

PENGARUH PEMBERIAN NANOEMULSI JAHE MERAH
(*Zingiber Officinale* Var *Rubrum Rhizoma*)
TERHADAP KADAR UREUM
(Studi Eksperimental terhadap Tikus Jantan Galur Wistar
yang Diinduksi *Unilateral Ureteral Obstruction*)

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :
MUHAMMAD FAIQ DHIYA' ULHAQ
30102000118

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2024

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN NANOEMULSI JAHE MERAH

(*Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma*)

TERHADAP KADAR UREUM

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

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Muhammad Faiq Dhiya' Ulhaq

30102000118

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 12 November 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji :

Pembimbing I

dr. Masyudi, AM, M.Kes.

Penguji I

dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed.

Pembimbing II

Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes.

Penguji II

dr. Angga Pria Sundaya, M. Biomed

Semarang, 12 November 2024

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muhammmad Faiq Dhiya' Ulhaq

NIM : 30102000118

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul :

PENGARUH PEMBERIAN NANOEMULSI JAHE MERAH

(Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma) TERHADAP KADAR UREUM

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi

Unilateral Ureteral Obstruction (UUO)

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, 12 November 2024

Yang menyatakan,



Muhammmad Faiq Dhiya' Ulhaq

PRAKATA

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahillobbilalamin, puji syukur atas 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 Kadar Ureum – 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. Masyhudi AM, M .Kes selaku pembimbing pertama serta Dr. dr. Hadi Sarosa, M. Kes. 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. dr. Masfiah, M.Si.Med., Sp.MK. selaku kepala IBL dan seluruh staff IBL FK Unissula serta kepala dan staff Laboratorium Teknologi Farmasi STIFAR yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
5. Bapak Senen Haryanto, Ibu Sri Haryani, Muhammad Eko Setiawan, Muhammad Khozi Tsabitul Azmi yang selalu memberikan support, fasilitas, dan dorongan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
6. Sahabat kelompok bimbingan Fredi Prasetyo Wibowo, Muhammad Arda Fillah dan Muhammad Aqila Prasetya Zulkarnain, teman teman Mejelis Taklim Maddoc Orba, Astrocytes, Astroboy serta teman-teman yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang kebersamaan, memberi *insight*, motivasi, serta support untuk penulis dalam melewati masa prelinik.

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, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Sebagai penutup kata, penulis berharap karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 12 November 2024

Penulis,

Muhammmad Faiq Dhiya' Ulhaq

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	I
HALAMAN PENGESAHAN.....	II
SURAT PERNYATAAN.....	III
PRAKATA	IV
DAFTAR ISI.....	VI
DAFTAR SINGKATAN	IX
DAFTAR GAMBAR	X
DAFTAR TABEL	XI
DAFTAR LAMPIRAN	XII
INTISARI	XIII
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Urem.....	5
2.1.1. Definisi Urem	5
2.1.2. Absorpsi Urem	5
2.1.3. Metabolisme Urem	6
2.1.4. Ekskresi Urem.....	8
2.1.5. Faktor yang Meningkatkan Kadar Urem	9
2.1.6. Gagal Ginjal Kronik.....	10
2.2. Jahe Merah	16
2.2.1. Taksonomi	16
2.2.2. Morfologi	16

2.2.3. Kandungan Jahe Merah	18
2.2.4. Nanoemulsi	21
2.3. Ibuprofen	23
2.4. Hubungan Pemberian Jahe Merah dengan Kadar Ureum	24
2.5. Kerangka Teori.....	27
2.6. Kerangka Konsep	28
2.7. Hipotesis.....	28
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	29
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	29
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	29
3.2.1. Variabel Penelitian.....	29
3.2.2. Definisi Operasional	29
3.3. Subjek Penelitian.....	30
3.3.1. Subjek Uji Penelitian	30
3.3.2. Besar Subjek Uji	30
3.3.3. Kriteria Inklusi.....	31
3.3.4. Kriteria Drop Out.....	31
3.4. Alat dan Bahan Penelitian.....	31
3.4.1. Alat.....	31
3.4.2. Bahan	32
3.5. Cara Penelitian	32
3.5.1. Cara Pembuatan Bubuk Simplisia	32
3.5.2. Cara Pembuatan Ekstrak Jahe Merah	33
3.5.3. Cara Pembuatan Nanoemulsi Jahe Merah	33
3.5.4. Dosis Penelitian	34
3.5.5. Prosedur Induksi Unilateral Ureteral Obstruction (UUO).....	35
3.5.6. Pelaksanaan Penelitian.....	36
3.5.7. Cara Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Ureum.....	37
3.6. Alur Penelitian.....	38
3.7. Tempat Dan Waktu Penelitian	39
3.7.1. Tempat Penelitian	39

3.7.2. Waktu Penelitian.....	39
3.8. Analisa Hasil Penelitian	39
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
4.1. Hasil Penelitian	40
4.2. Pembahasan.....	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
5.1. Kesimpulan.....	47
5.2. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	52



DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ATP	: <i>Adenosin Trifosfat</i>
AChE	: <i>Asetilcholine Esterase</i>
AMPK	: <i>Activated Protein Kinase</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
COX	: <i>Siklooksigenase</i>
CYP 450	: <i>Sitokrom P450</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
EET	: <i>Asam Epoksieikosatetrienoat</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HETE	: <i>Asam Hidroksieikosatetranoat</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
LOX	: <i>Lipooksigenase</i>
Nrf2	: <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TGF	: <i>Tumor Growth Factor</i>
TLR-4	: <i>Toll-Like Receptor 4</i>
TRPV1	: <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>
UUO	: <i>Unilateral Ureteral Obstruction</i>
W/O	: <i>Water in Oil</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Absorpsi, Metabolisme, Dan Pengeluaran Ureum	6
Gambar 2. 2 Siklus Sintesis Ureum	8
Gambar 2. 3 Tanaman Jahe Merah	17
Gambar 2. 4 Rimpang Jahe Merah.....	17
Gambar 2. 5 Struktur Kimia Golongan Gingerol.....	19
Gambar 2. 6 Struktur Kimia Shogaol.....	20
Gambar 2. 7 Kerangka Teori.....	27
Gambar 2. 8 Kerangka Konsep	28
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	38
Gambar 4. 1 Diagram Rerata Kadar Ureum Terhadap Seluruh Kelompok Pada Tikus Jantan Galur Wistar, Post Uuo Dan Perlakuan	41



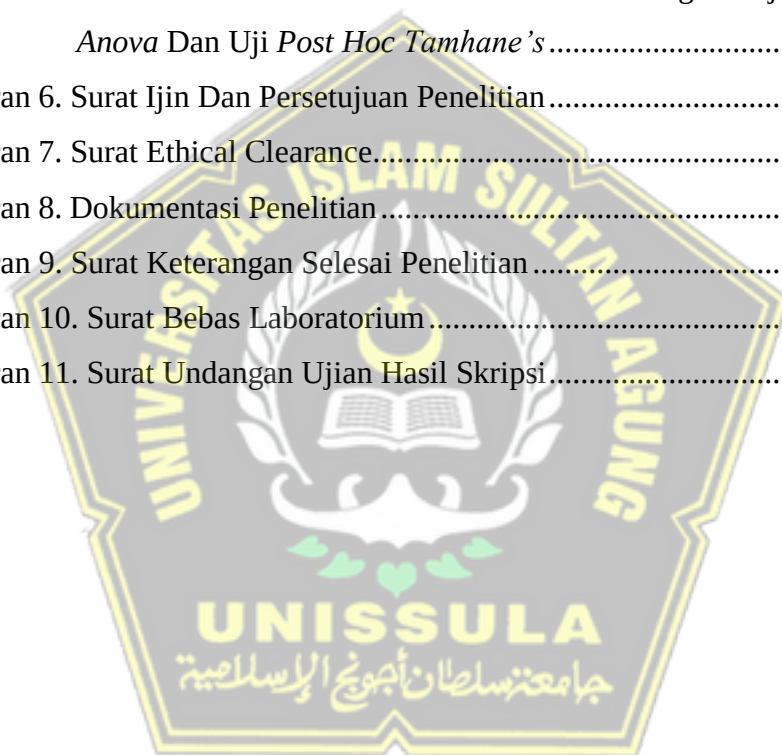
DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Hasil Uji Normalitas Dan Homogenitas Rerata Kadar Ureum Pada Tikus Jantan Galur Wistar	42
Tabel 4. 2 Uji Beda Kadar Ureum Antar Berbagai Kelompok Perlakuan Dengan Uji <i>One Way Anova</i>	42
Tabel 4. 3 Uji Beda Kadar Ureum Antar 2 Kelompok Perlakuan Dengan Uji <i>Post Hoc Tamhanes</i>	43



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pengukuran Kadar Ureum Post Uuo Dan Perlakuan.....	52
Lampiran 2. Data Berat Badan Tikus Sebelum Dan Sesudah Perlakuan Bb Tikus Sebelum Perlakuan	54
Lampiran 3. Prosedur Pembuatan Nanoemulsi Jahe Merah Dan Hasil Evaluasi...	55
Lampiran 4. Uji Normalitas Dan Homogenitas Rerata Kadar Ureum Dengan Uji <i>Shapiro Wilk</i> Dan <i>Levene Test</i>	58
Lampiran 5. Rerata Kadar Ureum Post Perlakuan Dengan Uji <i>One-Way</i> <i>Anova</i> Dan Uji <i>Post Hoc Tamhane's</i>	59
Lampiran 6. Surat Ijin Dan Persetujuan Penelitian.....	60
Lampiran 7. Surat Ethical Clearance.....	62
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian.....	63
Lampiran 9. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	69
Lampiran 10. Surat Bebas Laboratorium.....	70
Lampiran 11. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	71



INTISARI

Jahe merah mempunyai kandungan flavonoid dan gingerol yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Kadar ureum merupakan salah satu indikator fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh nanoemulsi jahe merah terhadap kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi unilateral ureteral obstruction (UUO).

