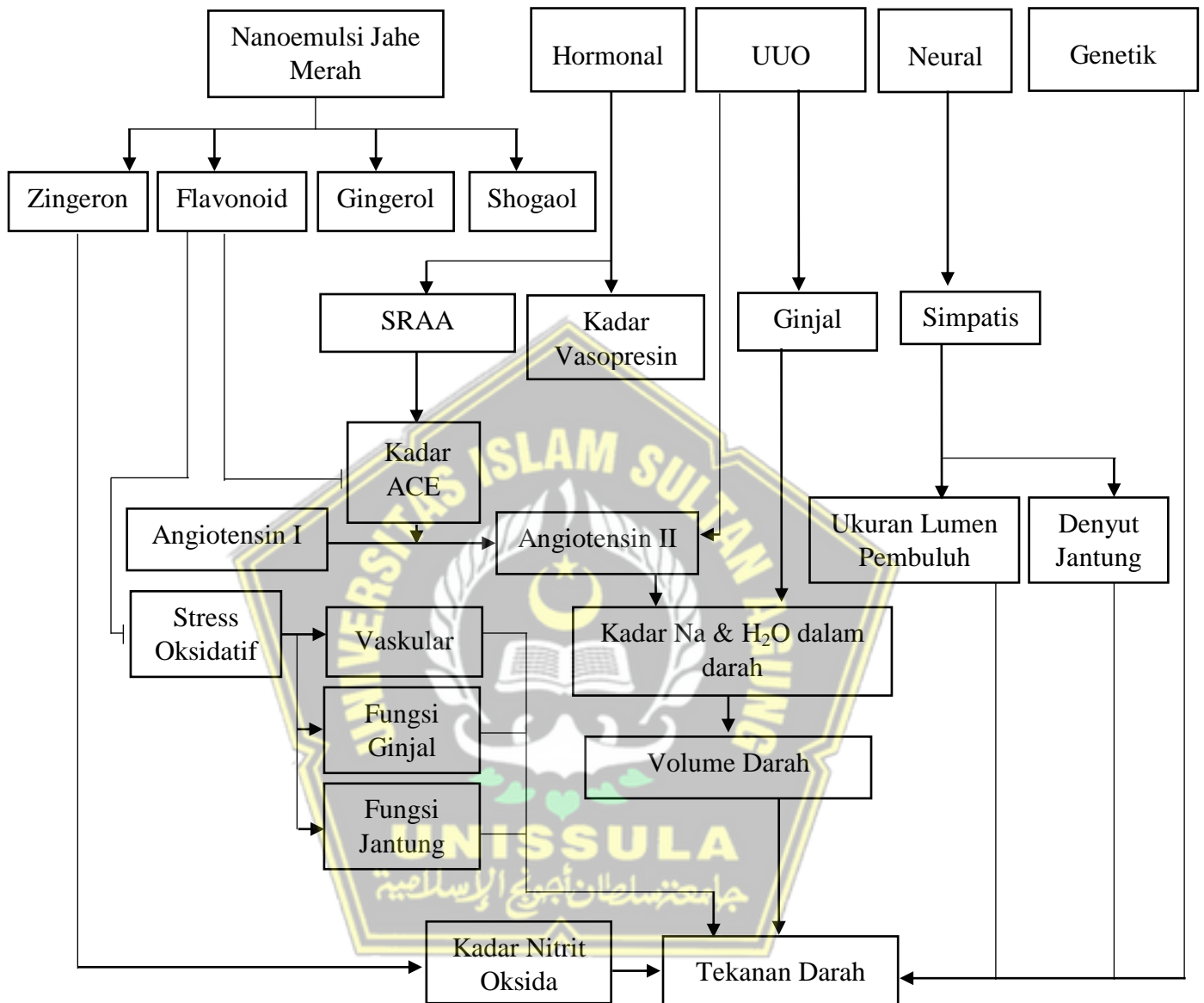
Selain itu, ekstrak jahe merah dapat menurunkan tekanan darah. Pada beberapa penelitian menjelaskan bahwa jahe merah dapat berperan dalam SRAA. Jahe merah dikatakan memiliki mekanisme dalam menghambat aktivitas ACE. *Angiotensin-Converting Enzyme* bekerja dalam mengubah Angiotensin I menjadi Angiotensin II. Angiotensin II akan aktif dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron sehingga dapat meningkatkan tekanan darah dengan menaikkan volume darah serta menimbulkan vasokonstriksi pembuluh darah (Alva Nadia, 2020). Jahe merah lebih baik dalam aktivitas menghambat ACE dibandingkan dengan jahe biasa

(Suciyati & Adnyana, 2017). Jahe merah juga memiliki peran dalam menurunkan kolesterol dalam darah melalui mekanisme penghambatan ACE, sehingga jahe dapat digunakan sebagai terapi hipertensi dan penyakit jantung lain (Akinyemi *et al.*, 2014). Mekanisme obat-obatan ACEI dalam mempengaruhi SRAA dapat digambarkan secara skematis pada Gambar 2.8.



**Gambar 2.8.** Tempat penghambatan Angiotensin Converting Enzyme (ACE) oleh obat-obatan ACE Inhibitor (Katzung *et al.*, 2012)

### 2.3. Kerangka Teori

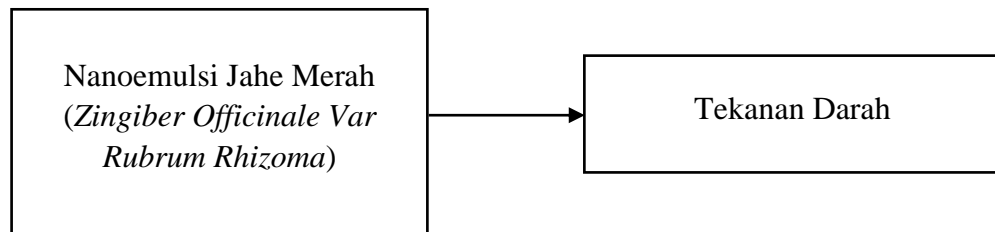


**Gambar 2.9.** Kerangka Teori

Keterangan :

- a) UJO : *Unilateral Ureteral Obstruction*
- b) SRAA : *Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron*
- c) ACE : *Angiotensin Converting Enzyme*

#### 2.4. Kerangka Konsep



**Gambar 2.10.** Kerangka Konsep

#### 2.5. Hipotesis

Pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale var Rubrum Rhizoma*) dapat berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah pada tikus jantan galur wistar dengan induksi *Unilateral Ureteral Obstruction* (UUO).



## BAB III

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba dengan desain *pre and post test control group* terhadap 25 ekor tikus jantan galur wistar yang kemudian dibagi menjadi 5 kelompok seperti pada skema berikut :



**Gambar 3.1.** Rancangan Penelitian

Keterangan :

S : Sampel tikus jantan galur wistar sebanyak 25 ekor yang telah dikarantina selama 7 hari.

R : Randomisasi.

I<sub>0</sub> : Tanpa Induksi.

I<sub>1</sub> : Induksi hipertensi dengan Teknik *Unilateral Ureter Obstruction* (UUO) selama 8 hari.

K<sub>1</sub> : Kelompok 1 sebagai kelompok normal (tidak diinduksi dan tidak diterapi).

K<sub>2</sub> : Kelompok 2 sebagai kelompok kontrol positif.

K<sub>3</sub> : Kelompok 3 sebagai kelompok kontrol negatif.

K<sub>4</sub> : Kelompok 4 sebagai kelompok perlakuan 1.

K<sub>5</sub> : Kelompok 5 sebagai kelompok perlakuan 2.

