

Efek Nefroprotektif Nanoemulsi Kulit Jeruk (*Citrus Reticularis*) dan Aloe Vera: Studi pada Tikus Model Nefropati Diabetik Terinduksi Uninefrektomi dan Streptozotocin

Dede Syifa Izzatul Aulia ^{1*}, Mutia Fudhla Karima ², Ridha Syifaa Ar-Rahiim ³, Evy Sulistyoningrum ⁴

¹⁻³ Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Indonesia

⁴ Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Indonesia

Email : izzatul.auli@gmail.com ¹, 22711207@students.uui.ac.id ², ridhasyifaarrahiim@gmail.com ³, 147110202@uui.ac.id ⁴

*Penulis Korespondensi: izzatul.auli@email.com

Abstract. Diabetic nephropathy is a chronic complication resulting from hyperglycemia, which triggers oxidative stress and inflammation, leading to progressive structural and functional kidney damage. Orange peel and Aloe vera contain bioactive compounds with antioxidant and antifibrotic properties that may protect the kidneys from diabetes induced injury. Nanoemulsion delivery systems can enhance the bioavailability of these extracts in the body. This experimental study aimed to analyze the nephroprotective effects of orange peel and Aloe vera nanoemulsion in a diabetic nephropathy rat model, including glomerular morphology and kidney function. A post-test only control group design was used on Wistar rats divided into five groups: positive control, negative control, and three treatment groups receiving varying nanoemulsion doses. Glomerular structure was evaluated by assessing the number of glomeruli exhibiting synechiae and analyzed using the Kruskal–Wallis test due to non-normal data distribution, yielding $p=0.2387$ ($p>0.05$), indicating no significant differences among groups. Urea levels were elevated above normal, whereas creatinine levels remained within normal limits. Although not statistically significant, the treatment groups demonstrated nephroprotective tendencies, shown by improvements in glomerular synechiae in the diabetic nephropathy model.

Keywords: Aloe Vera, Citrus Peel, Diabetic Nephropathy, Glomerulus, Nephroprotective.

Abstrak. Nefropati diabetik merupakan komplikasi kronis akibat hiperglikemia yang memicu stres oksidatif dan inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan progresif pada struktur dan fungsi ginjal. Kulit jeruk dan Aloe vera memiliki senyawa bioaktif yang dapat berperan sebagai antioksidan dan antifibrotik yang dapat melindungi ginjal dari kerusakan akibat nefropati diabetik. Sistem penghantaran nanoemulsi dapat meningkatkan bioavailabilitas ekstrak di dalam tubuh. Penelitian eksperimental ini bertujuan menganalisis efek nefroprotektif nanoemulsi kulit jeruk dan Aloe vera pada tikus model nefropati diabetik yang meliputi gambaran glomerulus dan fungsi ginjal. Desain penelitian yang digunakan adalah *post test only control group* pada tikus Wistar yang dibagi dalam lima kelompok, terdiri dari kontrol positif, kontrol negatif, serta tiga kelompok perlakuan dengan variasi dosis nanoemulsi. Gambaran struktur glomerulus yang dinilai berupa jumlah glomerulus yang mengalami sinekia dan dianalisis menggunakan uji Kruskal–Wallis karena data tidak terdistribusi normal, menghasilkan $p=0,2387$ ($p>0,05$) yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Penilaian ureum menunjukkan peningkatan dari batas normal dan kreatinin dalam batas normal. Meskipun tidak signifikan secara statistik, kelompok perlakuan menunjukkan efek nefroprotektif dengan adanya perbaikan glomerulus yang mengalami sinekia pada tikus model nefropati diabetik.

Kata Kunci: Aloe Vera, Glomerulus, Kulit Jeruk, Nefroprotektif, Nefropati Diabetik.

1. LATAR BELAKANG

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler diabetes melitus (DM) yang ditandai dengan albuminuria persisten, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan penurunan fungsi ginjal. Pasien DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk disertai hipertensi dan obesitas beresiko mengalami penyakit ini (Hoogeveen, 2022). Berdasarkan data

dari *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2021, jumlah kasus nefropati diabetik di dunia mencapai 107,6 juta jiwa. Terhitung sejak tahun 1990 hingga 2021, angka kematian global dan tingkat morbiditas nefropati diabetik terus meningkat sehingga penyakit ini menjadi salah satu permasalahan kesehatan masyarakat yang serius (Zhang et al., 2025). Peningkatan kasus tersebut sejalan dengan bertambahnya jumlah penyandang diabetes setiap tahun (Hoogeveen, 2022).

Pengobatan nefropati diabetik saat ini ditekankan pada pengendalian kadar glukosa dan pencegahan hipertensi intraglomerular. Kedua strategi ini biasanya diberikan dengan menggabungkan metformin dengan obat hipertensi seperti telmisartan (Samsu, 2021). Akan tetapi, penggunaan kombinasi kedua obat ini dalam jangka panjang dapat menimbulkan masalah terkait potensi toksisitas ginjal yang berujung gagal ginjal (Dwiyatna, Erianti, & Wisanti, 2022). Selain itu, pemberian obat secara oral menyebabkan bioavailabilitasnya rendah karena efek dari metabolisme tingkat pertama (Herman & Santos, 2023).