Penelitian eksperimen dengan desain post test only control group menggunakan subjek uji tikus jantan galur wistar dibagi 5 kelompok secara acak yaitu kelompok normal (KN), kelompok negatif (K-), kelompok positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). KN diberi pakan standar selama 22 hari, sedangkan K(+), K(-), P1, dan P2 diberi pakan standar selama 7 hari setelah itu diberi induksi UUO selama 8 hari. Kelompok K(+) dilanjut pemberian ibuprofen dosis 7,2mg/200gBB serta Kelompok P1 dan P2 dilanjut pemberian nanoemulsi jahe merah dosis 180 dan 360 mg/200 gBB pada hari ke-16 sampai ke-22. Sampel serum darah diambil pada hari ke-23 dilanjutkan pengukuran kadar ureum menggunakan metode enzimatik. Data yang diperoleh dianalisis uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* ($P>0,05$) dan uji homogenitas *Levene Test* ($P<0,05$). Data selanjutnya dilakukan uji One-Way ANOVA dan dilanjutkan Post Hoc Tamhnes

Data dilakukan uji parametrik One-Way ANOVA dan Post hoc Tamhane's, rerata kadar ureum yaitu KN $15,42\pm1,61$ mg/dL, K(-) $58,30\pm6,82$ mg/dL, K(+) $48,08\pm2,67$ mg/dL, P1 $20,82\pm3,15$ mg/dL, dan P2 $44,79\pm2,21$ mg/dL. Hasil uji statistik menyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok KN dengan K(-), K(+), dan P2 namun tidak berbeda signifikan dengan P1.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa nanoemulsi jahe merah berpengaruh terhadap kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO.

Kata kunci : UUO; nanoemulsi jahe merah; kadar ureum

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ureum merupakan hasil metabolisme protein yang diekskresikan oleh ginjal (Hosten, 2019). Kadar ureum dipengaruhi oleh beberapa kondisi seperti dehidrasi, syok hipovolemik, glomerulonefritis, ureterolithiasis, dan gagal ginjal kronis (Lancet *et al.*, 2017). Kadar ureum yang tinggi dalam darah bersifat toksik dan dapat mengakibatkan inflamasi pada jaringan tubuh (Nigam, S. K., & K, T., 2019). Jahe merah merupakan bahan alam yang mengandung kadar gingerol rerata 23-25% (Daud Supu *et al.*, 2018). Almatroodi *et al.* (2021) telah mengkaji bahwa gingerol adalah kandungan dalam jahe merah yang mempunyai efek antioksidan dan *reno-protective*. Sejauh ini masih terbatas penelitian yang membahas pengaruh jahe merah terhadap kadar ureum.

Penyebab utama terjadinya peningkatan ureum adalah *Chronic Kidney Disease* (CKD) (Laville *et al.*, 2023). Prevalensi CKD di Asia secara keseluruhan yang berkisar antara 2,6 - 17,2% (Liyanage *et al.*, 2020). Indonesia mengalami peningkatan prevalensi CKD dari 2% tahun 2013 menjadi 3,8% di tahun 2018. Provinsi Jawa Tengah mengalami peningkatan dari tahun 2013 ke tahun 2018. Prevalensi CKD pada usia 65-74 yaitu 0,84% (Afriansya *et al.*, 2021). Berdasarkan data prevalensi tersebut, diharapkan hasil penelitian ini dapat berkontribusi dalam menurunkan kasus CKD.

Beberapa penelitian menyatakan bahwa jahe merah memiliki manfaat sebagai antibiotik, analgesik, antitumor, antioksidan, antiinflamasi, serta diuretik (Yuliningtyas *et al.*, 2019). Penelitian terdahulu melaporkan bahwa gingerol pada jahe secara signifikan mengurangi stres oksidatif dan peradangan ginjal dengan perubahan jalur P38 *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). P38 MAPK merupakan jalur penting dalam proses inflamasi. Perubahan pada jalur ini akan mengurangi proses inflamasi dan meningkatkan fungsi ginjal pada tikus yang diinduksi streptozocin (Song *et al.*, 2019). Studi eksperimen yang telah dilakukan oleh Djabir, Y. Y. (2020) bahwa pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB ke tikus putih efektif menekan kadar ureum serum yang diinduksi parasetamol dosis toksik. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Putu Dewi & Ma'ruf (2023) didapatkan ekstrak jahe merah memiliki pengaruh toksik terhadap hati pada dosis 400 mg/kgBB menimbulkan degenerasi hidropik dan dosis 800 mg/kgBB menimbulkan nekrosis pada minggu ke-4.

Induksi UUO merupakan perlakuan yang diberikan pada hewan coba untuk menjadikan gagal ginjal. Studi yang dilakukan oleh Utami, KD *et al.*, (2022) membuktikan bahwa tikus yang diinduksi UUO terjadi peningkatan kadar ureum. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah terhadap kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*) terhadap kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi *unilateral ureteral obstruction* (UUO)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Terdapat pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*) terhadap kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi *unilateral ureteral obstruction*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah terhadap rerata kadar ureum.

1.3.2.2 Mengetahui rerata kadar ureum pada tikus jantan galur wistar normal.

1.3.2.3 Mengetahui rerata kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO sesudah diberi pakan *ad libitum*.

1.3.2.4 Mengetahui rerata kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO sesudah diberi terapi *ibuprofen* dengan dosis 7,2 mg/200 g/hari.

1.3.2.5 Mengetahui rerata kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO sesudah diberi nanoemulsi jahe merah dengan dosis 180 mg/200 g/hari.

1.3.2.6 Mengetahui rerata kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO sesudah diberi nanoemulsi jahe merah dengan dosis 360 mg/200 g/hari.

1.3.2.7 Mengetahui perbedaan rerata kadar ureum pada tikus jantan galur wistar pada semua kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Data hasil penelitian diharapkan memberikan kontribusi untuk penelitian di bidang kedokteran dan dapat dijadikan dasar penelitian lanjut mengenai pengaruh nanoemulsi jahe merah terhadap kadar ureum pada model hewan coba.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian diharapkan memberikan informasi kepada masyarakat tentang pengaruh jahe merah (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum Rhizoma*) terhadap kadar ureum.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ureum

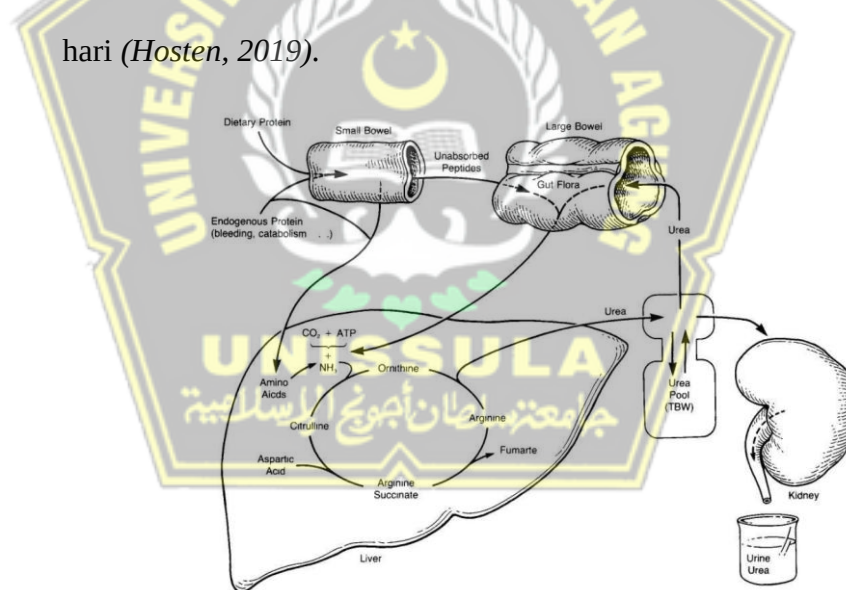
2.1.1. Definisi Ureum

Ureum merupakan senyawa organik yang terdiri dari unsur karbon, hidrogen, oksigen dan nitrogen. Ureum adalah produk akhir dari penguraian protein didalam tubuh yang disintesis oleh hati dan dibuang di ginjal. Kadar normal ureum darah berkisar 7 – 25 mg dalam 100 mililiter darah (Kemenkes, 2023). Ureum ini sisa metabolisme protein yang paling banyak berasal dari makanan. Ureum akan dibentuk di hati dan di filtrasi di ginjal. Ureum mengalir masuk ke intrasel dan ekstrasel. Kadar ureum yang tinggi atau rendah mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi dari ureum itu sendiri. Orang dengan fungsi ginjal yang baik biasanya memiliki kadar ureum yang normal. Kadar ureum yang rendah atau di anggap abnormal dapat terjadi karena rendahnya protein yang dikonsumsi atau bisa juga mengindikasi suatu penyakit hati. Kadar ureum yang tinggi mengindikasi adanya masalah ginjal seperti penurunan aliran darah atau gagal ginjal (Pantara, 2016).

2.1.2. Absorpsi Ureum

Proses pada usus, protein diolah menjadi peptida dan asam amino dan lebih dari 90% diabsorpsi dan diantarkan ke hati. Asam amino mengalami deaminasi dan transaminasi di sel hepar. Protein

yang lolos dari proses absorpsi dan reabsorpsi oleh usus halus diubah flora usus terutama di usus besar menjadi amonia. Jumlah ureum yang dihasilkan bermacam sesuai dengan substrat yang didistribusikan ke hati dan kecukupan fungsi hati. Peningkatan ini disebabkan oleh diet tinggi protein, perdarahan gastrointestinal, infeksi, dan obat antianabolik tetrasiklin dan glukokortikoid. Kadar ureum dapat disebabkan oleh diet rendah protein, malnutrisi, dan oleh gangguan aktivitas metabolik di hati akibat gangguan parenkim hati atau karena defisiensi kongenital enzim siklus ureum. Manusia normal yang menjalani diet protein 70 g menghasilkan sekitar 12 g ureum setiap hari (Hosten, 2019).



Gambar 2. 1 Absorpsi, metabolisme, dan pengeluaran ureum

Sumber: (Hosten, 2019)

2.1.3. Metabolisme Ureum

Ureum terbentuk dari amonia dan karbondioksida yang melalui berbagai reaksi kimia dalam tubuh melalui sebuah siklus yang

bernama siklus ureum atau siklus ornitin. Dalam siklus ureum terjadi beberapa tahap yaitu:

1. Reaksi Sintesis Karbamil Fosfat

Gugus amino akan memasuki siklus ureum dan membentuk amonia oleh deaminasi oksidatif glutamat di dalam mitokondria sel. Dikatalisis oleh glutamat dehidrogenasi dengan bantuan NAD^+ . 2 molek ATP yang akan diubah menjadi ADP sebagai sumber energi. Amonia bebas yang dihasilkan dalam mitokondria di sel hati akan membentuk karbomil fosfat didalam matriks dan akan dikatalisis oleh enzim karbamoil fosfat sintase i,enzim ini terdapat dalam mitokondria sel hati. Peran Mg^{2+} , n-asetil glutamat memiliki peran sebagai reaksi kofaktor.Kofaktor ini akan menyebabkan perubahan dalam siklus dan juga mempengaruhi afinitas enzim untuk ATP.