- O<sub>1</sub> : Pengukuran kelompok 1 sebelum 7 hari tanpa pemberian intervensi.
- O<sub>2</sub> : Pengukuran kelompok 2 sebelum 7 hari pemberian intervensi.
- O<sub>3</sub> : Pengukuran kelompok 3 sebelum 7 hari pemberian intervensi.
- O<sub>4</sub> : Pengukuran kelompok 4 sebelum 7 hari pemberian intervensi.
- O<sub>5</sub> : Pengukuran kelompok 5 sebelum 7 hari pemberian intervensi.
- X<sub>1</sub> : Pakan dan minum standar (tanpa perlakuan) selama 7 hari.
- X<sub>2</sub> : Pemberian pakan, minum standar dan intervensi Captopril 1,35 mg/200g selama 7 hari.
- X<sub>3</sub> : Pemberian pakan, minum standar dan tidak diberi intervensi selama 7 hari.
- X<sub>4</sub> : Pemberian pakan, minum standar, dan intervensi nanoemulsi jahe merah dosis 180 mg/200g selama 7 hari.
- X<sub>5</sub> : Pemberian pakan, minum standar, dan intervensi nanoemulsi jahe merah dosis 360 mg/200g selama 7 hari.
- O<sub>6</sub> : Pengukuran kelompok 1 setelah 7 hari tanpa pemberian intervensi.
- O<sub>7</sub> : Pengukuran kelompok 2 setelah 7 hari pemberian intervensi.
- O<sub>8</sub> : Pengukuran kelompok 3 setelah 7 hari pemberian intervensi.
- O<sub>9</sub> : Pengukuran kelompok 4 setelah 7 hari pemberian intervensi.
- O<sub>10</sub> : Pengukuran kelompok 5 setelah 7 hari pemberian intervensi.

### **3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

#### **3.2.1. Variabel Penelitian**

##### 3.2.1.1. Variabel Bebas

Dosis Nanoemulsi Jahe Merah

##### 3.2.1.2. Variabel Terikat

Tekanan Darah

### 3.2.2. Definisi Operasional

#### 3.2.2.1. Dosis Nanoemulsi Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum Rhizoma*)

Nanoemulsi dibuat dari jahe merah yang diperoleh dari Kabupaten Semarang, Jawa Tengah, Indonesia. Diekstrak terlebih dahulu dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Selanjutnya ekstrak akan diformulasikan dalam bentuk nanoemulsi dengan metode *water-titration*. Dosis yang akan diberikan adalah 180 mg/200g dan 360mg/200g. Sediaan nanoemulsi akan diberikan melalui sonde oral.

Skala data : Nominal

#### 3.2.2.2. Tekanan Darah

Tekanan darah yang dimaksud adalah tekanan sistolik dan diastolik sebelum maupun sesudah perlakuan serta selisih diantara keduanya yang diukur dengan satuan air raksa (mmHg) pada tikus jantan galur wistar setelah diinduksi hipertensi dengan UUO dan sebelum pemberian perlakuan pada hari ke-8 dan setelah pemberian perlakuan pada hari ke-15 menggunakan Coda *Non Invasive Blood Pressure* sebagai alat ukur tekanan darah non-invasif.

Skala data : Rasio



### 3.3. Subjek Penelitian

#### 3.3.1. Subjek Uji Penelitian

Subjek uji pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar.

#### 3.3.2. Besar Subjek Uji

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus Federer dikarenakan penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Perhitungan berdasarkan berikut :

$$(k - 1) \times (r - 1) \geq 15$$

Keterangan :

k : jumlah kelompok

r : jumlah sampel per kelompok

$$(5 - 1) \times (r - 1) \geq 15$$

$$4 \times (r - 1) \geq 15$$

$$4r - 4 \geq 15$$

$$4r \geq 19$$

$$r \geq 4,75 \sim 5 \text{ sampel}$$

Berdasarkan perhitungan besar sampel dengan rumus Federer, didapatkan besar sampel perkelompok adalah 5 sampel.

### 3.3.3. Kriteria Inklusi

1. Usia  $\pm$  2 bulan
2. Berat badan  $\pm$  200 gram
3. Sehat, gerak aktif, makan dan minum normal.

### 3.3.4. Kriteria *Drop Out*

1. Tikus mati atau sakit selama penelitian berlangsung.

## 3.4. Alat dan Bahan Penelitian

### 3.4.1. Alat

1. Kandang tikus lengkap dengan tempat makan dan minumannya
2. Timbangan tikus
3. Sonde Oral
4. CODA *Non Invasive Blood Pressure*
5. *Occlusion* dan *VPR Cuff*
6. Plat form
7. Tabung ekstraksi
8. Saringan
9. Pengaduk
10. Sduit 3 CC
11. *Rotary Vacuum Evaporator*

### 3.4.2. Bahan

1. Pakan tikus standar
2. Air

3. Rimpang Jahe Merah
4. *Silk Suture*/Benang Jahit Operasi *Absorbable*
5. Akuades
6. Captopril
7. Ketamin
8. Ethanol 96%
9. 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH)
10. Minyak Kelapa Murni/*Virgin Coconut Oil*
11. Tween 80
12. *Polyethylene Glycol* 400 (PEG 400)

### **3.5. Cara Penelitian**

#### **3.5.1. Cara Pembuatan Bubuk Simplisia**

Sebelum pembuatan nanoemulsi, rimpang jahe harus diubah menjadi ekstrak terlebih dahulu dengan metode maserasi. Rimpang jahe merah yang telah didapatkan selanjutnya diambil sebanyak 2 kg untuk dijadikan ekstrak. Rimpang jahe merah yang telah diambil selanjutnya dibersihkan lalu dipotong-potong 1-2 mm, selanjutnya keringkan rimpang jahe merah. Setelah rimpang jahe merah tersebut kering, haluskan jahe merah dengan ditumbuk sehingga didapatkan serbuk jahe merah (simplisia) sebanyak 600g.

### 3.5.2. Cara Pembuatan Ekstrak Jahe Merah

Selanjutnya bubuk simplisia dicampur dengan ethanol 96% dengan perbandingan 1:10 lalu diamkan selama 24 jam dan diaduk setiap 6 jam. Hasil maserasi dipisahkan lalu ulangi langkah-langkah sebelumnya dengan jumlah ethanol 96% yang sama. Selanjutnya maserat yang terbentuk dimasukkan kedalam *rotary vacuum evaporator* dan dievaporasikan/diuapkan sehingga didapatkan ekstrak mentah/kasar. Selanjutnya ambil 0,2 ml ekstrak ke dalam vial dan tetesi 5 ml larutan 75  $\mu$ M 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH). Selanjutnya diamkan campuran selama 30 menit dalam ruangan tanpa sinar.

### 3.5.3. Cara Pembuatan Nanoemulsi Jahe Merah

Nanoemulsi jahe merah didapatkan dengan metode *water-titration*. Fase minyak terbuat dari campuran minyak kelapa murni/*virgin coconut oil* dan tween 80 sebagai surfaktan, serta *polyethylene glycol 400* (PEG 400) sebagai ko-surfaktan dengan perbandingan 1 : 8,5 : 0,5. Lalu air dengan suhu 70°C ditambahkan kedalam fase minyak dengan titrasi, aduk terus sampai didapatkan nanoemulsi yang homogen. Nanoemulsi selanjutnya dinilai melalui tes organoleptik, pH, stabilitas, dan ukuran partikelnya. Selain itu, nanoemulsi juga dinilai secara fisik melalui warna, aroma, dan beberapa parameter homogenitas. Ukuran partikel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebesar 33 nm (Hanifah *et al.*, 2021).

### 3.5.4. Dosis Penelitian

#### 3.5.4.1. Dosis Captopril

Dosis lazim captopril pada manusia adalah 75-150 mg/hari (Katzung *et al.*, 2012). Sehingga konversi ke dosis tikus menjadi :

$$\begin{aligned}\text{Tikus (200 g)} &= 0,018 \times 75 \\ &= 1,35 \text{ mg/200 gBB}\end{aligned}$$

#### 3.5.4.2. Dosis Nanoemulsi Jahe Merah

Penentuan dosis nanoemulsi jahe merah berdasarkan penelitian nanoemulsi jahe merah sebelumnya menggunakan dosis 360mg/200g dan 540mg/200g untuk menilai penurunan ACE. Pada penelitian ini menguji pengaruhnya pada 50% dosis efektif pada penelitian sebelumnya yaitu 180 mg/200g.