Fenomena tersebut menimbulkan tantangan adanya alternatif pengobatan yang memiliki potensi kuat, bioavailabilitas yang tinggi sekaligus aman. Salah satu alternatifnya adalah pemanfaatan tanaman herbal yang memiliki ketersediaan hayati yang tinggi dan memiliki efek toksisitas yang rendah. Jeruk dan lidah buaya (*Aloe vera*) adalah jenis tanaman herbal yang telah banyak dimanfaatkan. Bagian tanaman jeruk yang paling banyak dimanfaatkan adalah daging buahnya sedangkan kulit buahnya dibuang sebagai limbah yang di Indonesia mencapai 500.000 ton per tahun, dengan penyumbang terbesar dari industri pembuatan minuman serta industri kecantikan (Bawono, Samsol, & Ristawati, 2023). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa kulit jeruk banyak mengandung senyawa antioksidan dengan kemampuan menangkal radikal bebas dalam tubuh (Mustafidah et al., 2022). Sementara itu, lidah buaya mengandung banyak senyawa antidiabetes sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah (Deora & Venkatraman, 2022). Penghantaran obat dengan nanoemulsi diperlukan untuk meningkatkan efektivitas dan bioavailabilitas obat dalam tubuh. Penelitian mengenai nanoemulsi kulit jeruk dengan lidah buaya sebagai terapi nefropati diabetik belum ditemukan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek nefroprotektif nanoemulsi kulit jeruk dan lidah buaya sebagai pengobatan alternatif pada komplikasi penyakit diabetes.

2. KAJIAN TEORITIS

Patofisiologi Nefropati Diabetik

Terjadinya nefropati diabetik dapat melibatkan beberapa jalur seperti jalur metabolik dan inflamasi. Jalur metabolik dimediasi oleh kondisi hiperglikemia yang menyebabkan reaksi glikasi jaringan yang menghasilkan *advanced glycation end products* (AGEs) yang mengaktivasi ROS dan NF- κ B, memicu stres oksidatif, inflamasi, dan peningkatan produksi matriks ekstraseluler (Mengstie et al., 2022). Pada jalur inflamasi, kerusakan sel-sel ginjal seperti podosit, sel mesangial, dan sel tubular memicu pelepasan kemokin yang mengaktivasi makrofag intrarenal menjadi makrofag proinflamasi yang melepaskan sitokin profibrotik yang memicu fibrosis dan memperberat kerusakan glomerulus. Akibat kerusakan tersebut, glomerulus ginjal mengalami hiperfiltrasi dan sel mesangial mengalami ekspansi sehingga tekanan intraglomerular meningkat, selektivitas filtrasi menurun, dan protein plasma seperti albumin keluar melalui urin (Qaz et al., 2022). Kerusakan glomerulus yang terjadi akibat nefropati diabetik dapat dinilai melalui pengamatan histologis, salah satunya dengan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin*, yang dapat menunjukkan adanya perluasan glomerulus, ekspansi mesangial, dan perlekatan glomerulus dengan kapsula bowman atau yang dikenal dengan sinekia glomerulus (Agarwal, 2021).

Kulit Jeruk (*Citrus reticularis*) dan Lidah Buaya (*Aloe vera*)

Kulit jeruk (*Citrus reticularis*) merupakan limbah makanan yang mengandung senyawa antioksidan seperti hesperidin, naringin, polimetoksi flavon, dan berbagai flavonoid. Senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi yang kuat sehingga mampu menekan stres oksidatif (Mustafidah et al., 2022). Efek tersebut memberikan perlindungan terhadap kerusakan ginjal dan berperan dalam efek nefroprotektif pada kondisi nefropati diabetik. Sementara itu, lidah buaya (*Aloe vera*) kaya akan flavonoid, polifenol, polisakarida, dan alprogen yang dapat menurunkan glukosa darah pada kondisi hiperglikemia (Deora & Venkatraman, 2022). Selain itu, senyawa bioaktif tersebut dapat memberikan efek proteksi pada ginjal dengan menurunkan deposisi matriks ekstraseluler serta mencegah perkembangan fibrosis (Efiong et al., 2025).

Sediaan Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan emulsi minyak dalam air dengan droplet berukuran nano (20–200 μ m) yang distabilkan oleh surfaktan dan ko-surfaktan. Ukuran droplet yang sangat kecil memberikan luas permukaan besar, sehingga senyawa lipofilik yang sulit larut menjadi lebih mudah terdisolusi dan diserap di saluran cerna. Sistem ini juga melindungi senyawa aktif dari kerusakan akibat pH lambung, oksidasi, dan degradasi enzimatik, sehingga lebih banyak

molekul tetap stabil hingga mencapai area absorpsi. Kombinasi peningkatan kelarutan, stabilitas, dan penyerapan menghasilkan bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan bentuk ekstrak biasa (Preeti et al., 2023).

3. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi oven pengering, blender, dan timbangan elektrik untuk pembuatan simplisia. Alat lain yang digunakan diantaranya adalah toples kaca, batang pengaduk, cawan porselen, gelas kimia, tabung reaksi, *rotary evaporator*, pipet tetes, corong, kertas saring, tisu, spuit 1 cc dan 3 cc, sonde oral, tabung vial, set alat bedah, pot wadah dengan formalin 10% untuk menyimpan organ ginjal, lemari pendingin -80 derajat, mikroskop Olympus CX23, dan *optilab viewer*. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit jeruk, lidah buaya, sediaan minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan, etanol 96%, obat metformin dan telmisartan, dan organ ginjal.

Pembuatan Ekstrak Kulit Jeruk dan Aloe vera

Jeruk pada penelitian ini didapatkan dari pasar lokal sedangkan *Aloe vera* didapatkan dari tanaman yang tumbuh di area Ngaglik, Sleman. Spesimen tanaman telah dilakukan determinasi di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta (No: 00620/S.Tb/V/2024) untuk kulit jeruk keprok (*Citrus reticularis*) dan (No: 00621/S.Tb/V/2024) untuk lidah buaya. Kulit jeruk dikeringkan menggunakan oven lalu dihaluskan menggunakan blender. Setelah halus, kulit jeruk dimaserasi dengan menggunakan etanol 96% selama 3x24 jam lalu kemudian rendamannya disaring. Hasil saringan kemudian masuk tahapan pengentalan dengan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 70 derajat dan kecepatan 70 rpm (Depari et al., 2021). Ekstrak kental kemudian disimpan di atas waterbath selama 24 jam lalu dipindahkan ke dalam wadah kaca yang disimpan di dalam kulkas. Proses ekstraksi lidah buaya melalui tahapan yang sama, namun waktu maserasi yang dilakukan hanya 1x24 jam (Arif, Pitoyo, & Sudjarwo, 2022).