2. Sintesis Asam Argininosuksinat

Reaksi sitrulin yang masih terjadi didalam mitokondria di sel hati. Karbomil fosfat bereaksi dengan ornitin akan membentuk sitrulin dan membebaskan fosfat dengan bantuan enzim ornitin transkarbomoilase dengan bantuan Mg^{2+} .

3. Penguraian Asam Argininosuksinat

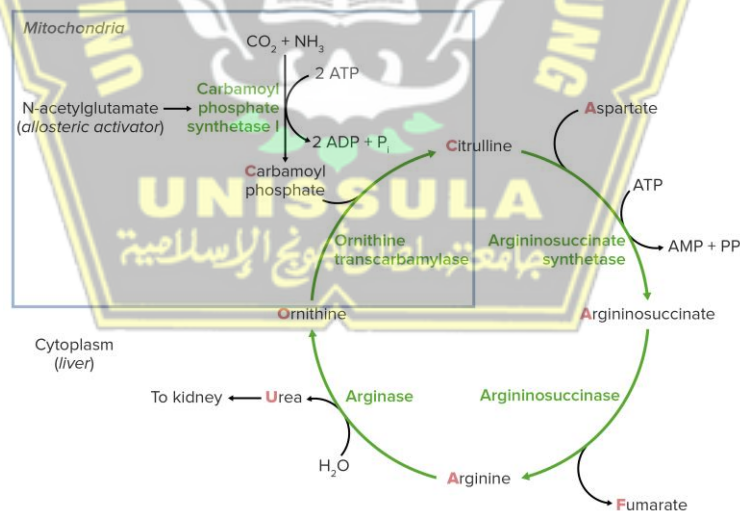
Reaksi ini terjadi di sitosol dihati yang ditandai masuknya ornitin. Reaksi argininosuksinat, aspartat dan sitrulin akan di ikat bersama dengan gugus amino aspartat oleh enzimargininosuksinat

sintase dengan bantuan amp yang berasalh dari ATP yang melepaskan fosfatnya dan diubah menjadi AMP.

4. Penguraian Arginin

Penguraian arginin menjadi ureum dan ornitin yang akan dibantu oleh enzim arginease yang terdapat didalam hati sebagai katalisator. Ornitin terbentuk di reaksi hidrolisis yang bereaksi kembali dengan karbamilfosfat membentuk sitrulis.

Siklus ureum ini menggabungkan 2 gugus asam amino dan hco₃⁻ untuk membentuk molekul ureum yang akan di difusikan dari sel hati ke aliran darah dan di filtrasi di ginjal yang selanjutnya dikeluarkan melalui urin (John E. Hall dan Michael E. Hall, 2020).



Gambar 2. 2 Siklus Sintesis Ureum

Sumber : John E. Hall dan Michael E. Hall, 2020

2.1.4. Ekskresi Ureum

Ureum yang baru disintesis ini didistribusikan ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah dan sebagian diproses kembali melalui

sirkulasi enterohepatik. Melalui saluran pencernaan, paru-paru, dan kulit (melalui keringat) dapat berfungsi untuk pembuangan ureum dalam jumlah kecil ($<0,5\text{g/hari}$). Ureum (sekitar 10 gram/ hari) dikeluarkan oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus. Laju aliran urin dalam tubulus yang tinggi (lebih besar dari 2 ml/menit), 40% dari ureum yang difiltrasi diserap kembali. Laju aliran yang lebih rendah dari 2 ml/menit, reabsorpsi dapat meningkat hingga 60%. Aliran yang rendah, seperti pada kasus obstruksi saluran kemih akan memberikan lebih banyak waktu untuk reabsorpsi pada peningkatan hormon antidiuretik (ADH), yang meningkatkan permeabilitas tubulus kolektivus terminal ureum akan lebih banyak direabsorpsi. Proses antidiuresis yang diinduksi ADH, sekresi ureum berkontribusi terhadap konsentrasi ureum intratubular. Ureum berperan dalam mekanisme *counter current* di loop ansa henle untuk proses konsentrasi urin. Reabsorpsi juga meningkat akibat penurunan aliran darah ginjal seperti pada *Congestive Heart Failure* (CHF) dan gagal ginjal (Hosten, 2019).

2.1.5. Faktor yang Meningkatkan Kadar Ureum

Kadar ureum yang tinggi didalam darah menandakan adanya abnormalitas yang terjadi. Hal ini dapat terjadi karena beberapa hal seperti (Lancet *et al.*, 2017) :

- Penyebab Prerenal
 - Congestive Heart Failure

- Perdarahan GIT
- Syok hipovolemik
- Dehidrasi
- Penyebab Renal
 - Glomerulonefritis
 - Pyelonefritis
 - Penggunaan obat tetrasiklin dan glukokortikoid
- Penyebab Postrenal
 - Nefrolithiasis
 - Ureterolithiasis
 - Keganasan pada ginjal
 - Sumbatan pada ureter akibat organ lain
- Makanan
 - Makanan manis dan asin
 - Produk olahan susu sapi, seperti keju dan yogurt
 - Makanan dengan tinggi protein, seperti daging merah

2.1.6. Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal merupakan keadaan mengalami penurunan fungsinya. Gagal ginjal terjadi saat ginjal tidak mampu memfiltrasi hasil metabolik tubuh ataupun melakukan fungsinya, bahan yang seharusnya diekskresi melalui urin akan menumpuk didalam cairan tubuh sehingga terjadi gangguan eksresi ginjal dan menyebabkan gangguan fungsi metabolik, cairan dan elektrolit (Gracia & Hendro,

2021). Gagal Ginjal kronis adalah keadaan ginjal mengalami kerusakan secara terus menerus sehingga kehilangan fungsinya secara progresif dan irreversible dalam jangka waktu >3 bulan sehingga menyebabkan uremia (kadar ureum dalam darah tinggi) (Bello et al., 2017).

Pasien dengan gagal ginjal kronik akan muncul manifestasi klinis pada semua sistem tubuh yaitu:

- a. Gangguan pada sistem gastrointestinal
 - Anoreksi, nausea dan vomitus akibat adanya gangguan metabolisme dan adanya zat toksik di usus.
 - Fosfor uremik akibat ureum didalam tubuh yang berlebihan.
- b. Gangguan pada kulit
 - Kulit berwarna lebih pucat akibat terjadinya anemia ataupun berwarna lebih kuning karena banyaknya zat toksin didalam tubuh
 - Ekimosis
 - Urem fros
- c. Gangguan sistem hematologi
 - Terjadinya anemia karena berkurangnya produksi eritropoietin pada sumsum tulang menurun
 - Defisiensi zat B
 - Gangguan fungsi trombosit dan trombositopeni

d. Gangguan sistem kardiovaskular

- Hipertensi karena retensi cairan dan natrium yang berlebihan
- Gangguan irama pada jantung
- Edem di anggota tubuh karena penimbunan cairan

e. Gangguan sistem endokrin

- Gangguan seksual dan gangguan metabolisme vitamin D

Asidosis metabolis karena penimbunan berlebih dari asam organik serta gangguan elektrolit seperti hiperkalemia, hipokalsemia, hiperfosfatemia dan sebagainya (*Chen et al., 2019*). Pasien dengan gagal ginjal memiliki kelemahan fisik, bibir kering dan pembengkakan pada alat gerak bawah (*Gracia & Hendro, 2021*).

Tatalaksana gagal ginjal kronik tergantung dari stadium yang diderita (*Forbes & Gallagher, 2020*).

a. Pasien tanpa diabetes

- Terapi antihipertensi seharusnya termasuk ACE inhibitor atau angiotensin receptor blocker untuk kasus yang tidak toleran terhadap ACE inhibitor pada pasien gagal ginjal kronik
- Target tekanan darah <130/80 mm Hg
- Terapi antihipertensi seharusnya termasuk baik ACE inhibitor, angiotensin-receptor blocker, beta bloker (pasien yang berusia 60 tahun atau kurang) atau long-acting

calcium channel blocker pada pasien gagal ginjal kronik nonproteinuria.

- Pemberian diuretic, diuretik sebagai tatalaksana pada pasien gagal ginjal kronik untuk mengurangi volume air dalam tubuh, menurunkan tekanan darah dan memberikan efek pada ACE inhibitor, ARB dan antihipertensi yang lain untuk menurunkan gejala kardiovaskular.

- Thiazide diberikan sekali sehari pada pasien dengan $\text{GFR} > 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD stage 1-3)
- Loop diuretik diberi 1-2x 1 hari dan untuk pasien dengan $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD stage 4-5)

b. Pasien dengan diabetes

- ACE inhibitor atau angiotensin-receptor blocker seharusnya untuk terapi antihipertensi
- Target tekanan darah $< 130 \text{ mm Hg}$ sistolik dan $< 80 \text{ mmHg}$ diastolic
- Kontrol glikemik.

- DM tipe 2 dapat menggunakan metformin dengan gagal ginjal kronik stadium satu atau dua yang mempunyai fungsi ginjal stabil yang tidak berubah selama 3 bulan terakhir
- Blokade sistem renin-angiotensin-aldosteron dengan enzim pengubah angiotensin (ACE-I) atau penghambat

reseptor angiotensin II (ARB) direkomendasikan untuk orang dewasa dengan diabetes dan ACR urin minimal 30 mg per 24 jam atau setiap orang dewasa dengan ACR urin minimal 300 mg per 24 jam (*Chen, Knicely dan Grams, 2019*).

Medikamentosa tatalaksana gagal ginjal dapat berasal dari perubahan gaya hidup (*Kemenkes, 2023*)

- Berhenti merokok

Gagal ginjal kronik dan stadium akhir penyakit ginjal, dan untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dapat dikurangi resikonya dengan berhenti merokok

- Mengurangi berat badan

Penderita obesitas (IMT $>30\text{kg/m}^2$) dan Overweight (IMT $25.0-29.9\text{ kg/m}^2$) mulai menurunkan asupan makanan dan menurunkan agar tidak terjadi obesitas untuk mencegah terjadinya gagal ginjal

- Kontrol protein diet

Orang dewasa dengan gagal ginjal kronik direkomendasikan konsumsi protein 1g/kg/hari .