### 3.5.5. Prosedur Induksi *Unilateral Ureteral Obstruction* (UUO)

*Unilateral Ureteral Obstruction* (UUO) bertujuan untuk menyebabkan penyakit ginjal kronis, sehingga dapat mengakibatkan keadaan hipertensi. Tikus jantan galur wistar akan dikarantina selama 7 hari sebagai adaptasi terhadap lingkungan dengan akses makan dan minum yang bebas. Selanjutnya akan dilakukan induksi UUO dengan melakukan pembedahan dengan membuat insisi di sisi kiri. Sebelum melakukan pembedahan dilakukan langkah sterilisasi pada tempat insisi yang akan dilakukan, yaitu paravertebral kanan

sebesar 2-3 cm untuk melakukan induksi pada ginjal kanan tikus. Selanjutnya ligasi ureter dengan *silk suture* pada proksimal dari ureter. Setelah itu bekas luka insisi dijahit kembali dan tikus disterilkan hanya diberi pakan dan minum selama 8 hari.

### 3.5.6. Pelaksanaan Penelitian

Tikus jantan galur wistar akan diadaptasikan selama 7 hari di laboratorium, lalu setelah 7 hari akan dilakukan randomisasi dibagi menjadi 5 kelompok, setiap kelompok berisikan 5 ekor tikus. Setelah dilakukan randomisasi, sampel akan diinduksi UUO selama 8 hari. Semua kelompok sampel diberikan pakan dan minum standar selama penelitian berlangsung. Setelah 8 hari induksi UUO diharapkan adanya kenaikan tekanan darah akibat penyakit ginjal kronik.

Selanjutnya diberikan perlakuan masing-masing sesuai kelompoknya. Kelompok 1 adalah kelompok normal, kelompok ini tidak dilakukan induksi dan intervensi apapun. Kelompok 2 adalah kelompok kontrol positif, kelompok ini diinduksi UUO dan diintervensi Captopril 1,35 mg/200g. Kelompok 3 adalah kelompok kontrol negatif, kelompok ini diinduksi UUO namun tidak diintervensi apapun. Kelompok 4 adalah kelompok intervensi/perlakuan 1, kelompok ini diinduksi UUO dan diberikan nanoemulsi jahe merah dengan dosis 180 mg /200g. Kelompok terakhir yaitu kelompok 5 merupakan kelompok intervensi/perlakuan 2, kelompok ini diinduksi UUO dan diberikan

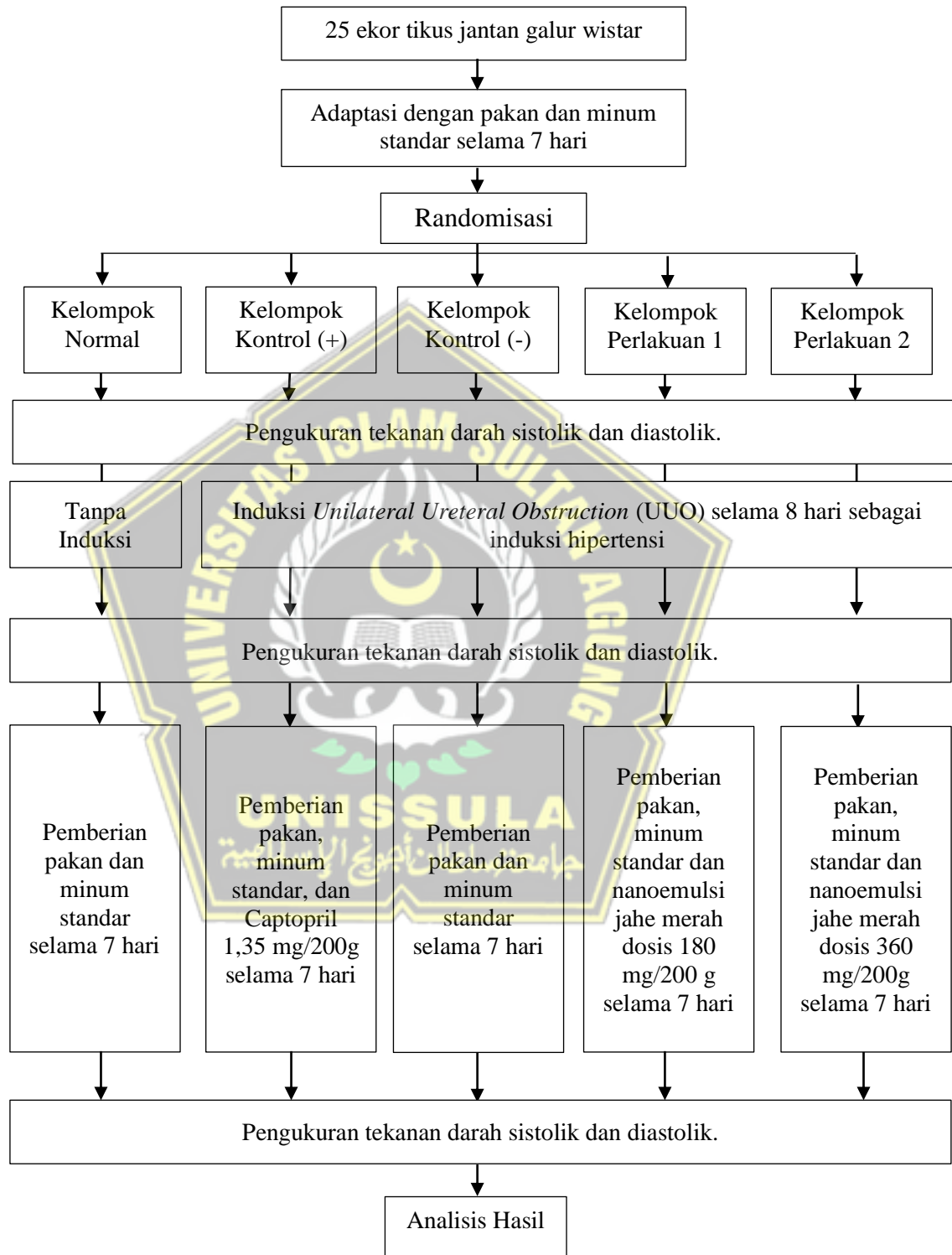
nanoemulsi jahe merah dengan dosis 360 mg/200g. Intervensi dilakukan selama 7 hari berturut turut 1 hari sekali.

Selanjutnya akan dilaksanakan pengukuran tekanan darah menggunakan tail cuff merk CODA.

### 3.5.7. Cara Pengukuran Tekanan Darah Tikus

Pengukuran tekanan darah tikus dilakukan menggunakan metode non invasif *Tail Cuff* dengan merk *CODA Noninvasive Blood Pressure*. Metode ini dapat menilai tekanan sistolik dan diastolik tanpa tindakan invasif. Metode ini diukur melalui arteri yang ada di ekor tikus jantan galur wistar. Tikus akan dimasukkan kedalam holder, kemudian hidung tikus dimasukkan kedalam kerucut yang tersedia diujung *holder*, biasanya warna gelap untuk membatasi penglihatan tikus. Letakkan hidung pada lubang di bagian ujung kerucut sehingga memudahkan tikus untuk bernafas. Hangatkan suhu tikus pada suhu diatas 26°C selama 15 menit. Hal ini bertujuan agar stress berkurang dan meningkatkan aliran darah ke area ekor tikus. Karet disposibel dipasang diawal pengukuran pada ekor tikus, lalu pasang *cuff* detektor. Suhu disesuaikan pada angka 32-35°C selama pengukuran berlangsung. Tekanan darah dapat diamati pada monitor.

### 3.6. Alur Penelitian



**Gambar 3.2.** Alur Penelitian



### 3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.7.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Integrated Biomedic Laboratorium Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pembuatan nanoemulsi jahe merah dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Semarang.

#### 3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada Desember – Februari 2023.

### 3.8. Analisa Hasil

Data dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak IBM SPSS (*Statistical Package for Social Science*) 25. Uji normalitas dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui distribusi data, uji *Shapiro-Wilk* digunakan karena data yang didapat berjumlah 25 ( $\leq 50$  data). Data sebelum dan sesudah UUU serta sesudah perlakuan dianalisis dengan uji beda. Uji normalitas pada data sistolik menunjukkan  $p < 0,05$  dapat diartikan data tidak berdistribusi normal sehingga uji beda yang dilakukan adalah uji *Wilcoxon-Rank*. Uji normalitas pada data diastolik menunjukkan  $p > 0,05$  sehingga dapat diartikan bahwa data berdistribusi normal, selanjutnya data diastolik dianalisis uji beda dengan uji *t-paired test*. Data setelah UUU dan setelah perlakuan dapat menghasilkan selisih tekanan darah. Data selisih tekanan darah selanjutnya diuji normalitas dan homogenitas. Data diuji dengan uji *One-Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Data

selanjutnya diuji dengan *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antar 2 kelompok pada penelitian ini.