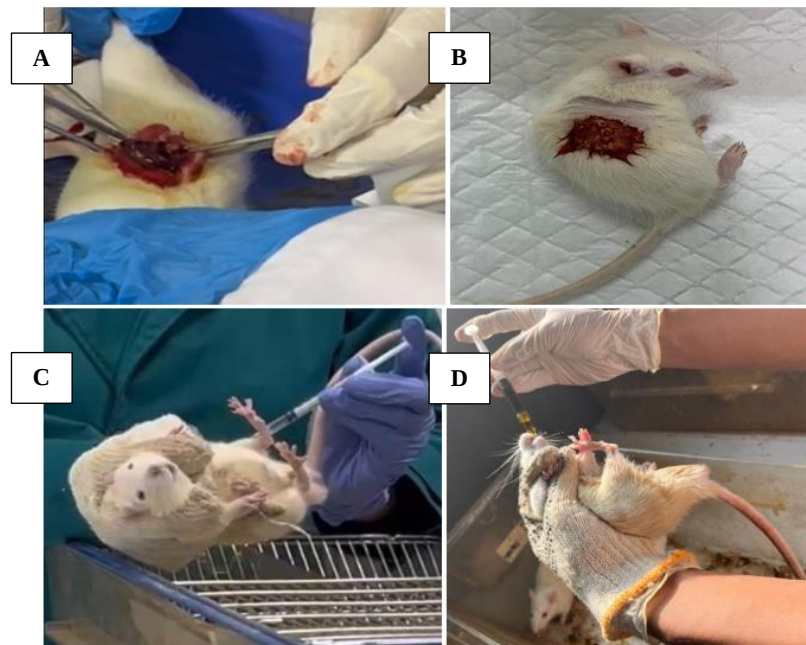
Formulasi Nanoemulsi Kulit Jeruk dan Aloe vera

Formulasi nanoemulsi yang digunakan terdiri dari Capryol-90 sebagai fase minyak, Tween-80 sebagai surfaktan, dan *Polyethylene Glycol* (PEG) 400 sebagai ko-surfaktan. Kombinasi ekstrak kulit jeruk dan *Aloe vera* dilarutkan dalam fase minyak, lalu ditambahkan surfaktan dan ko-surfaktan, masing-masing diaduk 5 menit pada 400 rpm. Formulasi nanoemulsi yang didapatkan kemudian dilakukan uji persen transmittan untuk menilai kejernihan nanoemulsi dengan penentuan transmittan sebanyak 100 μ L formula nanoemulsi

yang diencerkan hingga 100 mL menggunakan air suling. Pengukuran persen transmitan dilakukan pada panjang gelombang 650 μm menggunakan air suling sebagai blanko. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu-UV mini-1240, Jepang).

Induksi Nefropati Diabetik dan Perlakuan Hewan Coba

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan umur 6-8 minggu dan berat badan kurang lebih 200 gram yang didapatkan dari breeder tikus FamFarm Solo. Hewan coba dikelompokkan menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus berdasarkan perhitungan sampel dari rumus Charan et al. (2021). Tikus galur wistar yang telah diaklimatisasi selama 7 hari dilakukan uninefrektomi atau operasi pengambilan satu ginjal dengan anestesi ketamin 50 mg/kg yang diinjeksikan secara intraperitoneal. Setelah hewan coba teranestesi, dilakukan uninefrektomi ginjal kanan dengan teknik aseptik seperti pada Gambar 1. Luka pasca uninefrektomi dilakukan penjahitan dengan *catgut* 3/0 pada fascia dan kulit. Pasca uninefrektomi, seluruh tikus kemudian diobservasi dengan pada kandang individual selama 21 hari dan dilakukan pengawasan terhadap kesejahteraan hewan meliputi asupan makanan, gerak-gerik dan luka operasi. Setelah observasi, dilakukan induksi diabetes dengan penyuntikan streptozotocin (STZ) dosis 65 mg/kg yang dilarutkan dalam buffer sitrat 0,1 M pH 4,5. Tiga hari setelah pemberian STZ, tikus mengalami nefropati diabetik (Noshahr et al., 2020).



Gambar 1. Prosedur induksi nefropati diabetik; (A) Pembedahan uninefrektomi ginjal kanan; (B) Kondisi hewan pasca uninefrektomi; (C) Injeksi STZ secara intraperitoneal; (D) Pemberian nanoemulsi secara sonde oral.

Adapun kelompok perlakuan tikus adalah, kontrol positif (K+); diberi obat standar metformin 9 mg/kg BB dan telmisartan 0,72 mg/kg BB; kontrol negatif (K-); tidak diberi intervensi; perlakuan 1 (P1); diintervensi dengan nanoemulsi kulit jeruk dan *Aloe vera* dosis 95 mg/35 mg/kg BB; perlakuan 2 (P2); diintervensi dengan nanoemulsi kulit jeruk dan *Aloe vera* dosis 190 mg/70 mg/kg BB; dan perlakuan 3 (P3); diintervensi dengan nanoemulsi kulit jeruk dan *Aloe vera* dosis 380 mg/140 mg/kg BB selama 12 hari. Pemberian intervensi dilakukan dengan metode sonde oral.

Pembedahan

Setelah 12 hari perlakuan, pada hari ke-13 dilakukan pengambilan sampel darah dan pembedahan untuk mengambil organ ginjal tikus untuk pengamatan histologis. Sebelum pembedahan, dilakukan pembiusan pada tikus dengan menggunakan ketamin. Ginjal yang telah diambil kemudian dimasukkan ke dalam pot berisi larutan formalin 10% untuk fiksasi jaringan.