- Olahraga

Olahraga dapat membantu dalam menjaga tekanan darah dalam batas normal sehingga mengurangi risiko terjadinya

gagal ginjal. Olahraga juga mengendalikan risiko terjadinya obesitas

- Asupan garam

Asupan sodium <100mmol/hari disarankan untuk mencegah hipertensi. Membatasi asupan sodium mereka sampai 65-100mmol/hari seharusnya dilakukan pada pasien hipertensi (*Chen et al., 2023*)

Gagal ginjal kronik, ginjal mengalami kegagalan fungsi untuk mempertahankan cairan elektrolit dan juga gangguan dalam sekresi sisa hasil metabolisme karena adanya suatu kerusakan pada struktur ginjal secara progresif, sehingga terjadi penumpukan sisa metabolisme salah satunya ureum. Ureum yang berada dalam kadar yang tinggi didalam darah akan menjadi racun bagi tubuh karena sifatnya yang toksin dan terjadi sindrom uremia. Sindrom uremia ini akan menyebabkan manifestasi penyakit lain seperti pada gastrointestinal, kulit, hematologi, saraf, kardiovaskuler endokrin bahkan terjadi syok sepsis hingga kematian jika tidak ditatalaksana segera (*Loho et al., 2016*).

Komplikasi pada gagal ginjal kronik yang paling sering adalah terjadi retensi cairan yang berakibat pada pembengkakan tubuh. Ginjal tidak mampu menyaring kelebihan natrium dalam tubuh sehingga terjadi retensi. Hiperkalemia juga dapat terjadi karena ginjal tidak dapat berfungsi dengan baik, yaitu kadar kalium yang berlebihan

pada darah sehingga mengganggu fungsi jantung dan mengakibatkan henti jantung. Anemia dan asidosis juga merupakan komplikasi yang terjadi pada gagal ginjal kronik (Bello *et al.*, 2017). komplikasi lain yang terjadi akibat gagal ginjal kronik seperti ensefalopathy, pericarditis dan juga infeksi saluran kemih.

2.2. Jahe Merah

2.2.1. Taksonomi

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Liliopsida*
 Ordo : *Zingiberales*
 Family : *Zingiberaceae*
 Genus : *Zingiber*
 Spesies : *Zingiber officinale*
 Variety : *Zingiber officinale var. rubrum*
 Sumber: rini daud

2.2.2. Morfologi

Morfologi tanaman *Zingiber officinale var. rubrum* pada Gambar 2.2. Tanaman ini mempunyai tinggi batang berkisar 52,4-66,2 cm, warna batang hijau, lingkaran batang berkisar 6,1-9,6 mm, jumlah batang per rumpun 8-13 buah dan bentuk batangnya bulat pipih. Daun jahe merah mempunyai jumlah daun per batang 13-30, daun lanset dengan ujung daun runcing dan pangkal daun tumpul, panjang daun

20,0-25,0 cm dan lebar daun 2,2-2,7 cm. Karakteristik morfologi akar memiliki panjang berkisar 19,5-23,0 cm, berat akar berkisar 20-48 g dan bentuk akar bulat (Prasetyo et al., 2022).



Gambar 2. 3 Tanaman Jahe Merah

Sumber: (Prasetyo et al., 2022)

Morfologi rimpang *Zingiber officinale* var. *rubrum* dapat dilihat pada Gambar 2.3. Bentuk tidak beraturan, warna merah, permukaan licin, warna daging kuning kelabu dengan berat total rimpang 63-191 g (Prasetyo et al., 2022).



Gambar 2. 4 Rimpang Jahe Merah

Sumber: (Prasetyo et al., 2022)

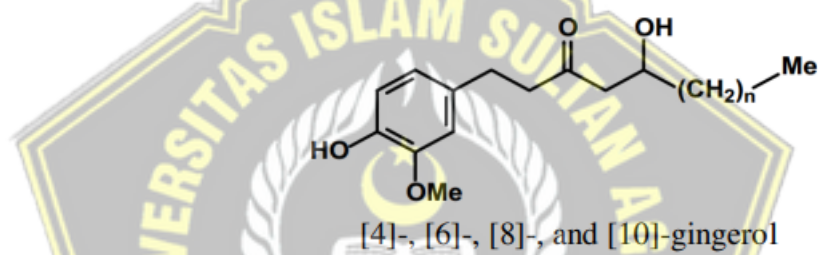
2.2.3. Kandungan Jahe Merah

Kandungan pokok rimpang jahe adalah karbohidrat (50–70%), lipid (3–8%), terpen (zingiberene, β -bisabolene, α -farnesene, β -sesquiphellandrene, dan α -curcumene), dan senyawa fenolik (gingerol, paradol, dan shogaol) dengan kadar rata-rata gingerol (23–25%) dan shogaol (18–25%) (Daud Supu et al., 2018). Jahe merah mengandung minyak atsiri dan berbagai senyawa bioaktif, seperti *shogaol*, *paradol*, dan *gingerol*. Senyawa tersebut cukup aktif sebagai anti inflamasi, anti kanker, dan anti jamur (Hestiyana et al., 2023). Jahe terdiri dari oleoresin (5–8%). Komponen utama oleoresin adalah berbagai turunan *gingerol*. Senyawa utama minyak atsirinya adalah *1,8-cineol*, *b-phellandrene*, *asam shoga-sulfonat*, *[4]-asam jahe-sulfonat*, *diterpenoid galanolactone* (Yahyazadeh et al., 2021).

a) *Gingerol*

Senyawa *gingerol* biasa ditemukan pada 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. 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). Penelitian *in vivo*, 6-gingerol menunjukkan efek *reno-protective* melalui regulasi kadar ureum dan kreatinin, penghambatan stres oksidatif dan marker inflamasi seperti *CRP*, *IL-6*, *IL-1 β* dan *TNF- α* . 6-gingerol juga memperbaiki fibrosis ginjal melalui penurunan ekspresi protein *TNF- α* (Almatroodi *et al.*, 2021). Struktur kimia golongan gingerol dapat digambarkan pada Gambar 2.5.

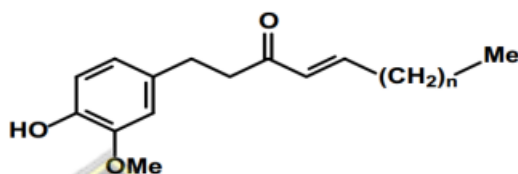


Gambar 2. 5 Struktur kimia golongan gingerol

b) Shogaol

Shogaol merupakan metabolit yang terkandung dalam jahe merah. Jahe merah terdapat kandungan 6-shogaol. Metabolit ini dikatakan dapat digunakan sebagai antihiperlipidemia dengan efek samping yang minimal (Suciwati & Adnyana, 2017). Beberapa penelitian disebutkan bahwa 6-, 8-, 10-shogaol memiliki peran sebagai antiinflamasi dengan persinyalan *NF- κ B* dan pengaturan pelindung epitel usus (Kim *et al.*, 2023). Shogaol memiliki peran sebagai kemopreventif, 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 2.6.



[4]-, [6]-, [8]-, [10]- and [12]-shogaol

Gambar 2. 6 Struktur kimia shogaol

c) Paradol

Jahe merah mengandung metabolit paradol yang memiliki efek terhadap komplikasi diabetes. Hasil penelitian menunjukkan 2-paradol, 4-paradol, 6-paradol, 8-paradol dan 10-paradol mempunyai afinitas yang baik terhadap *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) (Rahmayanti et al., 2020). Hasil ini menunjukkan bahwa 6-paradol dan turunannya berpotensi sebagai senyawa obat untuk terapi nyeri pada *neuropathy diabetic*. 6-paradol menunjukkan efek antiobesitas melalui regulasi ekspresi gen dan fosforilasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) (Hattori et al., 2021).

d) Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa penting dari metabolit sekunder yang terdapat dalam tanaman. Flavonoid memiliki

dampak signifikan dalam mencegah penyakit kardiovaskular (CVD) karena sifat antiaterogenik, antitrombotik, dan antioksidannya. Studi menunjukkan flavonoid dapat mengatur aktivitas beberapa mediator inflamasi dan menghambat sel imun (*Ciumărnean et al., 2020*). (*Gunasena et al., 2022*).

Pentingnya flavonoid juga terlihat dalam pengaruhnya terhadap tekanan darah, flavonoid memengaruhi fungsi ACE. Efektivitas penghambatan ACE dapat bervariasi tergantung pada kelompok flavonoid, konsentrasi, dan metode ekstraksi yang digunakan. Contoh, kelompok flavonoid antosianin diketahui memiliki efek inhibisi ACE secara *in vitro*, sementara secara *in vivo*, antosianin memengaruhi tekanan darah melalui mekanisme antioksidan, pengeluaran NO, dan pencegahan oksidasi serum lipid. Kelompok flavonol memiliki efek ACE inhibitor (*Alva Nadia et al., 2020*).

2.2.4. 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 kinetik. 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. Nanoemulsi memiliki dua sifat yang

berlawanan, yaitu lipofilik dan hidrofilik. Lipofilik adalah 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:

- a) Meningkatkan kemampuan absorpsi
- b) Menspesifikkan zat yang diabsorpsi
- c) Melindungi dari oksidasi dan hidrolisis pada sifat hidrofilik
- d) Menyalurkan obat yang bersifat lipofilik setelah pelarutan
- e) Berbentuk sediaan cair untuk obat yang tidak larut air
- f) Meningkatkan bioavailabilitas berbagai obat
- g) Menggabungkan sifat obat hidrofilik dan lipofilik
- h) Sediaan yang dapat meminimalisir dosis dan efek samping namun meningkatkan efikasi.
- i) Mengurangi toksisitas dan iritant pada kulit dan mukomembrane
- j) Pelepasan dapat dikontrol dengan perembesan obat melalui film cair, yang hidrofilisitas atau lipofilisitas serta ketebalannya dapat dikontrol secara tepat.

2.3. Ibuprofen

Ibuprofen adalah golongan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) yang salah satu efeknya adalah sebagai obat anti-inflamasi. Ibuprofen memiliki efek samping perdarahan gastrointestinal (Ngo VTH, Bajaj T., 2023). Mekanisme utama ibuprofen adalah melalui penghambatan prekursor prostaglandin. Membran fosfolipid melepaskan asam arakidonat karena enzim *fosfolipase A2* setelah adanya rangsangan patologis. Asam arakidonat kemudian mengalami perjalanan ke salah satu dari tiga jalur enzimatik yang berbeda: siklooksigenase (COX), lipooksigenase (LOX), dan sitokrom P450 (CYP450). Jalur siklooksigenase mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan; jalur lipooksigenase menghasilkan asam hidroksieikosatetranat (HETE), leukotrien, dan lipoksin; jalur sitokrom P450 mengubah asam arakidonat menjadi HETE dan asam epoksieikosatetranat (EET) (Hil'ovská L et al., 2015).

Isoform ada tiga berbeda dalam jalur COX: COX-1 (Prostaglandin sintase), COX-2, dan COX-3. COX-1 adalah isoform yang diekspresikan secara konstitusional, dengan kadar yang relatif stabil sebagai reaksi terhadap sebagian besar rangsangan fisiologis atau patologis. Ekspresi COX-2 sangat dapat diinduksi oleh rangsangan mitogenik dan inflamasi. Fungsi isoform COX-3 masih belum diketahui secara luas dan masih menjadi topik penelitian kontemporer (Ngo VTH, Bajaj T., 2023).