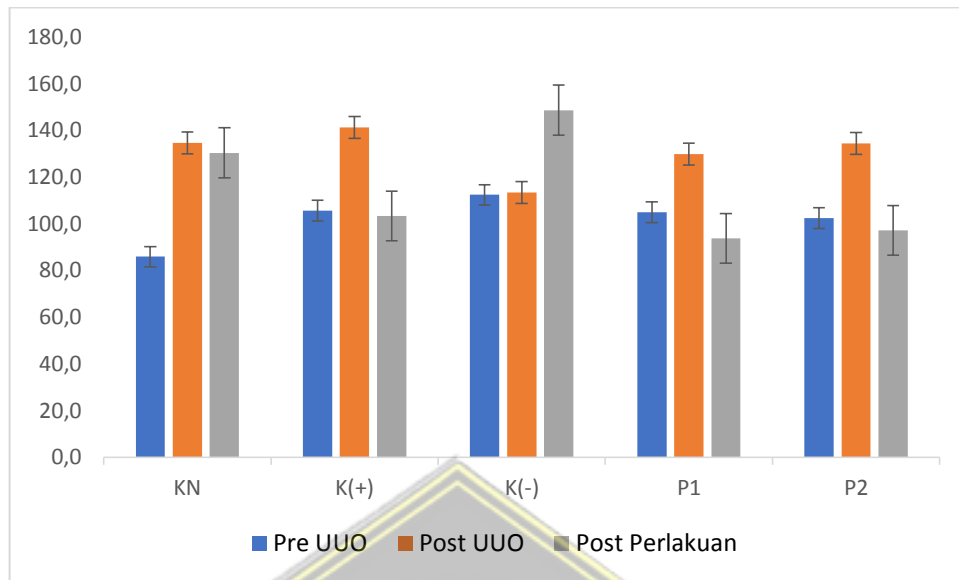


## **BAB IV**

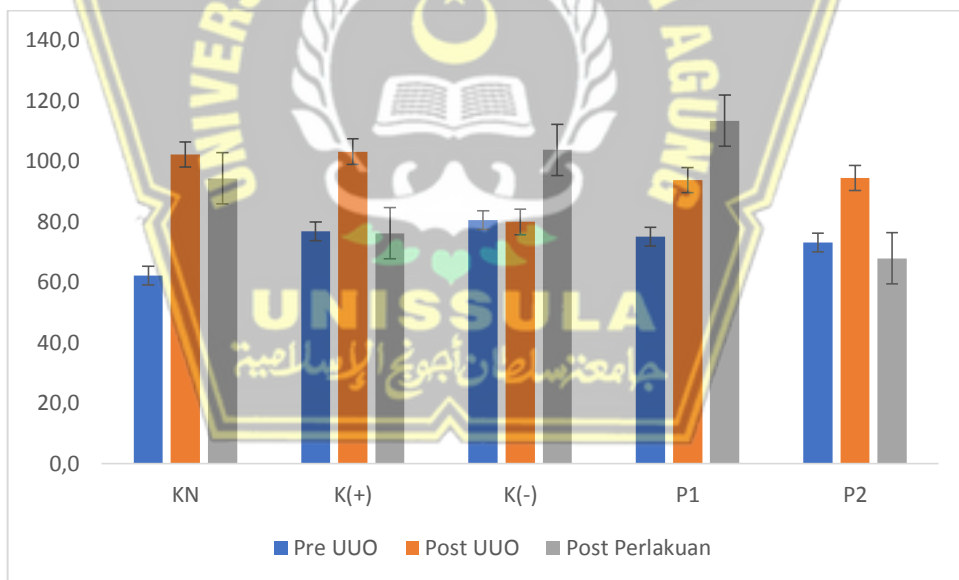
### **HASIL PENELITIAN**

#### **4.1. Hasil Penelitian**

Penelitian ini menggunakan subjek uji tikus jantan galur wistar sebagai subjek uji sebanyak 25 ekor dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok normal/KN, kelompok kontrol positif/K(+), kelompok kontrol negatif/K(-), kelompok perlakuan 1/P1 dan kelompok perlakuan 2/P2. Kelompok KN hanya diberi pakan standar dan minum, kelompok K(+) diberikan perlakuan captopril dosis 1,35mg/200gBB, kelompok K(-) diberikan perlakuan pakan standar dan minum, kelompok P1 diberikan perlakuan nanoemulsi jahe merah dosis 180mg/200gBB dan kelompok P2 diberikan perlakuan nanoemulsi jahe merah dosis 360mg/200gBB. Selama penelitian tidak didapatkan tikus mati. Subjek uji diadaptasikan selama 7 hari selanjutnya dilakukan pengukuran sebelum UUO, selanjutnya subjek uji diinduksi UUO dan disterilisasi selama 8 hari. Setelah dilakukan sterilisasi dilakukan pengukuran tekanan darah setelah UUO, selanjutnya subjek uji diberi perlakuan sesuai dengan kelompok masing-masing. Pada hari ke-15/hari terakhir perlakuan, dilakukan pengukuran tekanan darah setelah perlakuan. Hasil rerata sistolik dan diastolik pasca induksi UUO pada tiap kelompok disajikan pada Gambar 4.1 dan Gambar 4.2.



**Gambar 4.1.** Diagram Batang Rerata Tekanan Darah Sistolik terhadap Seluruh Kelompok pada Tikus Jantan Galur Wistar Pre UUU, Post UUU dan Post Perlakuan.



**Gambar 4.2.** Diagram Batang Rerata Tekanan Darah Diastolik terhadap Seluruh Kelompok pada Tikus Jantan Galur Wistar Pre UUU, Post UUU dan Post Perlakuan.

Rerata tekanan darah tikus setelah diinduksi UUU pada K(+) lebih tinggi dibandingkan dengan rerata tekanan darah pada P1, P2, KN, dan K(-). Kelompok P1 dan kelompok P2 memiliki rerata tekanan darah sistolik dan

diastolik yang lebih rendah daripada kelompok K(+). Kelompok K(-) memiliki nilai rerata tekanan darah sistolik dan diastolik yang paling rendah diantara kelompok lain setelah dilakukan induksi UOU.

**Tabel 4.1. Hasil Uji Normalitas Rerata Tekanan Darah Sistolik Sebelum, Sesudah Diinduksi UOU dan Setelah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar**

Kelompok	Shapiro Wilk**					
	Sistolik					
	Pre UOU	<i>p-value</i>	Post UOU	<i>p-value</i>	Post Perlakuan	<i>p-value</i>
KN	85,8 ± 3,6	0,989	136,6 ± 7,3	0,620	130,3 ± 6,2	0,396
K(+)	105,5 ± 13,2	0,626	141,8 ± 9,8	0,762	103,3 ± 8,3	0,222
K(-)	112,3 ± 12,8	0,917	113,3 ± 11,0	0,001	148,6 ± 13,1	0,555
P1	104,8 ± 9,0	0,727	129,7 ± 11,3	0,842	113,3 ± 15,3	0,137
P2	102,4 ± 10,3	0,139	134,3 ± 14,1	0,583	97,1 ± 9,5	0,580

Keterangan : \*Data berdistribusi normal/ $p > 0,05$

**Tabel 4.2. Hasil Uji Normalitas Rerata Tekanan Darah Diastolik Sebelum, Sesudah Diinduksi UOU dan Setelah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar**

Kelompok	Shapiro Wilk**					
	Diastolik					
	Pre UOU	<i>p-value</i>	Post UOU	<i>p-value</i>	Post Perlakuan	<i>p-value</i>
KN	62,1 ± 2,6	0,992	102,1 ± 9,7	0,060	94,2 ± 6,2	0,968
K(+)	76,8 ± 10,5	0,657	103,1 ± 11,9	0,319	76,1 ± 6,8	0,933
K(-)	80,4 ± 11,3	0,400	79,8 ± 11,0	0,061	103,6 ± 14,7	0,228
P1	74,9 ± 7,4	0,749	93,6 ± 15,2	0,465	86,8 ± 13,3	0,114
P2	72,9 ± 9,9	0,945	94,4 ± 10,4	0,934	67,8 ± 5,1	0,275

Keterangan : \*\*Data berdistribusi normal/ $p > 0,05$

Hasil uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) disajikan pada Tabel 4.1 dan Tabel 4.2. Data yang berdistribusi normal selanjutnya dianalisis dengan uji beda *t-paired sample test* apabila memenuhi syarat (berdistribusi normal), *Wilcoxon rank test* apabila tidak memenuhi syarat (tidak berdistribusi normal).