Pengamatan Histologi Glomerulus Ginjal

Pembuatan preparat ginjal dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (H&E) dilakukan di Balai Besar Veteriner Wates, Yogyakarta dan pengamatannya dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Gambaran histologis yang diamati adalah glomerulus yang mengalami sinekia pada minimal 50 glomerulus dari setiap ginjal pada 10 lapang pandang dengan perbesaran 400x. Hasil akhir dari gambaran histologi ginjal adalah rerata jumlah glomerulus yang mengalami sinekia pada setiap kelompok perlakuan.

Pemeriksaan Ureum dan Kreatinin

Sampel darah yang didapatkan sebelum pembedahan disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum yang selanjutnya dianalisis kadar ureum dan kreatininnya. Pemeriksaan ini bertujuan sebagai data tambahan untuk menilai fungsi ginjal pada kondisi nefropati diabetik. Adapun pengukuran ureum dan kreatinin serum hewan coba dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan Nomor 24/Ka.Kom.Et/70/KE/V/2024.

Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan bantuan perangkat lunak *GraphPad Prism*, dengan menguji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk Test dan homogenitas Levene pada rerata jumlah glomerulus yang mengalami sinekia. Uji analisis menggunakan metode alternatif Kruskal-Wallis karena data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen. Uji statistik dikatakan signifikan apabila $p < 0,05$.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi dan Nanoemulsi

Kombinasi ekstrak kulit jeruk dan lidah buaya dilarutkan dengan beberapa sediaan minyak, seperti *Virgin Coconut Oil* (VCO), Sesame Oil, Labrasol, Otesasum, dan Capryol 90. Dari kelima jenis minyak, kombinasi ekstrak mempunyai kelarutan tertinggi pada minyak Capryol 90. Gambaran kelarutan secara makroskopis dari kombinasi ekstrak pada kelima sediaan minyak ditampilkan pada Gambar 2.

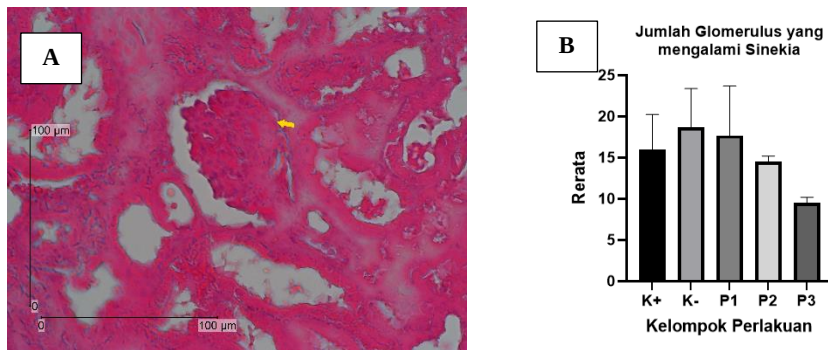


Gambar 2. Hasil kelarutan kombinasi ekstrak pada beberapa sediaan minyak.

Setelah dilakukan uji kelarutan, kombinasi ekstrak pada minyak Capryol 90 diformulasikan dengan Tween-20 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan. Formulasi yang didapatkan kemudian dilakukan uji persen transmitan dan didapatkan hasil persen transmitannya 95,1%. Nilai transmitan yang mendekati 100% menunjukkan bahwa formulasi telah mencapai ukuran droplet sangat kecil (<100 nm) dan telah membentuk nanoemulsi (Primadana, Erawati, Rosita, & Hamdan, 2024).

Hasil Pengamatan Glomerulus yang mengalami Sinekia

Gambaran glomerulus yang mengalami sinekia yang diamati pada riset ini seperti pada gambar 3A. Adapun jumlah glomerulus yang mengalami sinekia dihitung pada 50 lapang pandang setiap ekor tikus per kelompoknya kemudian dihitung rata-ratanya seperti ditampilkan pada gambar 3B.



Gambar 3. (A) Gambaran glomerulus yang mengalami sinekia (panah kuning) yang ditandai dengan perlekatan kapiler glomerulus dengan kapsula bowman; (B) Grafik perbandingan rerata jumlah glomerulus yang mengalami sinekia setiap kelompok perlakuan, didapatkan kelompok K- dengan jumlah glomerulosklerosis paling tinggi, diikuti kelompok P1, K+, P2, dan P3.

Berdasarkan grafik tersebut, didapatkan kelompok P3 memiliki jumlah glomerulus yang mengalami sinekia paling sedikit jika dibandingkan dengan kelompok K+ dengan intervensi obat standar. Sementara itu, kelompok K- yang tidak diberikan intervensi memiliki jumlah glomerulus yang mengalami sinekia paling banyak dibandingkan kelompok lainnya. Hasil perhitungan jumlah glomerulus yang mengalami sinekia kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji Kruskal Wallis dengan taraf kepercayaan 95% karena data tidak terdistribusi normal karena beberapa kelompok perlakuan tidak dapat dilakukan uji normalitas yang disebabkan jumlah tikus (n) tiap kelompok terlalu sedikit (n=2). Hasil uji Kruskal Wallis didapatkan $p=0,2387$ ($p>0,05$) sehingga secara statistik tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap jumlah glomerulus yang mengalami sinekia setiap kelompok.

Tabel 1. Rerata jumlah glomerulus yang mengalami sinekia dan standar deviasi, uji normalitas, serta uji hipotesis.