Ibuprofen pada inflamasi memblokir jalur COX-1 dan COX-2 untuk menurunkan prekursor prostaglandin. Ibuprofen menghambat adhesi neutrofil, ekstrasvasasi dan rekrutmen dengan mengubah ekspresi L-selectin neutrofil dan distribusi sel E-selektin endotel, dan menekan pelepasan agen kemotaktik leukotriene B₄, serta mengubah deformabilitas neutrophil. Melalui mekanisme inilah NSAID non-selektif seperti ibuprofen memperoleh sifat analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasinya (*Ngo VTH, Bajaj T., 2023*).

2.4. Hubungan Pemberian Jahe Merah dengan Kadar Ureum

Ureum merupakan produk akhir dari penguraian protein didalam tubuh yang telah disintesis di hepar dan diekskresikan melalui ginjal. Kadar normal ureum dalam darah adalah 7–25 mg/dl darah (*Kemenkes, 2023*). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kadar ureum meningkat pada kondisi gagal ginjal kronik dengan rerata 169 mg/dl (*Nuroini et al., 2022*). Kadar ureum dalam darah dipengaruhi oleh laju filtrasi glomerulus, fungsi filtrasi glomerulus, reabsorpsi yang meningkat pada laju urin dalam tubulus yang menurun (*Hosten, 2019*). Gangguan filtrasi glomerulus pada ESRD dan penyakit gagal ginjal kronik akan mengakibatkan penurunan fungsi ekskresi ginjal sehingga ureum tidak bisa diekskresikan melalui ginjal dengan baik dan ureum akan meningkat dalam darah. Kadar ureum yang tinggi dalam darah bersifat toksik, serta dapat mengakibatkan inflamasi dan stress oksidatif pada jaringan tubuh (*Nigam, S. K., & Bush, K. T., 2019; Zemaitis MR, Foris LA, Katta S et al, 2023*).

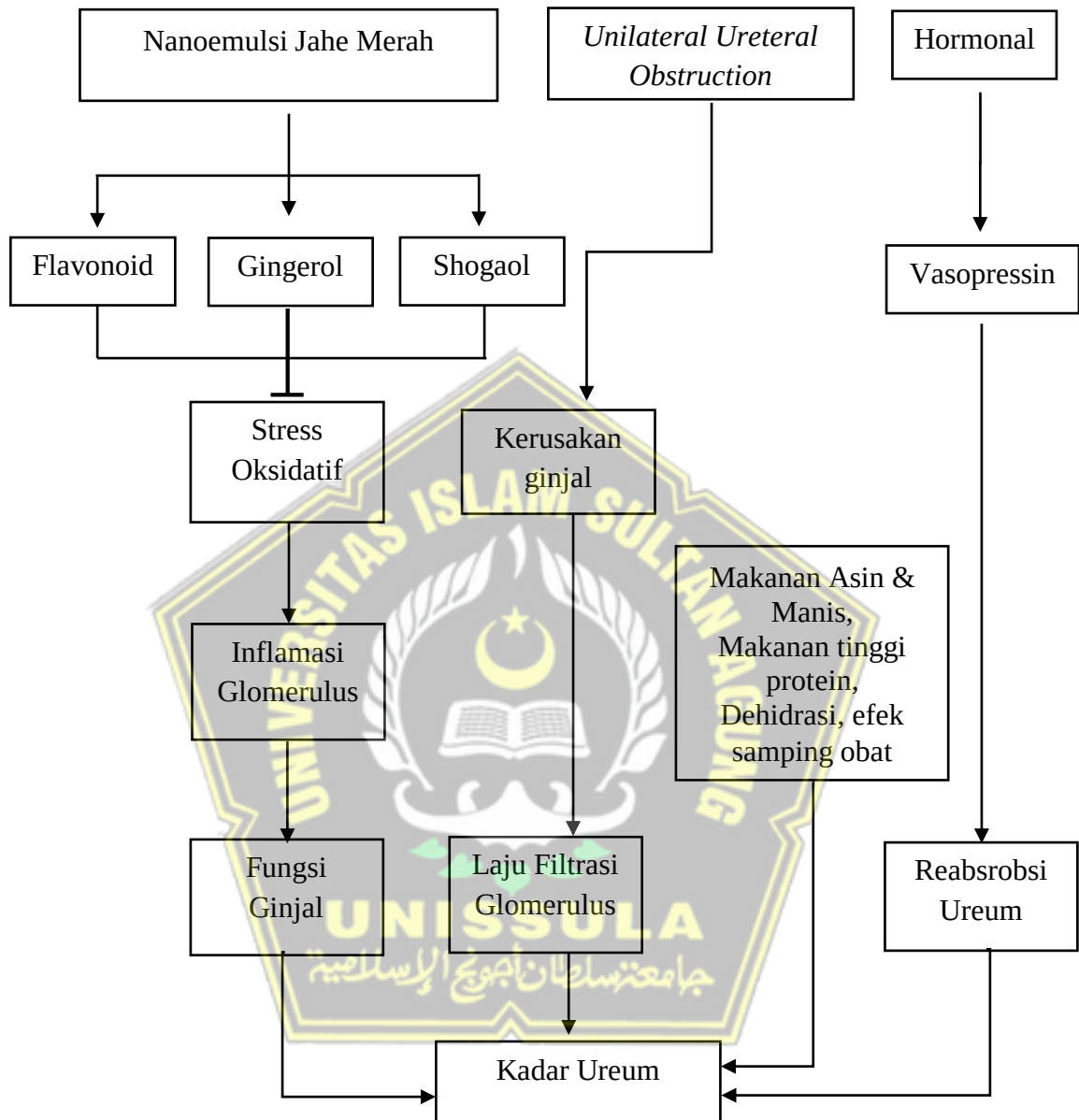
Jahe Merah atau *Zingiber officinale* var *rubrum* memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Ekstrak jahe merah disebut dapat membantu memperlancar pernapasan pada penderita asma, kandungan didalamnya disebut memiliki mekanisme dalam menstimulasi kerja reseptor beta-agonis sehingga akan menyebabkan relaksasi otot-otot polos pada sistem pernapasan sehingga jahe bisa dijadikan sebagai alternatif alami dalam terapi penderita asma (Kartini & Pratama, 2017). Jahe merah juga memiliki manfaat sebagai immunomodulator, antihipertensi, terapi penyakit alzheimer, antihiperurecemia, serta agent antisitotoksik. 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 oleh gingerol. Nanoemulsi memiliki bioavailabilitas senyawa gingerol yang lebih baik dibanding dengan ekstrak. Persentase gingerol nanoemulsi terpenetrasi adalah 49,73% (Haque et al., 2015). Derivat gingerol dapat menghambat PGE2 sehingga terlibat sebagai anti inflamasi. Senyawa gingerol ini merupakan senyawa antioksidan alami sehingga bermanfaat untuk berbagai penyakit seperti kardiomiopati, nefropati, retinopati, katarak, masalah tulang dan persendian serta periodontitis. Hal ini dibuktikan dengan pengaturan inflamasi, stress

oksidatif serta kelainan metabolik (antihiperglikemia) pada senyawa gingerol. Gingerol juga terbukti dapat menghambat pertumbuhan bakteri oral pada kasus peritonitis kronis (*Alharbi et al.*, 2022). 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).

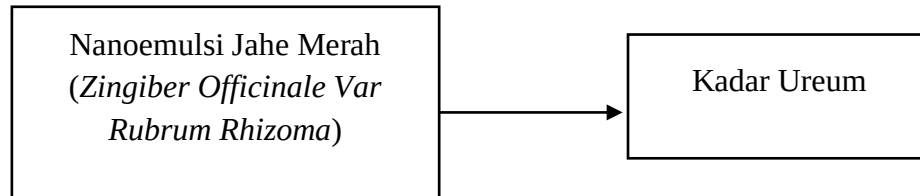
Senyawa gingerol juga diketahui sebagai *reno-protective* yang dapat mencegah inflamasi pada glomerulus dan menurunkan kadar ureum (*Almatroodi et al.*, 2021; *Song et al.*, 2019). Derivat 6-gingerol menunjukkan efek reno-protektif melalui regulasi kadar ureum dan kreatinin, penghambatan stres oksidatif, marker inflamasi seperti *C-Reactive Protein* (CRP), *Interleukin-6* (IL-6), IL-1 β dan *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α). Selain itu, 6-gingerol mempunyai efek memperbaiki fibrosis ginjal melalui penurunan ekspresi protein TNF- α (*Almatroodi et al.*, 2021). Studi eksperimen yang telah dilakukan oleh Djabir, Y. Y. (2020) bahwa pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB secara oral ke tikus putih yang diinduksi parasetamol dosis toksik efektif menurunkan kadar ureum serum.

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2. 7 Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2. 8 Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale* var *Rubrum Rhizoma*) terhadap kadar ureum pada tikus jantan galur wistar yang induksi *Unilateral Ureteral Obstruction* (UUO).



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian adalah penelitian jenis eksperimental dengan rancangan penelitian berupa *post test only control group*.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Pemberian Nanoemulsi Jahe Merah

3.2.1.2. Variabel Terikat

Kadar Ureum

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Pemberian 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 ethanol 96%. Ekstrak akan diformulasikan dalam bentuk nanoemulsi dengan metode *water-titration*. Dosis yang akan diberikan adalah 180 mg/200g dan 360 mg/200g setiap dosis setiap tikus. Sediaan nanoemulsi akan diberikan melalui sonde oral. Tempat pembuatan nano emulsi berada di

Laboratorium Teknologi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi
Semarang

Skala data : Nominal

3.2.2.2. Kadar Ureum

Kadar ureum diukur sesudah perlakuan, dengan satuan mg/dl pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO. Pengukuran dilakukan 1 hari setelah pemberian perlakuan menggunakan alat spektrofotometri metode enzimatik kalorimetri di Integrated Biomedic Laboratory Unissula.

Skala data : Rasio

3.3. Subjek Penelitian

3.3.1. Subjek Uji Penelitian

Subjek uji pada penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar.

3.3.2. Besar Subjek Uji

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen sehingga besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus federer. Perhitungan berdasarkan berikut:

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

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

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

$$4r - 4 \geq 15$$

$$4r \geq 19$$

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

Perhitungan besar sampel dengan menggunakan rumus Federer, besar sampel per kelompok adalah 5 sampel dan 1 cadangan perkelompok.