**Tabel 4.3. Hasil Rerata Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah Induksi UOU Pada Tikus Jantan Galur Wistar Uji Wilcoxon Rank**

Kelompok	Uji Wilcoxon*		
	Sistolik		
	Pre UOU	Post UOU	Sig.
KN	85,8 ± 3,6	136,6 ± 7,3	0,043*
K(+)	105,5 ± 13,2	141,8 ± 9,8	0,043*
K(-)	112,3 ± 12,8	113,3 ± 11,0	0,893
P1	104,8 ± 9,01	129,7 ± 11,3	0,138
P2	102,4 ± 10,3	134,3 ± 14,1	0,043*

Keterangan : \*p<0,05 diartikan berbeda bermakna

**Tabel 4.4. Hasil Rerata Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah Induksi UOU Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Uji t-berpasangan**

Kelompok	Uji T Berpasangan*		
	Diastolik		
	Pre UOU	Post UOU	Sig.
KN	62,1 ± 2,6	102,1 ± 9,7	0,010*
K(+)	76,8 ± 10,5	103,1 ± 11,9	0,022*
K(-)	80,4 ± 11,3	79,8 ± 11,0	0,974
P1	74,9 ± 7,4	93,6 ± 15,2	0,314
P2	72,9 ± 9,9	94,4 ± 10,4	0,074

Keterangan : \*p<0,05 diartikan berbeda bermakna

Hasil uji *wilcoxon rank test* dan *t-paired sample test* antara sebelum dan sesudah induksi UOU disajikan pada Tabel 4.3. Uji *wilcoxon* dan *t* berpasangan pada Tabel 4.4 dilakukan untuk menguji keberhasilan induksi UOU pada tikus jantan galur wistar. Data diartikan berpengaruh/berbeda bermakna apabila nilai signifikansi p<0,05.

**Tabel 4.5. Hasil Rerata Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Uji Wilcoxon Rank**

Kelompok	Uji Wilcoxon*		
	Sistolik		
	Post UUO	Post Perlakuan	Sig.
KN	136,6 ± 7,3	130,3 ± 6,2	0,345
K(+)	141,8 ± 9,8	103,3 ± 8,3	0,043*
K(-)	113,3 ± 11,0	148,6 ± 13,1	0,043*
P1	129,7 ± 11,3	113,3 ± 15,3	0,500
P2	134,3 ± 14,1	97,1 ± 9,5	0,080

Keterangan : \* $p < 0,05$  diartikan berbeda bermakna

**Tabel 4.6. Hasil Rerata Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Uji t-berpasangan**

Kelompok	Uji T Berpasangan*		
	Diastolik		
	Post UUO	Post Perlakuan	Sig.
KN	102,1 ± 9,7	94,2 ± 6,2	0,436
K(+)	103,1 ± 11,9	76,1 ± 6,8	0,046*
K(-)	79,8 ± 11,0	103,6 ± 14,7	0,114
P1	93,6 ± 15,2	86,8 ± 13,3	0,774
P2	94,4 ± 10,4	67,8 ± 5,1	0,127

Keterangan : \* $p < 0,05$  diartikan berbeda bermakna

Hasil uji *wilcoxon rank test* dan *t-paired sample test* antara sebelum dan sesudah perlakuan disajikan pada Tabel 4.5. Uji wilcoxon dan t berpasangan pada Tabel 4.6 dilakukan untuk menguji pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah pada tikus jantan galur wistar. Data diartikan berpengaruh/berbeda bermakna apabila nilai signifikansi  $p < 0,05$ .

**Tabel 4.7. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Selisih Penurunan Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan Jahe Merah Pada Tikus Jantan Galur Wistar**

Kelompok	Variabel					
	Selisih Tekanan Darah ( $\Delta$ )		Shapiro Wilk*		Lavene Test*	
	Sistolik	Diastolik	Sistolik	Diastolik	Sistolik	Diastolik
KN	4,3 ± 3,8	11,3 ± 7,0	0,404*	0,233*	0,186*	0,251*
K(+)	37,8 ± 11,4	27,0 ± 9,4	0,919*	0,205*		
K(-)	-35,3 ± 10,7	-23,8 ± 11,8	0,322*	0,129*		
P1	16,4 ± 19,1	6,8 ± 22,3	1,000*	0,985*		
P2	37,3 ± 16,5	26,6 ± 13,8	0,927*	0,982*		

Keterangan : \*Data normal dan homogen/ $p > 0,05$  ; *Shapiro Wilk* dan *Levene Test*

Hasil uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) disajikan pada Tabel 4.7. Hasil *Lavene Test* menginterpretasikan bahwa data pada penelitian ini homogen ( $p > 0,05$ ) disajikan pada Tabel 4.7. Data yang berdistribusi normal dan homogen selanjutnya dilakukan uji parametrik menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) dengan *Post Hoc Test Equal Variances Assumed LSD*.

**Tabel 4.8. Hasil Rerata Selisih Penurunan Tekanan Darah Sistolik dengan Uji One-Way ANOVA**

Kelompok Perlakuan	Sum of Sqaes	df	Mean Square	F	Sig.*
Between Groups	18081,694	4	4520,423	5,037	0,006*
Within Groups	17950,456	20	897,523		
Total	36032,150	24			

Keterangan : \* $p < 0,05$  diartikan berbeda bermakna

**Tabel 4.9. Hasil Rerata Selisih Penurunan Tekanan Darah Diastolik dengan Uji One-Way ANOVA**

Kelompok Perlakuan	Sum of Sqaes	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8589,134	4	2147,284	2,226	0,103
Within Groups	19295,812	20	964,791		
Total	27884,946	24			



Hasil *One-Way ANOVA* disajikan dalam Tabel 4.8 didapatkan nilai  $p=0,006$  pada data selisih penurunan tekanan darah sistolik ( $p<0,05$ ), maka diartikan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Hasil *One Way ANOVA* disajikan dalam Tabel 4.9 didapatkan nilai  $p=0,103$  pada data selisih tekanan darah diastolik ( $p>0,05$ ), maka diartikan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.

**Tabel 4.10. Hasil Rerata Selisih Penurunan Tekanan Darah Sistolik dengan Uji *Post Hoc LSD***

Kelompok Perlakuan	Rerata Sistolik	KN	K(+)	K(-)	P1	P2
KN	4,3 ± 3,8		0,092	0,050*	0,532	0,097
K(+)	37,8 ± 11,4	0,092		0,001*	0,272	0,978
K(-)	-35,3 ± 10,7	0,050*	0,001*		0,013*	0,001*
P1	16,4 ± 19,1	0,532	0,272	0,013*		0,283
P2	37,3 ± 16,5	0,097	0,978	0,001*	0,283	

Keterangan : \* $p<0,05$  diartikan berbeda bermakna.

Hasil uji *Post Hoc LSD* selisih tekanan darah sistolik menunjukkan pada kelompok K(-) dibandingkan dengan K(+), P1 dan P2 memiliki nilai  $p<0,05$ . Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara K(-) terhadap K(+), P1, dan P2.

#### 4.2. Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah terhadap tekanan darah yang dinilai dari sistolik dan diastolik pada tikus yang diinduksi hipertensi. Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa tekanan darah normal pada tikus jantan galur wistar antara lain sistolik :  $126,22 \pm 17,18$  dan diastolik :  $89,81 \pm 15,20$  (Nugroho *et al.*, 2018).