No	Kelompok	Jumlah (n)	Rerata Jumlah Glomerulus yang mengalami Sinekia (Mean $\pm$ SD)	Uji Normalitas (p value)	Uji Kruskal Wallis (p value)
1	K+	2	16,00 $\pm$ 4,24	Tidak dapat diidentifikasi*	0,2387
2	K-	3	18,67 $\pm$ 4,73	0,4072	
3	P1	3	17,67 $\pm$ 6,03	0,8168	
4	P2	2	14,50 $\pm$ 0,71	Tidak dapat diidentifikasi*	

5	P3	2	9,50 ± 0,71	Tidak dapat diidentifikasi*
---	----	---	-------------	-----------------------------

*Hasil uji tidak dapat diidentifikasi karena jumlah (n) terlalu sedikit

Kombinasi STZ dengan uninefrektomi telah terbukti dapat mempercepat dan memperburuk lesi ginjal pada nefropati diabetik. Kelompok hewan coba yang hanya dilakukan induksi nefropati diabetik tanpa intervensi apapun (K-) memiliki jumlah glomerulus yang mengalami sinekia yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Uil et al. (2018) yang melaporkan adanya perubahan pada glomerulus tikus yang hanya nefropati diabetik dengan STZ dan uninefrektomi tanpa intervensi apapun (Uil et al., 2018). Proses sinekia glomerulus yang terjadi akibat karena hilangnya sel podosit pada bagian membran basalis sehingga menyebabkan adhesi abnormal antara kapiler glomerulus dan epitel kapsula bowman. Adhesi yang terjadi menyebabkan pembentukan jembatan seluler yang secara histologis tampak sebagai sinekia (Ravaglia et al., 2022).

Pada penelitian ini, kelompok P3 yang mendapatkan intervensi kombinasi nanoemulsi ekstrak kulit jeruk sebanyak 380 mg/kg BB dan lidah buaya 140 mg/kg BB memiliki jumlah glomerulus yang mengalami sinekia paling sedikit, disusul oleh kelompok P2 yang diberi dosis 190 mg/70 mg/kg BB. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan jumlah senyawa aktif dari kombinasi ekstrak dalam nanoemulsi dapat menghasilkan aktivitas nefroprotektif yang lebih besar terhadap progresivitas kerusakan glomerulus. Hasil dari penelitian ini dibandingkan dengan penelitian terdahulu yang mengevaluasi masing-masing ekstrak secara terpisah karena belum ditemukan penelitian yang secara langsung menilai pengaruh nanoemulsi ekstrak kulit jeruk dan lidah buaya terhadap gambaran histopatologi glomerulus pada tikus sindrom nefropati diabetik.

Penelitian oleh Arora et al. (2019) melaporkan bahwa pemberian ekstrak lidah buaya dengan dosis 300 mg/kg/hari selama 7 minggu dapat memperbaiki ukuran glomerulus dan menurunkan ekspansi mesangial pada tikus model nefropati diabetik yang diinduksi STZ. Dosis tersebut merupakan dosis tertinggi dalam penelitian tersebut, dan menunjukkan efektivitas signifikan dalam menurunkan kerusakan glomerulus (Arora et al., 2019). Sejalan dengan hal tersebut, penelitian oleh Mutia et al. (2024) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit jeruk sunkist (*Citrus sinensis*) dengan dosis tertinggi, yaitu 1.500 mg/kg BB selama 4 minggu, secara signifikan dapat memperbaiki kerusakan glomerulus akibat induksi STZ. Penelitian ini menggunakan metformin sebagai kontrol pembandingnya (Mutia et al., 2024). Dengan demikian, meskipun temuan kedua penelitian tersebut berbeda dengan hasil penelitian ini, masing-masing penelitian menggunakan dosis tertinggi yang dapat memberikan efek nefroprotektif paling optimal pada model nefropati diabetik.

Efek perbaikan terhadap glomerulus yang mengalami sinekia dapat diperankan oleh aktivitas senyawa bioaktif kulit jeruk dan *Aloe vera* yang sinergis. Senyawa hesperidin pada kulit jeruk memberikan efek antioksidan dengan peningkatan enzim antioksidan dan penghambatan aktivitas jalur pro-inflamasi seperti NF- κ B (Munir et al., 2024). Proses inflamasi dan peradangan yang terjadi akibat hiperglikemia secara tidak langsung dapat menyebabkan kerusakan ginjal berujung nefropati diabetik (Agarwal, 2021). Selain itu, senyawa naringin pada kulit jeruk turut memberikan kontribusi protektif melalui penurunan ekspresi TGF- β melalui inhibisi gen SMAD3 yang berperan dalam mekanisme sinekia pada glomerulus. Senyawa ini dapat bekerja secara sinergis dengan senyawa polifenol seperti flavonoid dan asam fenolik pada *Aloe vera* (Efiong et al., 2025). Penekanan aktivasi TGF- β ini dapat menurunkan deposisi matriks ekstraseluler serta mencegah perkembangan fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis termasuk sinekia glomerulus (Wang et al., 2020).

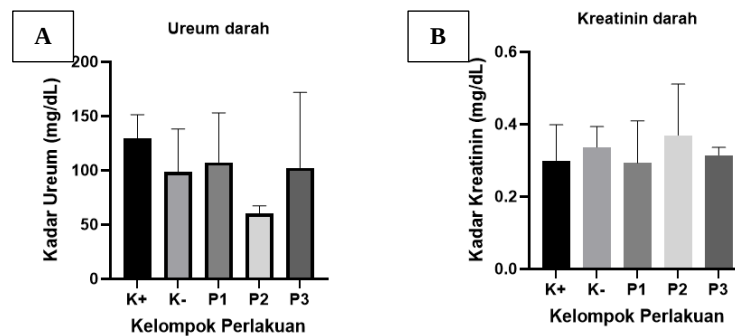
Pemberian terapi standar nefropati diabetik berupa kombinasi metformin dan telmisartan dosis 9 mg/0,72 mg/kg BB dapat menurunkan jumlah glomerulus yang mengalami sinekia dibandingkan kelompok P1. Meski demikian, tingkat perbaikan yang dicapai masih lebih rendah dibandingkan kelompok P2 dan P3. Hal ini kemungkinan disebabkan karena dosis metformin maupun telmisartan yang belum efektif. Penelitian lain dari Za'abi et al. (2021) melaporkan efektivitas metformin dengan dosis yang jauh lebih tinggi, yaitu 200 mg/kg yang dapat memberikan perbaikan struktur glomerulus pada tikus nefropati diabetik yang diinduksi STZ dan adenin (Za'abi et al., 2021). Sementara itu, penelitian Antar et al. (2022) melaporkan bahwa telmisartan dengan dosis 10 mg/kg selama 8 minggu dapat memperbaiki kerusakan glomerulus tikus nefropati diabetik yang diinduksi STZ saja (Antar et al., 2022). Kelompok P2 dan P3 memiliki kecenderungan menerima intervensi dengan bioavailabilitas yang lebih tinggi, sehingga mendapatkan perbaikan glomerulus yang lebih besar dibandingkan pemberian obat standar nefropati diabetik.