Keterangan :

k : jumlah kelompok

r : jumlah sampel per kelompok

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 selama penelitian berlangsung

3.4. Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1. Alat

1. Kandang tikus serta tempat makan dan minumannya
2. Timbangan tikus digital
3. Sonde Oral
4. Spuit 1 ml
5. Mikropipet
6. Rak tabung
7. Plat form
8. Spektrofotometri
9. Tabung ekstraksi

10. Saringan
11. Batang Pengaduk
12. Spuit 3 CC
13. *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. *Ibuprofen*
7. Ketamine dan xylazine
8. Sampel darah
9. Ethanol 96%
10. 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH)
11. Minyak Kelapa Murni/*Virgin Coconut Oil*
12. Tween 80/surfaktan/pelarut
13. *Polyethylene Glycol 400 (PEG 400)*

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Cara Pembuatan Bubuk Simplisia

Pembuatan nanoemulsi, sebelumnya 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, keringkan rimpang jahe merah. 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

Bubuk simplisia selanjutnya 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. Maserat yang terbentuk dimasukkan kedalam *rotary vacum evaporator* dan dievaporasikan/diuapkan sehingga didapatkan ekstrak mentah/kasar. Ambil 0,2 ml ekstrak ke dalam vial dan tetesi 5 ml larutan 75 μ M 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH). Diamkan campuran selama 30 menit dalam ruangan tanpa sinar. Ukur absorbansi pada *ultraviolet-visible spectrophotometer* pada 516 nm.

3.5.3. Cara Pembuatan Nanoemulsi Jahe Merah

Nanoemulsi jahe merah yang dibuat Laboratorium Teknologi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Semarang 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. 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. Nanoemulsi juga dinilai secara fisik melalui warna, aroma, dan beberapa parameter homogenitas. Ukuran partikel yang dipakai dalam penelitian ini adalah sebesar 33 nm (*Hanifah et al., 2021*).

3.5.4. Dosis Penelitian

3.5.4.1. Dosis Ibuprofen

Penelitian menurut (*Bakarbessy et al., 2016*) dosis *Ibuprofen* oral pada manusia adalah 200-400 mg/hari. Konversi ke dosis tikus menjadi :

$$\begin{aligned}\text{Tikus (200 g)} &= 0,018 \times 400 \text{ mg} \\ &= 7,2 \text{ mg/200 gBB}\end{aligned}$$

3.5.4.2. Dosis Nanoemulsi Jahe Merah

Penelitian yang dilakukan oleh *Almatroodi et al., (2021)* memberikan hasil bahwa dosis 10 mg/kgBB 6-gingerol dapat menurunkan kadar ureum. Dosis tersebut dikonversi ke dosis tikus menjadi:

$$\begin{aligned}\text{Tikus (200 g)} &= 0,018 \times 10 \times 70 \\ &= 12,6 \text{ mg/200 gBB}\end{aligned}$$

Dalam 2000 mg jahe merah yang diekstrak menggunakan etanol terdapat rendemen sekitar 12% atau 260 mg rendemen. 260 mg rendemen jahe merah yang diekstrak

menggunakan etanol terdapat kandungan 6-gingerol sekitar 14 % atau 36,4 mg 6-gingerol (Srikandi, 2020). Dosis 12,6 mg diperlukan 90 mg ekstrak jahe merah. Dosis nanoemulsi jahe merah berdasarkan penelitian nanoemulsi jahe merah sebelumnya menggunakan dosis 90 mg/200g pada tikus yang diinduksi UUO. Penelitian ini menguji pengaruh 2 kali dan 4 kali dosis efektif pada penelitian sebelumnya yaitu 180 mg/200g dan 360 mg/200g untuk menurunkan kadar ureum dengan harapan memiliki efektifitas yang lebih baik.

3.5.5. Prosedur Induksi Unilateral Ureteral Obstruction (UUO)

Unilateral Ureteral Obstruction (UUO) bertujuan untuk menyebabkan penyakit ginjal kronis, sehingga dapat mengakibatkan kadar ureum meningkat. Tikus jantan galur wistar akan dikarantina selama 7 hari sebagai adaptasi terhadap lingkungan dengan akses makan dan minum yang bebas. Induksi UUO dengan melakukan pembedahan dengan membuat insisi di sisi kiri. Langkah sterilisasi dilakukan sebelum melakukan pembedahan pada tempat insisi yang akan dilakukan, yaitu paravertebral kanan sebesar 2-3 cm untuk melakukan induksi pada ginjal kanan tikus. Ligasi ureter dengan *silk suture* (benang) pada proksimal dari ureter. 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 dan seekor tikus sebagai cadangan. Random alokasi dilakukan setelah sampel akan diinduksi UUO selama 8 hari dan 1 kelompok normal tidak diinduksi UUO. Semua kelompok sampel diberikan pakan dan minum standar selama penelitian berlangsung. Induksi UUO selama 8 hari diharapkan adanya kenaikan kadar ureum akibat penyakit gagal ginjal.

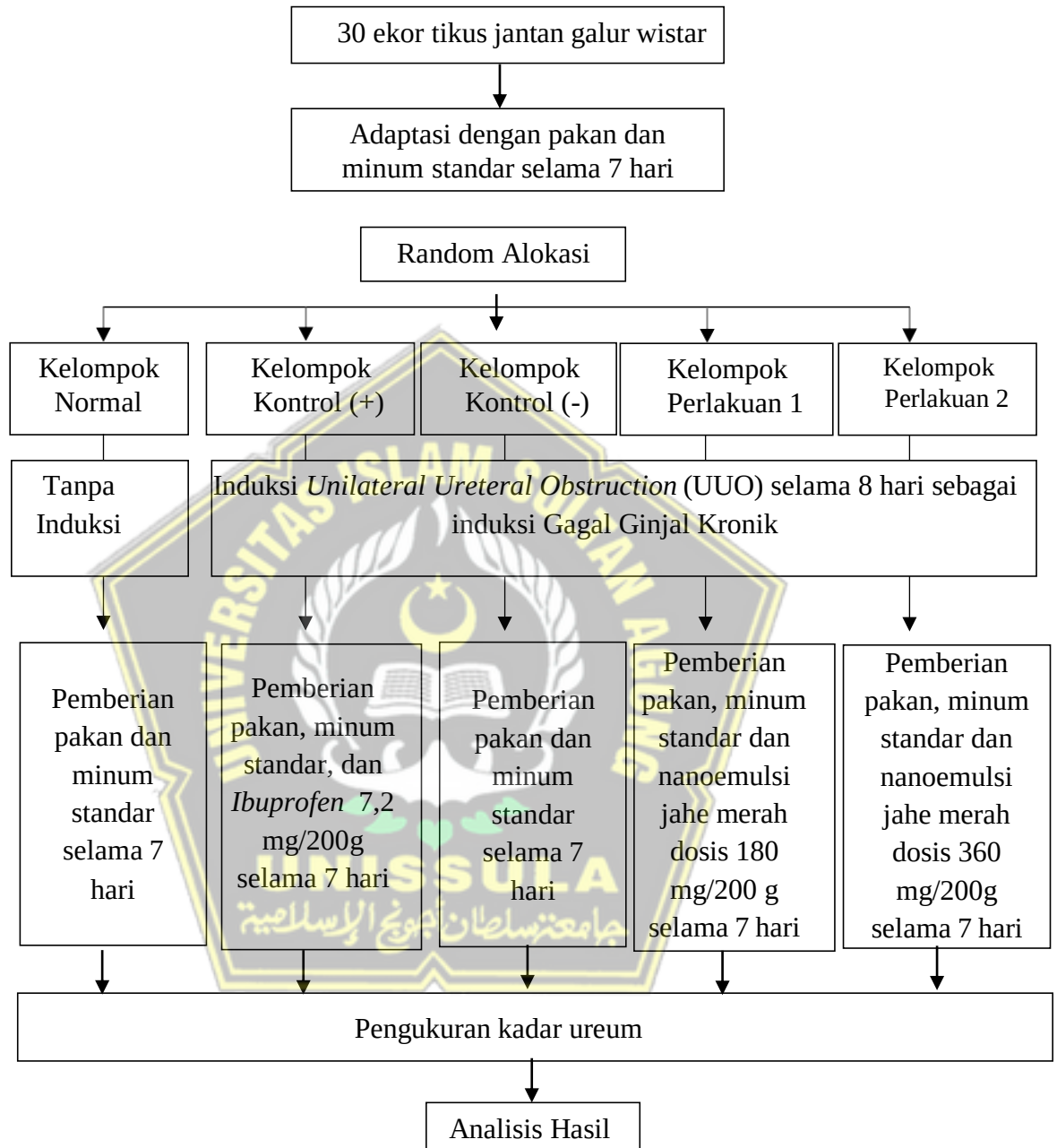
Perlakuan masing-masing sesuai kelompoknya. Kelompok 1 adalah kelompok normal, kelompok ini tidak dilakukan induksi dan intervensi apapun. Kelompok 2 adalah kelompok kontrol positif, kelompok ini diinduksi UUO dan diintervensi *Ibuprofen* 7,2 mg/200g. Kelompok 3 adalah kelompok kontrol negatif, kelompok 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. Hari ke-23 dilaksanakan pengambilan sampel dan pengukuran kadar ureum

menggunakan metode enzimatik kalorimetri di Integrated Biomedic Laboratorium Universitas Islam Sultan Agung.

3.5.7. Cara Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Ureum

Sampel darah diambil 1 hari setelah perlakuan. Pengambilan darah melalui sinus supraorbitalis menggunakan mikrohematokrit. Sampel darah dimasukkan kedalam tabung EDTA sebanyak 3 cc. Darah disentrifuge 4000 rpm 10 menit dan diambil supernatan atau serum. Reagen ureum enzimatik yang mengandung urease dan bahan kimia untuk menghasilkan warna setelah reaksi. Sampel tambahkan ke dalam reagen ureum, reaksi akan berlangsung di suhu ruangan selama 5-30 menit. Hitung kadar ureum dengan menggunakan metode enzimatik kalorimetri di animal house Integrated Biomedic Laboratorium Universitas Islam Sultan Agung. Rentang normal kadar ureum dalam darah: 10-50 mg/dL (1.8-8.3 mmol/L). Pengukuran dilakukan dengan prinsip aktivitas enzim urease, yang menghidrolisis ureum menjadi amonia dan karbon dioksida. Amonia kemudian bereaksi dengan zat lain untuk membentuk senyawa berwarna yang bisa diukur menggunakan spektrofotometer.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

3.7. Tempat Dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

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

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober 2024.