Tabel 4.3 dan 4.4 menunjukkan pengaruh induksi UUO terhadap masing-masing kelompok. Berdasarkan hasil uji *Wilcoxon Rank* dan uji *t* berpasangan, induksi UUO berpengaruh dalam meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada kelompok K(+) dan P2. Secara deskriptif rerata tekanan darah sistolik dan diastolik mengalami peningkatan kecuali tekanan darah diastolik pada kelompok K(-) yang mengalami penurunan. Hal ini mengartikan bahwa induksi UUO selama 8 hari secara deskriptif dapat meningkatkan tekanan darah namun tidak dapat dibuktikan secara signifikan secara statistik. Pada penelitian sebelumnya dilakukan induksi UUO selama 10 hari sehingga didapatkan nilai sistolik dan diastolik yang lebih tinggi (Hanifah *et al.*, 2021). UUO yang dilakukan dalam 7 hari dapat meningkatkan kerusakan tubular, peningkatan renin pada korteks dan penurunan perfusi renal. Pada stadium awal dari penyakit ginjal kronis (Figueroa *et al.*, 2019). Peningkatan tekanan darah pada induksi UUO memiliki mekanisme dengan meningkatkan sekresi ACE, selanjutnya peningkatan kadar ACE akan mengakibatkan perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II yang cukup tinggi sehingga akan mengaktifasi SRAA sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Selain itu dengan mengaktifasi SRAA maka akan mempengaruhi pengeluaran faktor konstriktor seperti vasopressin dan faktor dilatator seperti bradikinin, prostaglandin E2, prostaglandin I2, NO, adenosin, peptida natriuretik atrium, dan beberapa hormon seksual pada ginjal yang terligasi (Nematbakhsh *et al.*, 2017).

Pemberian captopril dosis 1,35 mg/200gBB pada kelompok K(+) berpengaruh terhadap tekanan darah. Hal ini sesuai dengan fungsi captopril sebagai obat standar dalam menangani hipertensi. Dalam klinis captopril digunakan dalam menangani hipertensi. Captopril dapat memperbaiki kerusakan ginjal dan inflamasi pada tikus dengan hipertensi spontan, captopril memiliki mekanisme menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B. Captopril akan menurunkan tekanan darah dengan menghambat/menekan aktifitas SRAA (Gan *et al.*, 2018). Menurut Marte *et al.* (2022), captopril memiliki peran dalam menangani kasus hipertensi dan gagal jantung dengan mekanisme ACE-Inhibitor, ACE merupakan enzim yang merubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II dapat berikatan dengan ATR1 pada tunika muskularis pada arteri sehingga menyebabkan vasokonstriksi, selain itu angiotensin II juga dapat mengambil kembali norepinefrin, dan meningkatkan pengeluaran katekolamin dari medulla adrenal yang dapat berakibat pada peningkatan tekanan darah. Angiotensin II juga dapat meningkatkan pengeluaran aldosteron, aldosteron akan mengakibatkan peningkatan reabsorpsi H<sub>2</sub>O dan Na. Hal tersebut akan meningkatkan volume ekstraseluler dan akan menyebabkan hipertensi.

Berdasarkan Tabel 4.5 dan Tabel 4.6 pada kelompok K(-) menunjukkan bahwa pada hari ke-15 induksi UUO mengalami peningkatan tekanan darah yang lebih tinggi dibandingkan pada hari ke-8. Hal ini membuktikan bahwa semakin lama masa sterilisasi induksi UUO akan meningkatkan tekanan darah lebih tinggi. Hal ini berbanding lurus terhadap

penelitian sebelumnya yang menggunakan UUO selama 10 hari dan didapatkan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih tinggi (Hanifah *et al.*, 2021). Induksi UUO menunjukkan kerusakan yang berat pada ginjal dan terbukti meningkatkan tekanan darah sistolik setelah 1 minggu dan semakin meningkat setiap minggu. Peningkatan tekanan darah sistolik ini dapat terjadi akibat pembentukan radikal bebas akibat stress oksidatif yang disebabkan oleh induksi UUO (Susanto *et al.*, 2019).

Pada kelompok P1 dengan pemberian nanoemulsi jahe merah dosis 180mg/200gBB tidak berpengaruh secara signifikan terhadap tekanan darah sistolik dan diastolik secara statistik. Secara deskriptif pada Tabel 4.5 dan Tabel 4.6 menunjukkan terdapat penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian nanoemulsi jahe merah dosis 180mg/200gBB dapat berpengaruh terhadap tekanan darah sistolik dan diastolik secara deskriptif namun tidak berpengaruh signifikan secara statistik. Perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik dapat terjadi dikarenakan adanya kandungan flavonoid pada jahe merah. Senyawa golongan flavonoid yaitu quercetin juga terbukti memiliki aktifitas unik dalam menurunkan tekanan darah yaitu dengan mengatur ekspresi gen *Endothelial Na Channel* (ENaC). Quercetin akan meningkatkan aktifitas Na-K-Cl-Cotransporter-1 (NKCC1) sehingga konsentrasi Cl pada sel akan meningkat sehingga akan menurunkan ekspresi ENaC mRNA dan selanjutnya produksi produksi EnaC juga akan menurun. Penurunan produksi dan ekspresi ENaC akan menurunkan pembukaan kanal Na pada

endotel sehingga reabsorpsi Na akan menurun, dengan menurunnya reabsorpsi Na akan mengakibatkan penurunan volume darah sehingga tekanan darah akan menurun (Marunaka *et al.*, 2017). Flavonoid yang terkandung dalam jahe merah akan menghambat aktifitas ACE (ACEI) ini sehingga tidak terbentuk angiotensin II dan aldosteron. Hal ini diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Hanifah *et al.* (2021), yang menunjukkan adanya penurunan kadar ACE serta penurunan tekanan darah.

Pemberian nanoemulsi jahe merah pada kelompok P2 tidak berpengaruh secara signifikan terhadap tekanan darah. Secara deskriptif terjadi penurunan tekanan darah yang besar akibat pemberian nanoemulsi jahe merah. Hal ini menunjukkan pemberian nanoemulsi jahe merah dosis 360mg/200gBB dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik namun tidak terbukti berpengaruh signifikan secara statistik. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan dosis 360mg/200gBB dalam menurunkan tekanan darah tidak terbukti berpengaruh signifikan terhadap tekanan darah (Hanifah *et al.*, 2021).

Rerata selisih penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik dinilai berdasarkan Tabel 4.7. Berdasarkan *One-Way ANOVA* pada Tabel 4.8 dan 4.9 didapatkan hasil rerata selisih penurunan tekanan darah sistolik berbeda bermakna antar kelompok, namun rerata selisih penurunan tekanan darah diastolik tidak didapatkan hasil berbeda bermakna antar kelompok. Hal ini dapat terjadi akibat efek flavonoid yang menyebabkan peningkatan volume urin sehingga terjadi penurunan volume darah. Hal ini dibuktikan dengan