Formulasi nanoemulsi pada ekstrak kulit jeruk dan *Aloe vera* dapat meningkatkan penyerapan ekstrak yang diberikan melalui rute oral. Hal ini disebabkan karena nanoemulsi dapat melindungi komponen bioaktif pada ekstrak dari metabolisme tingkat pertama, sehingga jumlahnya dapat optimal hingga reseptor targetnya (Preeti et al., 2023). Sediaan nanoemulsi memungkinkan pelepasan terkontrol dan peningkatan stabilitas kimia senyawa aktif, sehingga aktivitas efek farmakologi pada suatu senyawa menjadi lebih tinggi (Sari, Ginting, & Yulizal, 2021). Penelitian Elmoghayer et al. (2024) menggunakan formulasi hesperidin yang diisolasi dan dienkapsulasi ke dalam nanopartikel menunjukkan peningkatan aktivitas antihiperglikemik dan efek antioksidan *in vivo* dibandingkan bentuk bebasnya. Hal ini menunjukkan bahwa

pemberian nanoemulsi pada suatu senyawa dapat meningkatkan potensi terapeutik fitokimianya (Elmoghayer, Saleh, & Abu Hashim, 2024).

Hasil Pengukuran Ureum dan Kreatinin Darah

Penelitian ini mengukur kadar ureum dan kreatinin darah tikus sebagai pendukung dalam menilai kerusakan ginjal. Hasil perbandingan kadar ureum dan kreatinin antar kelompok perlakuan ditampilkan dalam grafik pada Gambar 4. Berdasarkan hasil tersebut, kelompok K- menunjukkan kadar ureum lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya, sedangkan kadar kreatinin tertinggi ditemukan pada kelompok P2.



Gambar 4. Grafik perbandingan pengukuran (A) ureum darah dan (B) kreatinin darah pada masing-masing kelompok perlakuan.

Adapun rerata hasil pengukuran kedua parameter tersebut seperti pada tabel 4. Berdasarkan hasil pengukuran tersebut, seluruh kelompok perlakuan mengalami peningkatan ureum (kadar normal 15-21 mg/dL), dengan kelompok K- yang memiliki rerata kadar ureum tertinggi, diikuti oleh kelompok P1, P3, K+, dan P2. Sementara itu, kadar kreatinin seluruh kelompok masih dalam batas normal (kadar normal 0,2-0,8 mg/dL). Kelompok dengan rerata kadar kreatinin tertinggi adalah kelompok P2, diikuti kelompok K-, P3, K+, dan P1. Tidak dilakukan analisis statistik pada pengukuran ureum dan kreatinin darah karena jumlah sampel setiap kelompok terlalu sedikit.

Tabel 2. Rerata kadar ureum (mg/dL) dan kreatinin (mg/dL) dan standar deviasi setiap kelompok percobaan.

No	Kelompok	Jumlah (n)	Ureum (mg/dL) (Mean $\pm$ SD)	Kreatinin (mg/dL) (Mean $\pm$ SD)
1	K+	2	98,53 $\pm$ 39,63	0,30 $\pm$ 0,098
2	K-	3	129,4 $\pm$ 22,06	0,33 $\pm$ 0,056
3	P1	3	107,3 $\pm$ 45,71	0,29 $\pm$ 0,115
4	P2	2	60,05 $\pm$ 7,14	0,37 $\pm$ 0,141

5	P3	2	102,4 ± 69,58	0,31 ± 0,02
---	----	---	---------------	-------------

Hasil pengukuran ureum tersebut menunjukkan adanya peningkatan kadar ureum dari batas normal pada seluruh kelompok perlakuan. Peningkatan kadar ureum dapat ditemukan pada seluruh model hewan coba diabetes yang menunjukkan adanya kerusakan fungsi ginjal yang progresif. Akibatnya, ureum yang seharusnya diekskresikan akan lebih mudah terakumulasi di dalam darah (Yusuf et al., 2025). Meskipun pada penelitian ini didapatkan adanya perbaikan struktur histologis glomerulus, perbaikan tersebut belum diikuti oleh pemulihan fungsi ginjal.

Lain halnya dengan kadar ureum, kadar kreatinin pada penelitian ini berada dalam batas normal. Hal tersebut disebabkan karena kreatinin merupakan penanda fungsi ginjal yang kurang sensitif. Penelitian dari Thöni et al. (2022) menyebutkan bahwasannya kreatinin serum menjadi salah satu penanda fungsi ginjal yang paling umum digunakan untuk membantu diagnosis penyakit ginjal. Namun, serum kreatinin memiliki keterbatasan sensitivitas dan baru meningkat setelah terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus, sehingga keputusan diagnostik utama kerusakan ginjal dinilai dari pengukuran laju filtrasi glomerulus secara progresif. Kondisi nefropati diabetik memungkinkan ginjal melakukan kompensasi untuk mempertahankan laju filtrasi glomerulus. Proses kompensasi inilah yang kemungkinan menyebabkan kadar kreatinin berada dalam rentang normal meskipun sudah terjadi kerusakan struktural pada glomerulus (Thöni et al., 2022). Berdasarkan data tersebut, untuk memberikan efek perbaikan terhadap struktur dan fungsi, perlu intervensi dalam jangka waktu yang lebih lama atau peningkatan variasi dosis masing-masing ekstrak yang diberikan.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, meskipun nanoemulsi kulit jeruk dan *Aloe vera* tidak memberikan pengaruh yang signifikan secara statistik, formulasi ini menunjukkan efek nefroprotektif dengan adanya perbaikan glomerulus yang mengalami sinekia pada tikus model nefropati diabetik. Beberapa keterbatasan penelitian ini meliputi jumlah sampel yang relatif sedikit, formulasi nanoemulsi yang masih memerlukan penyempurnaan, durasi pemberian ekstrak dan variasi dosis yang relatif rendah, serta tidak dilakukannya beberapa uji dan analisis yang menilai efektivitas kandungan ekstrak terhadap perbaikan kondisi nefropati diabetik. Saran yang dapat dilakukan untuk penelitian selanjutnya adalah penambahan jumlah sampel yang lebih besar serta pemantauan sampel secara ketat, penyempurnaan formulasi nanoemulsi ekstrak disertai peningkatan durasi dan dosis pemberian, serta dilakukan beberapa uji seperti