3.8. Analisa Hasil Penelitian

Data dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak IBM SPSS (*Statistical Package for Social Science*) 25. Skala data variabel dosis nanoemulsi jahe merah adalah nominal dan skala data variabel kadar ureum adalah rasio, terdapat 5 kelompok tidak berpasangan, dan hipotesis merupakan hipotesis komparatif. Uji normalitas dilakukan dengan *uji Shapiro-Wilk* untuk distribusi untuk mengetahui data, *uji Shapiro-Wilk* digunakan karena data yang didapat berjumlah 25 (≤ 50 data). Pengujian selanjutnya Uji homogenitas dengan menggunakan *Lavene's Test*. Uji normalitas dengan *uji Shapiro-Wilk* nilai $p > 0,05$ dapat diartikan distribusi data normal dan uji homogenitas dengan *Lavene's Test* didapatkan nilai $p < 0,05$ dapat diartikan distribusi tidak homogen. Uji normalitas data terdistribusi normal dan pada uji homogenitas tidak homogen, kemudian dilakukan uji beda statistik One Way ANOVA dilanjutkan dengan uji Post hoc Tamhane's.

BAB IV

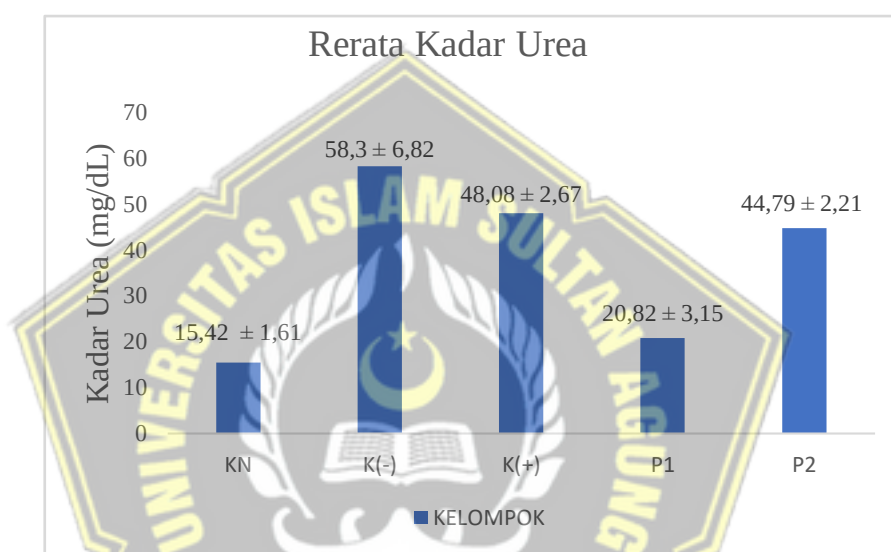
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum Rhizoma*) terhadap kadar ureum pada tikus (*Rattus novergicus*) jantan galur wistar yang diinduksi *Unilateral Ureteral Obstruction* telah dilakukan di Integrated Biomedic Laboratorium Universitas Islam Sultan Agung. Subjek yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 25 ekor tikus jantan galur wistar dengan berat badan ± 200 gram.

Subjek uji 25 ekor tikus jantan galur wistar yang dipilih secara randomisasi dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok normal/KN, kelompok kontrol negatif/K(-), kelompok kontrol positif/K(+), kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2). Kelompok normal merupakan kelompok tanpa UUO dan tanpa perlakuan. Kelompok K(-) , K (+), P1 dan P2 dilakukan UUO. Kelompok P1 dan P2 diberikan Nanoemulsi 180 mg dan 360 mg/200 mg. Subjek uji diberi perlakuan sesuai dengan kelompok masing-masing selama 7 hari. Kelompok KN hanya diberi pakan standar, kelompok K(-) diberi pakan standar dan UUO, kelompok K(+) diberikan pakan standar dan perlakuan ibuprofen dosis 7,2 mg/200 gBB, kelompok P1 diberikan pakan standar dan perlakuan nanoemulsi jahe merah dosis 180 mg/200 g/BB dan kelompok P2 diberikan pakan standar dan perlakuan nanoemulsi jahe merah dosis 360mg/200gBB. Satu hari setelah perlakuan pengambilan sampel darah kemudian dilanjutkan pengukuran

kadar ureum. Selama penelitian didapatkan 3 tikus mati pada semua kelompok. Tikus mati terdapat pada kelompok K(+), K (-), dan P1 masing-masing satu tikus. Tikus yang mati digantikan dengan tikus cadangan penelitian. Deskripsi hasil rerata kadar ureum pasca induksi UUO pada kelompok K-, K+, P1, dan P2 dijelaskan pada Gambar 4.2.



Keterangan : KN: Kontrol Normal, K(-): Kontrol Negatif, K(+): Kontrol Positif, P1: Perlakuan, P2: Perlakuan 2

Gambar 4. 1 Diagram Rerata Kadar Ureum terhadap Seluruh Kelompok pada Tikus Jantan Galur Wistar, Post UUO dan Perlakuan

Berdasarkan gambar 4.1 didapatkan rerata kadar ureum tikus setelah induksi UUO dan perlakuan pada kelompok KN memiliki rerata kadar ureum lebih rendah dibandingkan pada kelompok K(+), K(-), P1 dan P2. Kelompok K(-) memiliki rerata kadar ureum paling tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lain. Kelompok K(+) memiliki rerata kadar ureum lebih tinggi dibandingkan kelompok KN dan P1 tetapi masih lebih rendah dibandingkan kelompok P2 dan KN. Kelompok P1 memiliki rerata kadar

ureum lebih rendah dibandingkan kelompok K(+), K(-), dan P2. Kelompok P2 memiliki rerata kadar ureum lebih tinggi dibandingkan kelompok KN, K(+), dan P1.

Tabel 4. 1 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Rerata Kadar Ureum pada Tikus Jantan Galur Wistar

kelompok	Rerata kadar ureum	<i>p-value</i>	
		<i>Shapiro-Wilk Test</i> (Normalitas)	<i>Levene Test</i> (Homogen)
KN	15,42 ± 1,61	0,225*	0,049
K(-)	58,30 ± 6,82	0,987*	
K(+)	48,08 ± 2,67	0,936*	
P1	20,82 ± 3,15	0,792*	
P2	44,79 ± 2,21	0,668*	

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

Berdasarkan tabel 4. 1 hasil uji normalitas *Shapiro Wilk Test* menunjukkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan hasil *Levene Test* menunjukkan data tidak homogen ($p < 0,05$). Data berdistribusi normal dan tidak homogen selanjutnya dilakukan uji parametrik *One-Way ANOVA*.

Tabel 4. 2 Uji beda Kadar Ureum antar berbagai Kelompok Perlakuan dengan Uji *One Way ANOVA*

Kelompok Perlakuan	<i>Sum of Square</i>	df	<i>Mean Square</i>	F	Sig.*
Between Groups	6944,831	4	1736,208	24,418	0,000*
Within Groups	1422,080	20	71,104		
Total	8366,912	24			

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

Hasil *One-Way ANOVA* disajikan dalam tabel 4.2 didapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) maka diartikan terdapat perbedaan kadar ureum yang bermakna antar berbagai macam kelompok perlakuan dan keputusan yang diambil adalah menerima H_1 dan menolak H_0 . Perbedaan antar 2 kelompok perlakuan dilakukan menggunakan uji *Post hoc Tamhanes* seperti pada tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Uji beda Kadar Ureum antar 2 Kelompok Perlakuan dengan Uji *Post Hoc Tamhanes*

Kelompok perlakuan	Rerata kadar ureum	KN	K(-)	K(+)	P1	P2
KN	15,42 ± 1,61		0,024*	0,000*	0,860	0,000*
K(-)	58,30 ± 6,82			0,889	0,027*	0,682
K(+)	48,08 ± 2,67				0,002*	0,990
P1	20,82 ± 3,15					0,004*
P2	44,79 ± 2,21					

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

Hasil uji *Post Hoc Tamhanes* rerata kadar ureum menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara K(N) dengan K(-), K(+), P2. Terdapat perbedaan bermakna antara K (-) dengan P1. Pada K(+) dengan P1 terdapat perbedaan bermakna, serta pada P1 dengan P2 terdapat perbedaan bermakna. Adapun kelompok yang tidak berbeda bermakna ialah K(N) dengan P1, K(-) dengan P1 dan P2, K(+) dengan P2.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian nanoemulsi jahe merah terhadap kadar ureum pada tikus yang diinduksi

UUO. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar ureum dari yang paling tinggi adalah K(-),K(+),P2 kemudian, P1, dan KN.

Kelompok K(-) memiliki rerata kadar ureum yang paling tinggi dibandingkan kelompok KN. Hal ini menunjukkan induksi UUO selama 8 hari berhasil menyebabkan peningkatan kadar ureum. Hal ini selaras dengan Studi yang dilakukan oleh Utami, KD *et al.*, (2022) membuktikan bahwa tikus yang diinduksi UUO terjadi peningkatan kadar ureum. Penelitian sebelumnya juga didapatkan bahwa UUO dapat meningkatkan kadar ureum pada tikus pasca 1 minggu UUO (Arifianto *et al.*, 2020). Penelitian Arifianto *et al.* (2020) menyatakan kongesti dan inflamasi glomerulus mulai muncul pada hari ketiga hingga ketujuh setelah prosedur UUO, disertai dengan meningkatnya kadar ureum.

Rerata kadar ureum pada kelompok K (+) lebih tinggi dibandingkan KN dan P1 tetapi masih lebih rendah dibandingkan kelompok (-) dan P2. Hal ini menunjukkan kontrol positif ibuprofen dapat menurunkan kadar ureum melalui mekanisme antiinflamasi namun tidak berpengaruh signifikan secara statistik, dikarenakan fungsi ibuprofen hanya sebagai antiinflamasi dan penggunaan ibuprofen untuk menghambat atau mengurangi inflamasi akibat induksi UUO, hal ini menyebabkan penggunaan ibuprofen tidak signifikan dalam menurunkan kadar ureum akibat induksi UUO. Srikandi Adiansyah *et al.* (2021) menyatakan ibuprofen dapat menghambat aktivasi dari enzim COX-1 dan COX-2 yang berperan dalam sekresi prostaglandin dan mediator inflamasi seperti IL-6

pada area yang mengalami trauma. Induksi UUO dapat menurunkan sistem antioksidan, seperti kadar superoksida dismutase dan katalase serta memicu inflamasi yang dihasilkan dari stres oksidatif, stimulasi sitokin, dan aktivasi RAAS (Martínez-Klimova *et al.*, 2019).