penelitian sebelumnya bahwa quercetin (golongan flavonoid) berperan dalam menekan tekanan darah sistolik dan meningkatkan volume urin serta pengeluaran NaCl (Marunaka *et al.*, 2017). Volume darah berpengaruh terhadap *cardiac output*. *Cardiac output* berperan dalam tekanan darah sistolik (Hall & Arthur, 2021). Pada uji Post Hoc LSD tekanan darah sistolik didapatkan hasil K(+), P1 dan P2 berbeda bermakna terhadap K(-). Hal ini mengartikan bahwa pemberian captopril dan nanoemulsi jahe merah memiliki pengaruh dalam menurunkan tekanan darah sistolik pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO. Hal ini didukung dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian nanoemulsi jahe merah memiliki pengaruh dalam menurunkan tekanan darah (Hanifah *et al.*, 2021). Secara deskriptif penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pada K(+) lebih besar dibandingkan P1 dan P2, hal ini membuktikan keefektifitasan captopril sebagai ACEI dalam menurunkan tekanan darah. Secara deskriptif P2 memiliki selisih penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih besar dibandingkan selisih penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pada kelompok P1, namun tidak dapat dibuktikan berbeda signifikan secara statistik sehingga dapat diartikan pemberian nanoemulsi jahe merah 360mg/200gBB sama efektif dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan kelompok P1 dengan pemberian nanoemulsi jahe merah dosis 180mg/200gBB. Hal ini berbanding terbalik dengan penelitian sebelumnya bahwa dosis 360mg/200gBB merupakan dosis yang lebih efektif dibandingkan dosis 540mg/200gBB (Hanifah *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil tekanan darah antara lain : pengukuran tekanan darah dalam jangka waktu yang lama, lama induksi, dan stress pasca induksi juga dapat mempengaruhi hasil pengukuran tekanan darah pada tikus. Penggunaan alat pengukuran tekanan darah dalam jangka waktu yang lama yang dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan oleh Kruger *et al.* (2018), bahwa terdapat hubungan antara penggunaan alat ukur tekanan darah tidak invasif dalam jangka waktu yang panjang (>5 menit) berhubungan dengan kejadian hipotensi. Lama induksi juga dapat berpengaruh pada hasil yang didapatkan saat *pre* dan *post* perlakuan. Hal ini dibuktikan dengan penelitian sebelumnya bahwa tekanan darah sistolik kelompok yang diinduksi UUU selama 7 hari dibandingkan dengan kelompok kontrol tidak didapatkan perbedaan signifikan (Wakui *et al.*, 2017). Tingkat stress juga dapat berpengaruh terhadap tekanan darah, ketika sistem saraf simpatis terstimulasi pada kondisi stress atau latihan, sistem saraf simpatis akan mengeluarkan norepinephrine/noradrenaline, norepinephrine merupakan vasokonstriktor kuat pada tubuh sehingga dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah (Hall & Arthur, 2021).

Penelitian ini masih memiliki beberapa kekurangan, antara lain : tidak dilakukannya uji kadar metabolit yang terkandung pada nanoemulsi jahe merah yang dibuat, serta kurangnya masa sterilisasi tikus pasca UUU sehingga tidak terjadi peningkatan tekanan darah yang maksimal dan signifikan sejak awal penelitian.

## BAB V

### KESIMPULAN

#### 5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah sistolik.
- 5.1.2. Pemberian nanoemulsi jahe merah pada dosis 180mg/200gBB (P1) menghasilkan penurunan rerata tekanan darah sistolik sebesar  $16,4 \pm 19,1$  mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar  $6,8 \pm 22,3$  mmHg. Pada dosis 360mg/200gBB (P2), terjadi penurunan rerata tekanan darah sistolik sebesar  $37,3 \pm 16,5$  mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar  $26,6 \pm 13,8$  mmHg.
- 5.1.3. Pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*) dosis 180mg/200gBB dan 360mg/200gBB sama efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik.

#### 5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait pengaruh metabolit nanoemulsi jahe merah yang lebih spesifik terhadap target metabolisme tertentu.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh nanoemulsi jahe merah terhadap tekanan darah dengan metode induksi dan metode pengukuran yang lebih baik.
- 5.2.3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang tingkat keefektifitasan nanoemulsi pada tiap model nanoemulsi.



## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, A. (2012). *Tanaman Obat Indonesia* (E. Tanujaya, A. Suslia, & M. Moelok, Eds.; 3rd ed., Vol. 1). Salemba Medika.
- Akinyemi, A. J., Ademiluyi, A. O., & Oboh, G. (2014). Inhibition of Angiotensin-1-Converting Enzyme Activity by Two Varieties of Ginger (*Zingiber Officinale*) in Rats Fed a High Cholesterol Diet. *Journal of Medicinal Food*, 17(3), 317–323. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0264>
- Alharbi, K. S., Nadeem, M. S., Afzal, O., Alzarea, S. I., Altamimi, A. S. A., Almalki, W. H., Mubeen, B., Iftikhar, S., Shah, L., & Kazmi, I. (2022). Gingerol, a Natural Antioxidant, Attenuates Hyperglycemia and Downstream Complications. In *Metabolites* (Vol. 12, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/metabo12121274>
- Alva Nadia, E. (2020). Efek Pemberian Jahe Terhadap Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi. *Jurnal Medika Hutama*.
- Amstrong, C. (2014). JNC 8 Guidelines for The Management of Hypertension in Adults. *Joint National Committee*, 90, 503–504.
- Athaya, T., & Choi, S. (2022). A Review of Noninvasive Methodologies to Estimate the Blood Pressure Waveform. In *Sensors* (Vol. 22, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/s22103953>
- Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, S. C., Răchisan, A. L., Negrean, V., Perné, M. G., Donca, V. I., Alexescu, T. G., Para, I., & Dogaru, G. (2020). The effects of flavonoids in cardiovascular diseases. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 18). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25184320>
- Dobrescu, M., Păun, D., Buculei, S., Grigorie, D., & Poiană, C. (2021). Hormonal Mechanisms in Essential Hypertension. *Internal Medicine*, 18(3). [www.srmi.ro](http://www.srmi.ro)
- Figueroa, S. M., Lozano, M., Lobos, C., Hennrikus, M. T., Gonzalez, A. A., & Amador, C. A. (2019). Upregulation of Cortical Renin and Downregulation of Medullary (Pro)Renin Receptor in Unilateral Ureteral Obstruction. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01314>
- Gan, Z., Huang, D., Jiang, J., Li, Y., Li, H., & Ke, Y. (2018). Captopril alleviates hypertension-induced renal damage, inflammation, and NF-κB activation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(11). <https://doi.org/10.1590/1414-431X20187338>

- Griendling, K. K., Camargo, L. L., Rios, F. J., Alves-Lopes, R., Montezano, A. C., & Touyz, R. M. (2021). Oxidative Stress and Hypertension. In *Circulation Research* (Vol. 128, Issue 7, pp. 993–1020). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>
- Guerrero, L., Castillo, J., Quiñones, M., Garcia-Vallvé, S., Arola, L., Pujadas, G., & Muguerza, B. (2012). Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Activity by Flavonoids: Structure-Activity Relationship Studies. *PLoS ONE*, 7(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049493>
- Gunasena, M. T., Rafi, A., Zobir, S. A. M., Hussein, M. Z., Ali, A., Kutawa, A. B., Wahab, M. A. A., Sulaiman, M. R., Adzmi, F., & Ahmad, K. (2022). Phytochemicals Profiling, Antimicrobial Activity and Mechanism of Action of Essential Oil Extracted from Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe cv. Bentong) against *Burkholderia glumae* Causative Agent of Bacterial Panicle Blight Disease of Rice. *Plants*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/plants11111466>
- Gurpreet, K., & Singh, K. (2018). Review of Nanoemulsion Formulation and Characterization Techniques. *Indian Journal Pharm Sci*, 80(5), 781–789. [www.ijpsonline.com](http://www.ijpsonline.com)
- Hall, J. E. , & Arthur, G. C. . (2021). *Textbook of Medical Physiology* (W. Schmitt, Ed.; 14th ed.). Saunders Elsevier.
- Hammad, F. T., Lubbad, L., Al-Salam, S., Yasin, J., Meeran, M. F. N., Ojha, S., & Hammad, W. F. (2023). The Effect of Hypertension on the Recovery of Renal Dysfunction following Reversal of Unilateral Ureteral Obstruction in the Rat. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8). <https://doi.org/10.3390/ijms24087365>
- Hanifah, N., Achmad, Y. F., Humaira, A., & Salasia, S. I. O. (2021). Red ginger-extract nanoemulsion modulates high blood pressure in rats by regulating angiotensin-converting enzyme production. *Veterinary World*, 14(1), 176–181. <https://doi.org/10.14202/VETWORLD.2021.176-181>
- Kartini, P. R., & Pratama, B. (2017). Potensi Ekstrak Jahe Merah Sebagai Terapi Alami Kejadian Asma Pada Atlet. *Fakultas Ilmu Kesehatan Dan Sains Universitas PGRI Madiun*.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Farmakologi Dasar dan Klinik* (12th ed.). <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>
- Kazama, I., & Nakajima, T. (2017). Postrenal acute kidney injury in a patient with unilateral ureteral obstruction caused by urolithiasis. *Medicine (United States)*, 96(43). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008381>