analisis fitokimia, uji bioavailabilitas, pengukuran parameter stres oksidatif, serta analisis mikroalbuminuria untuk menilai efektivitas kandungan ekstrak dan parameter kerusakan ginjal karena nefropati diabetik yang lebih spesifik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi, Universitas Islam Indonesia, dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan dukungan dan bantuan atas terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR REFERENSI

- Agarwal, R. (2021). *Pathogenesis of Diabetic Nephropathy*. ADA Clinical Compendia, 2021(1), 2–7.
<https://doi.org/10.2337/db20211-2>
<https://doi.org/10.2337/db20211-2>
- Antar, S. A., Abdo, W., Taha, R. S., Farage, A. E., El-Moselhy, L. E., Amer, M. E., & Mahmoud, A. M. (2022). *Telmisartan attenuates diabetic nephropathy by mitigating oxidative stress and inflammation, and upregulating Nrf2/HO-1 signaling in diabetic rats*. Life Sciences, 291, 120260.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120260>
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120260>
- Arif, T., Pitoyo, J., & Sudjarwo, E. (2022). *The Effect of Aloe Vera Extract on Blood Glucose Levels in Streptozotocin-Induced Rats*. Jurnal Ners Dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery), 9(2), 178–185.
<https://doi.org/10.26699/jnk.v9i2.ART.p178-185>
<https://doi.org/10.26699/jnk.v9i2.ART.p178-185>
- Arora, M. K., Sarup, Y., Tomar, R., Singh, M., & Kumar, P. (2019). *Amelioration of Diabetes-Induced Diabetic Nephropathy by Aloe vera: Implication of Oxidative Stress and Hyperlipidemia*. Journal of Dietary Supplements, 16(2), 227–244.
<https://doi.org/10.1080/19390211.2018.1449159>
<https://doi.org/10.1080/19390211.2018.1449159>
- Bawono, Y. D., Samsol, & Ristawati, A. (2023). *Analisis Penggunaan Kulit Jeruk Sebagai Additive Surfaktan Terhadap Recovery Factor Dengan Metode Coreflood*. PETRO: Jurnal Ilmiah Teknik Perminyakan, 11(4), 157–162.
<https://doi.org/10.25105/petro.v11i4.13292>
<https://doi.org/10.25105/petro.v11i4.13292>
- Charan, J., Kaur, R., Bhardwaj, P., Singh, K., Ambwani, S. R., & Misra, S. (2021). *Sample Size Calculation in Medical Research: A Primer*. Annals of the National Academy of Medical Sciences (India), 57, 74.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1722104>
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1722104>

- Deora, N., & Venkatraman, K. (2022). *Aloe vera in diabetic dyslipidemia: Improving blood glucose and lipoprotein levels in pre-clinical and clinical studies*. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine, 13(4), 100675.
<https://doi.org/10.1016/j.jaim.2022.100675>
<https://doi.org/10.1016/j.jaim.2022.100675>
- Depari, S. A. F., Rambe, D. J. A., Meilando, R., Lisya, C., Mutia, M. S., & Lubis, Y. E. P. (2021). *Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Sunkist (Citrus Sinensis (L.) Osbeck) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Dengan Hiperkolesterolemia Yang Diinduksi Streptozotocin*. Biospecies, 14(1), 1–9.
<https://doi.org/10.22437/biospecies.v14i1.11250>
- Dwiyatna, N. I., Erianti, S., & Wisanti, E. (2022). *Gambaran penanganan hipoglikemia yang dilakukan keluarga pada pasien diabetes mellitus*. Jurnal Keperawatan Abdurrah, 6(1), 38–48.
<https://doi.org/10.36341/jka.v6i1.2183>
<https://doi.org/10.36341/jka.v6i1.2183>
- Efiong, E. E., Effa, E., Peters, E., Erukainure, O. L., Amadi, P. U., Ikebuiro, J. O., ... Grallert, H. (2025). *Multi-Target Modulation of Polyphenols in Diabetic Kidney Disease Therapeutics: A Comprehensive Review*. Food Science & Nutrition, 13(10).
<https://doi.org/10.1002/fsn3.70882>
<https://doi.org/10.1002/fsn3.70882>
- Elmoghayer, M. E., Saleh, N. M., & Abu Hashim, I. I. (2024). *Enhanced oral delivery of hesperidin-loaded sulfobutylether- β -cyclodextrin/chitosan nanoparticles for augmenting its hypoglycemic activity: in vitro-in vivo assessment study*. Drug Delivery and Translational Research, 14(4), 895–917.
<https://doi.org/10.1007/s13346-023-01440-6>
<https://doi.org/10.1007/s13346-023-01440-6>
- Herman, T. F., & Santos, C. (2023). *First-Pass Effect*. Treasure Island: StatPearls Publishing. Retrieved from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551679/>
- Hoogeveen, E. K. (2022). *The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease*. Kidney and Dialysis, 2(3), 433–442.
<https://doi.org/10.3390/kidneydial2030038>
<https://doi.org/10.3390/kidneydial2030038>
- Mengstie, M. A., Chekol Abebe, E., Behaile Teklemariam, A., Tilahun Mulu, A., Agidew, M. M., Teshome Azezew, M., ... Agegnehu Teshome, A. (2022). *Endogenous advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic diabetic complications*. Frontiers in Molecular Biosciences, 9.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1002710>
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1002710>
- Munir, H., Yaqoob, S., Awan, K. A., Imtiaz, A., Naveed, H., Ahmad, N., & Ma, Y. (2024). *Unveiling the Chemistry of Citrus Peel: Insights into Nutraceutical Potential and Therapeutic Applications*. Foods, 13(11), 1681.