Kelompok P1 memiliki rerata kadar ureum lebih rendah dibandingkan kelompok K(+), K(-), dan P2 berbeda bermakna ($p < 0,05$). Pemberian nanoemulsi jahe merah dosis 180mg/200gBB berpengaruh terhadap kadar ureum tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO. Hal ini selaras dengan penelitian sebelumnya oleh Djabir, Y. Y. (2020) bahwa pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB secara oral ke tikus putih efektif menurunkan kadar ureum serum yang diinduksi parasetamol dosis toksik. Penelitian lain yang dilakukan oleh Almatroodi *et al.*, 2021 menunjukkan hasil bahwa 6- gingerol pada jahe merah dapat menurunkan kadar ureum dan kreatinin dengan dosis 10 mg/kgBB pada tikus yang diinduksi streptozocin.

Senyawa golongan gingerol diketahui sebagai *reno-protective* yang dapat mencegah inflamasi pada glomerulus dan menurunkan kadar ureum. Derivat 6-gingerol menunjukkan efek *reno-protective* melalui regulasi kadar ureum, penghambatan stres oksidatif, marker inflamasi seperti CRP, IL-6, IL-1 β dan TNF- α . Selain itu, 6-gingerol mempunyai efek memperbaiki fibrosis ginjal melalui penurunan ekspresi protein TNF- α (Almatroodi *et al.*, 2021)

Kelompok P2 memiliki rerata kadar ureum lebih tinggi dibandingkan kelompok KN, K(+) dan P1 namun lebih rendah dibandingkan kelompok K (-). Hal ini menunjukkan pemberian nanoemulsi jahe merah dosis 360mg/200gBB berpengaruh terhadap kadar ureum tikus jantan galur wistar yang diinduksi UUO. Kelompok dosis 360 mg tidak menurunkan kadar ureum secara signifikan seperti kelompok dosis 180 mg. Penurunan yang tidak signifikan bisa terjadi dikarenakan pemberian nanoemulsi jahe merah dengan dosis 360 mg mendekati dosis toksik. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh *Putu Dewi & ma'ruf (2023)* yang menyebutkan bahwa pemberian ekstrak jahe merah dosis 400 mg/KgBB menimbulkan efek toksik terhadap hati dan pada dosis 800 mg/KgBB dapat menimbulkan nekrosis. Hal tersebut yang mengakibatkan penurunan pada kadar ureum namun tidak signifikan seperti pada dosis 180 mg/KgBB.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, antara lain : perlu ditambahkan pemberian dosis variasi nanoemulsi jahe merah untuk mengetahui efektivitasnya. Serta dapat ditambahkan pemeriksaan terhadap inflamasi di ginjal tikus.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

- 5.1.1. Pemberian nanoemulsi jahe merah pada tikus jantan galur wistar berpengaruh terhadap kadar ureum.
- 5.1.2. Rerata kadar ureum pada kelompok normal adalah $15,42 \pm 1,61$ mg/dL.
- 5.1.3. Rerata kadar ureum pada tikus galur wistar kelompok (-) adalah $58,3 \pm 6,83$ mg/dL.
- 5.1.4. Rerata kadar ureum pada tikus galur wistar kelompok (+) adalah $48,08 \pm 2,67$ mg/dL.
- 5.1.5. Rerata kadar ureum pada tikus galur wistar kelompok P1 adalah $20,82 \pm 3,15$ mg/dL.
- 5.1.6. Rerata kadar ureum pada tikus galur wistar kelompok P2 adalah $44,79 \pm 2,21$ mg/dL.
- 5.1.7. Rerata kadar kadar ureum antar kelompok berbeda signifikan ($p < 0,05$) kecuali KN dengan P1, K- dengan K+, K- dengan P2, K+ dengan P2.

5.2. Saran

Berdasarkan keterbatasan penelitian maka saran untuk penelitian selanjutnya adalah:

- 5.2.1. Perlu dilakukan penambahan dosis variasi nanoemulsi jahe merah untuk mengetahui efektivitasnya.
- 5.2.2. Perlu dilakukan pemeriksaan inflamasi untuk memastikan kerusakan yang terjadi pada ginjal tikus.



DAFTAR PUSTAKA

- Afriansya, R., Sofyanita, E., & Suwarsi. (2021). Gambaran Ureum dan Kreatinin pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis. <https://ejournal.poltekkes-smg.ac.id/ojs/index.php/JLM/>
- Arifianto D, Adji D, Sutrisno B, Rickiawan N. (2020). Renal Histopathology , Blood Urea Nitrogen and Creatinine Levels of Rats With Unilateral Ureteral Obstruction. *Indones J Vet Sci*;1(1):1–9
- Almatroodi, S. A., Alnuqaydan, A. M., Babiker, A. Y., Almogbel, M. A., Khan, A. A., & Rahmani, A. H. (2021). 6-gingerol, a bioactive compound of ginger attenuates renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats by regulating the oxidative stress and inflammation. *Pharmaceutics*, 13(3), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030317>
- Bello, A. K., Alrukhami, M., Ashuntantang, G. E., Basnet, S., Rotter, R. C., Douthat, W. G., Kazancioglu, R., Kottgen, A., Nangaku, M., Powe, N. R., White, S. L., Wheeler, D. C., & Moe, O. (2017). Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. In *Kidney International Supplements* (Vol. 7, Issue 2, pp. 122–129). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.07.007>
- Chen, T. K., Hoenig, M. P., Nitsch, D., & Grams, M. E. (2023). Advances in the management of chronic kidney disease. In *BMJ (Clinical research ed.)* (Vol. 383, p. e074216). <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074216>
- Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 322, Issue 13, pp. 1294–1304). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- Daud Supu, R., Diantini, A., & Levita, J. (2018). Artikel Riset Red Ginger (*Zingiber Officinale* Var. *Rubrum*): Its Chemical Constituents, Pharmacological Activities And Safety. 8(1), 25–31. <https://doi.org/10.33751/jf.v8i1.11768>
- Djabir, Y. Y. (2020). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc var *rubrum*) dalam Memproteksi dan Memperbaiki Gangguan Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Akibat Induksi Parasetamol. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 24(2), 33-36. <https://doi.org/10.20956/mff.v24i2.9303>
- Forbes, A., & Gallagher, H. (2020). Chronic kidney disease in adults: Assessment and management. *Clinical Medicine, Journal of the Royal*

College of Physicians of London, 20(2), 128–132.
<https://doi.org/10.7861/clinmed.cg.20.2>

Gracia, M., & Hendro, G. (2021). Gambaran Adaptasi Fisiologis Dan Psikologis Pada Pasien Gagal Ginjal Kronis Yang Menjalani Hemodialisis Di Kota Manado. In *Jurnal Keperawatan* (Vol. 9, Issue 2).

Hattori, H., Mori, T., Shibata, T., Kita, M., & Mitsunaga, T. (2021). 6-Paradol Acts as a Potential Anti-obesity Vanilloid from Grains of Paradise. *Molecular Nutrition and Food Research*, 65(16).
<https://doi.org/10.1002/mnfr.202100185>

Hestiyana, Taek, M. M., Riani, Jahdiah, & Yayuk, R. (2023). The diversity, lexicon and cultural practices of family medicinal plants by Tetun Tribe in Malaka, East Nusa Tenggara, Indonesia. *Biodiversitas*, 24(10), 5359–5367.
<https://doi.org/10.13057/biodiv/d241018>

John E. Hall, & Michael E. Hall. (2020). *Guyton and Hall Physiology* (14th ed.).

KEMENKES. (2023). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Ginjal Kronik.

Liyanage, T., Toyama, T., Ninomiya, T., Perkovic, V., Woodward, M., Fukagawa, M., Matsushita, K., Praditpornsilpa, K., Seong, H. L., Iseki, K., Lin, M. Y., Stirnadel-Farrant, H. A., Jha, V., & Jun, M. (2020). The Prevalence of Chronic Kidney Disease in Asia – A Systematic Review and Analysis. *Kidney International Reports*, 5(3), S245.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.02.634>

Loho, I. K. A., Rambert, G. I., & Wowor, M. F. (2016). Gambaran kadar ureum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. In *Jurnal e-Biomedik (eBm)* (Vol. 4, Issue 2).

Ngo VTH, Bajaj T. Ibuprofen. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542299/>

Nigam SK, Bush KT. 2019. Uraemic syndrome of chronic kidney disease: altered remote sensing and signalling. *Nat Rev Nephrol*. doi: 10.1038/s41581-019-0111-1. PMID: 30728454; PMCID: PMC6619437.

Nuroini, F., Wijayanto, W., Kunci, K., Gagal, :, Kronik, G., Kreatinin, K., & Ureum, K. (2022). Gambaran Kadar Ureum dan Kreatinin Pada Pasien Gagal Ginjal Kronis di RSUD Wiradadi Husada (Vol. 4, Issue 2).
<http://ejurnal.ung.ac.id/index.php/jjhsr/index>

Pantara, P. D. D. (2016). Hubungan Antara Kadar Ureum Dengan Kadar Hemoglobin Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik.

- Prasetyo, F. D., Muztahidin, N. I., Fatmawaty, A. A., Laila, A., & Nurfadilah, M. (2022). *Analysis of the diversity of local ginger (Zingiber officinale Rosc.) in Pandeglang Regency, Banten Province based on morphological characteristics. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 978(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/978/1/012025>
- Raghavan, R., & Eknoyan, G. (2018). Uremia: A historical reappraisal of what happened. *Clinical nephrology*, 89 5, 305-313 .
- 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>
- Rahmayanti, F., Koko Pratoko, D., & Aprila Fajrin, F. (2020). *The Binding Prediction of 6-Paradol and its Derivatives on TRPV1 Agonist as a New Compound for Treating Painful Diabetic Neuropathy* (Vol. 21, Issue 2).
- Utami, KD., Indrayani, UD., Israji, I., Putri, HT., Almazia, HQ., Karyono, YA. (2022). Pengaruh Pemberian Kombinasi Madu dan Habbatussauda Terhadap Fungsi dan Fibrosis Ginjal Tikus . *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*. Vol. 3 No. 4.
- Song, S., Dang, M., & Kumar, M. (2019). *Anti-inflammatory and renal protective effect of gingerol in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats via inflammatory mechanism. Inflammopharmacology*, 27(6), 1243–1254. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00569-6>
- Yahyazadeh, R., Baradaran Rahimi, V., Yahyazadeh, A., Mohajeri, S. A., & Askari, V. R. (2021). Promising effects of gingerol against toxins: A review article. In *BioFactors* (Vol. 47, Issue 6, pp. 885–913). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/biof.1779>
- Zemaitis MR, Foris LA, Katta S, *et al*. Uremia. 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441859/>