- Kazemi, M., Jafarzadeh, A., Nemati, M., Taghipour, F., Oladpour, O., Rezayati, M. T., Khorramdelazad, H., & Hassan, Z. M. (2021). Zingerone improves the immune responses in an animal model of breast cancer. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 18(2), 303–310. <https://doi.org/10.1515/jcim-2019-0135>
- Kim, H. R., Noh, E. M., & Kim, S. Y. (2023). Anti-inflammatory effect and signaling mechanism of 8-shogaol and 10-shogaol in a dextran sodium sulfate-induced colitis mouse model. *Heliyon*, 9(1). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12778>
- Kruger, G. H., Shanks, A., Kheterpal, S., Tremper, T., Chiang, C. J., Freundlich, R. E., Blum, J. M., Shih, A. J., & Tremper, K. K. (2018). Influence of non-invasive blood pressure measurement intervals on the occurrence of intra-operative hypotension. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(4), 699–705. <https://doi.org/10.1007/s10877-017-0065-4>
- Kumar, A., Gawarle, A. R., & Patil, A. L. (2019). Hypertension and Anthropometric Indicators in Urban Male Youth of Moradabad: JNC 8 2014 vs. ACC/AHA 2017 Guidelines. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2019/42272.13259>
- Kumar, G., Virmani, T., Pathak, K., & Alhalmi, A. (2022). A Revolutionary Blueprint for Mitigation of Hypertension via Nanoemulsion. In *BioMed Research International* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/4109874>
- Kumar V, Abbas AK, A. JC. (2015). *Robbins Basic Pathology. 9th ed.* (9th ed.). Elsevier.
- Lamtiur, P. , T. (2015). Manfaat Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe) terhadap Kadar Asam Urat. *Jurnal Agromed Unila*, 2(4), 530–535.
- Latief, A. (2012). *Obat Tradisional* (J. Manurung & H. , A. Hadinata, Eds.). EGC.
- Lee, Y. J., Jang, Y. N., Han, Y. M., Kim, H. M., & Seo, H. S. (2018). 6-Gingerol Normalizes the Expression of Biomarkers Related to Hypertension via PPAR  $\delta$  in HUVECs, HEK293, and Differentiated 3T3-L1 Cells. *PPAR Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6485064>
- Liu, C., Wu, Q. Q., Cai, Z. L., Xie, S. Y., Duan, M. X., Xie, Q. W., Yuan, Y., Deng, W., & Tang, Q. Z. (2019). Zingerone attenuates aortic banding-induced cardiac remodelling via activating the eNOS/Nrf2 pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(9), 6466–6478. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14540>

- Liu, W., Feng, Y., Yu, S., Fan, Z., Li, X., Li, J., & Yin, H. (2021). The flavonoid biosynthesis network in plants. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms222312824>
- Maheshwari, K., Khanna, S., Bajracharya, G. R., Makarova, N., Riter, Q., Raza, S., Cywinski, J. B., Argalious, M., Kurz, A., & Sessler, D. I. (2018). A Randomized Trial of Continuous Noninvasive Blood Pressure Monitoring During Noncardiac Surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 127(2), 424–431. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000003482>
- Marte, F., Sankar, P., & Cassagnol, M. (2022). Captopril. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61377-7>
- Marunaka, Y., Marunaka, R., Sun, H., Yamamoto, T., Kanamura, N., Inui, T., & Taruno, A. (2017). Actions of quercetin, a polyphenol, on blood pressure. In *Molecules* (Vol. 22, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules22020209>
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 16, Issue 4, pp. 223–237). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Nematbakhsh, M., Hassanshahi, J., Maleki, M., & Nematbakhsh, M. (2017). Renin-angiotensin system and unilateral ureteral obstruction. *Physiol Pharmacol* 21, 266–278. [www.phypha.ir/ppj](http://www.phypha.ir/ppj)
- Nugroho, S. W., Fauziyah, K. R., Sajuthi, D., & Darusman, H. S. (2018). Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dan Sprague-Dawley (The Profile of Normal Blood Pressure Laboratory Rat (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar and Sprague-Dawley). *ACTA VETERINARIA INDONESIA*, 6(2), 32–37. <http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/actavetindones>
- Primasari, A. (2019). *Kesehatan Masyarakat : Tanaman Obat Keluarga dan Pengobatan Tradisional*. Borobudur Inspira Nusantara.
- Putu Dewi, S., & Ma'ruf, M. T. (2023). SUB-ACUTE TOXICITY TEST OF RED GINGER EXTRACT (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) ON MICE (*Mus musculus*). *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG)*, 19(1), 1–5. <https://doi.org/10.46862/interdental.v19i1.6289>
- Riskesdas. (2019a). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB).
- Riskesdas. (2019b). *Laporan Provinsi Jawa Tengah Riskesdas 2018*.

- Ruiz-Hurtado, G., & Ruilope, L. M. (2018). Microvascular Injury and The Kidney in Hypertension. *Hipertension y Riesgo Vascular*, 35(1), 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.03.002>
- Sari, D., Nasuha, A., Sultan Maulana Hasanuddin Banten Jl Syech Nawawi Al Bantani Kp Andamu, N., Sukawana, K., & Curug, K. (2021). Kandungan Zat Gizi, Fitokimia, dan Aktivitas Farmakologis pada Jahe (*Zingiber officinale* Rosc.): Review. In *Tropical Bioscience: Journal of Biological Science* (Vol. 1, Issue 2).
- Saugel, B., Kouz, K., Meidert, A. S., Schulte-Uentrop, L., & Romagnoli, S. (2020). How To Measure Blood Pressure Using an Arterial Catheter: A Systematic 5-Step Approach. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02859-w>
- Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. M. (2015). Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. In *Phytochemistry* (Vol. 117, pp. 554–568). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.07.012>
- Sherwood, L. (2016). *Human Physiology: From Cells to Systems. Ninth Edition* (Graphic World Inc., Ed.; 9th ed.). Cengage Learning.
- Shimoda, H., Shan, S.-J., Tanaka, J., Seki, A., Seo, J.-W., Kasajima, N., Tamura, S., Ke, Y., & Murakami, N. (2010). Anti-Inflammatory Properties of Red Ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubra*) Extract and Suppression of Nitric Oxide Production by Its Constituents. *Journal of Medicinal Food*, 13, 156–162.
- Suciyati, S. W., & Adnyana, I. K. (2017). *Red ginger (Zingiber officinale Roscoe var rubrum): a review*. 2, 60–65. <http://pharmacologyonline.silae.it>
- Susanto, A., Purwanto, B., Putranto, W., Dewi, R. T. K., & Suseno, A. (2019). Unilateral ureteral obs as a model of kidney fibrosis and increasing of systolic bp in mice. *Indonesian Journal of Kidney and Hypertension*, 2(3).
- Wakui, H., Sumida, K., Fujita, M., Ohtomo, Y., Ohsawa, M., Kobayashi, R., Uneda, K., Azushima, K., Haruhara, K., Yatsu, K., Hirawa, N., Minegishi, S., Ishigami, T., Umemura, S., & Tamura, K. (2017). Enhancement of intrarenal plasma membrane calcium pump isoform 1 expression in chronic angiotensin II-infused mice. *Physiological Reports*, 5(11). <https://doi.org/10.14814/phy2.13316>
- Yuliningtyas, A. W., Santoso, H., & Syauqi, A. (2019). Uji Kandungan Senyawa Aktif Minuman Jahe Sereh (*Zingiber officinale* dan *Cymbopogon citratus*). *Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 4, 1–6.

Zhou, B., Carrillo-Larco, R. M., Danaei, G., Riley, L. M., Paciorek, C. J., Stevens, G. A., Gregg, E. W., Bennett, J. E., Solomon, B., Singleton, R. K., Sophia, M. K., Iurilli, M. L., Lhoste, V. P., Cowan, M. J., Savin, S., Woodward, M., Balanova, Y., Cifkova, R., Damasceno, A., ... Ezzati, M. (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, 398(10304), 957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)