<https://doi.org/10.3390/foods13111681>

<https://doi.org/10.3390/foods13111681>

Mustafidah, R., Asyari, R. P., Velayati, J. M., & Sayekti, T. (2022). *Pemanfaatan Limbah Kulit Jeruk sebagai Fortifikan Guna Memperkaya Nilai Gizi pada Cokelat*. Jurnal Tadris IPA Indonesia, 2(2), 121–130.

<https://doi.org/10.21154/jtii.v2i2.445>

<https://doi.org/10.21154/jtii.v2i2.445>

Mutia, M. S., Ginting, C. N., Yulizal, O., Suhartomi, S., & Sihotang, W. Y. (2024). *Nephroprotective Effects of Sunkist Peel Ethanol Extract on Diabetic Nephropathy*. Majalah Kedokteran Bandung, 56(3), 190–196.

<https://doi.org/10.15395/mkb.v56.3496>

<https://doi.org/10.15395/mkb.v56.3496>

Noshahr, Z. S., Salmani, H., Khajavi Rad, A., & Sahebkar, A. (2020). *Animal Models of Diabetes-Associated Renal Injury*. Journal of Diabetes Research, 2020, 1–16.

<https://doi.org/10.1155/2020/9416419>

<https://doi.org/10.1155/2020/9416419>

Preeti, Sambhakar, S., Malik, R., Bhatia, S., Al Harrasi, A., Rani, C., & Sehwat, R. (2023). *Nanoemulsion: An Emerging Novel Technology for Improving the Bioavailability of Drugs*. Scientifica, 2023.

<https://doi.org/10.1155/2023/6640103>

<https://doi.org/10.1155/2023/6640103>

Primadana, F. F. I., Erawati, T., Rosita, N., & Hamdan, S. H. (2024). *Application of the Simplex Lattice Design Methode to Determine the Optimal Formula Nanoemulsion with Virgin Coconut Oil and Palm Oil*. Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia, 11(3), 395–401.

<https://doi.org/10.20473/jfiki.v11i32024.395-401>

<https://doi.org/10.20473/jfiki.v11i32024.395-401>

Qaz, M., Sawaf, H., Ismail, J., Qazi, H., & Vachharajani, T. (2022). *Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease*. EMJ Nephrology, 102–113.

<https://doi.org/10.33590/emjnephrol/22-00060>

<https://doi.org/10.33590/emjnephrol/22-00060>

Ravaglia, F., Melica, M. E., Angelotti, M. L., De Chiara, L., Romagnani, P., & Lasagni, L. (2022). *The Pathology Lesion Patterns of Podocytopathies: How and why?* Frontiers in Cell and Developmental Biology, 10.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.838272>

<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.838272>

Samsu, N. (2021). *Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. BioMed Research International, 2021, 1–17.

<https://doi.org/10.1155/2021/1497449>

<https://doi.org/10.1155/2021/1497449>

Sari, M., Ginting, C. N., & Yulizal, O. (2021). *Sunkist Peel Ethanol Extract Ameliorates Diabetic Nephropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats*. Open Access

- Macedonian Journal of Medical Sciences, 9(A), 1086–1091.
<https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7362>
<https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7362>
- Thöni, S., Keller, F., Denicolò, S., Buchwinkler, L., & Mayer, G. (2022). *Biological variation and reference change value of the estimated glomerular filtration rate in humans: A systematic review and meta-analysis*. *Frontiers in Medicine*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1009358>
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1009358>
- Uil, M., Scantlebery, A. M. L., Butter, L. M., Larsen, P. W. B., de Boer, O. J., Leemans, J. C., & Roelofs, J. J. T. H. (2018). *Combining streptozotocin and unilateral nephrectomy is an effective method for inducing experimental diabetic nephropathy in the 'resistant' C57Bl/6J mouse strain*. *Scientific Reports*, 8(1), 5542.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-23839-9>
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-23839-9>
- Wang, R., Wu, G., Dai, T., Lang, Y., Chi, Z., Yang, S., & Dong, D. (2020). *Naringin attenuates renal interstitial fibrosis by regulating the TGF- β /Smad signaling pathway and inflammation*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(1), 66.
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.9498>
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.9498>
- Yusuf, B. O., Okeme, U., Akinfenwa, A. O., Moronfolu, I. A., Bisiriyu, Z. A., Lukman, H. Y., ... Ibrahim, R. B. (2025). *Control of diabetic nephropathy in male Wistar rats using ethanolic extract of Monodora myristica seeds and its biosynthesized selenium nanoparticles*. *Exploration of Drug Science*.
<https://doi.org/10.37349/eds.2025.100889>
<https://doi.org/10.37349/eds.2025.100889>
- Za'abi, M. Al, Ali, B. H., Al Suleimani, Y., Adham, S. A., Ali, H., Manoj, P., & Nemmar, A. (2021). *The Effect of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Rats with Experimentally-Induced Chronic Kidney Disease*. *Biomolecules*, 11(6), 814.
<https://doi.org/10.3390/biom11060814>
<https://doi.org/10.3390/biom11060814>
- Zhang, L., Jiang, L., Xu, R., Zhang, X., Zhang, B., & Yue, R. (2025). *Epidemiological research on diabetic nephropathy at global, regional, and national levels from 1990 to 2021: an analysis derived from the global burden of disease 2021 study*. *Frontiers in Endocrinology*, 16.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1647064>
<https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1647064>