

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK MAWAR
MERAH (*Rosa damascena* Mill.) DALAM BENTUK
TABLET *EFFERVESCENT* TERHADAP KADAR
UREUM TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR
WISTAR YANG DIINDUKSI DENGAN KARBON
TETRAKLORIDA (CCl₄)**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum



Oleh:

Aulia Chaya Kusuma

NIM: 105070107111016

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2014



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192 - Fax. (62) (0341) 564755
e-mail : sekr.fk@ub.ac.id http://www.fk.ub.ac.id

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
NOMOR : 207/SK/UN10.7/KM/2012**

Tentang

**PEMBERIAN PENGHARGAAN KEPADA MAHASISWA BERPRESTASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
PESERTA PIMNAS XXV DAN KOMPETISI NASIONAL TAHUN AKADEMIK 2011/2012**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA

- Menimbang :**
1. Bahwa untuk peningkatan atmosfer akademik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya perlu di tingkatkan kegiatan-kegiatan kemahasiswaan yang bernuansa akademis
 2. Bahwa dalam meningkatkan motivasi dan mendorong partisipasi para mahasiswa dalam kegiatan yang bernuansa tersebut perlu adanya penghargaan
 3. Sehubungan dengan hal tersebut diatas, perlu diterbitkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya tentang Pemberian Penghargaan Kepada Mahasiswa Berprestasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Peserta Pimnas XXV Dan Kompetisi Nasional Tahun Akademik 2011/2012
- Mengingat :**
1. Undang-undang Nomor : 20 Tahun 2003 Tentang Sistem Pendidikan Nasional;
 2. Undang-undang No. 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi;
 3. Peraturan Pemerintah Nomor : 17 Tahun 2010 jo Nomor : 66 Tahun 2010 tentang Pengelolaan dan Penyelenggaraan Pendidikan;
 4. Keputusan Mendiknas Republik Indonesia No. 232/U/2000 tentang Pedoman Penyusunan Kurikulum Pendidikan Tinggi dan Penilaian Hasil Belajar Mahasiswa;
 5. Keputusan Mendiknas Republik Indonesia No. 080/O/2002 tentang Statuta Universitas Brawijaya
 6. Keputusan Rektor Universitas Brawijaya Nomor : 074/SK/2005 tentang Organisasi dan Tata Kerja Universitas Brawijaya;
 7. Surat Keputusan Rektor Universitas Brawijaya No. 049/SK/2011 tentang Pemberhentian dan Pengangkatan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Periode 2011 - 2015
- Memperhatikan :**
- Hasil pada PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta yang diselenggarakan pada tanggal 09 - 12 Juli 2012 dan Kompetisi-kompetisi Nasional Tingkat Kementerian / DIKTI / LIPI yang diikuti para mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya selama Tahun Akademik 2011/2012

MEMUTUSKAN

- Menetapkan :**
- Pertama :** Memberikan Penghargaan kepada Mahasiswa anggota Tim PIMNAS dan peserta Kompetisi-kompetisi Tingkat Nasional Tahun 2012 Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Tahun Akademik 2011/2012 yang susunan anggotanya seperti tercantum dalam lampiran Surat Keputusan ini.
- Kedua :** Bentuk penghargaan berupa pembebasan para anggota Tim Mahasiswa dari kewajiban akademis pembuatan Karya Ilmiah Tugas Akhir regular, dengan tetap berkewajiban menyerahkan naskah karya ilmiah yang diikutinya oleh masing-masing mahasiswa.
- Ketiga :** Memberikan nilai prestasi Akademis A pada Karva Ilmiah Tugas Akhir bagi





**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Veteran Malang – 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214, 569117, 567192 – Fax. (62) (0341) 564755
e-mail : sekr.fk@ub.ac.id http://www.fk.ub.ac.id

- Keempat : Memberikan dana pembinaan kepada setiap kelompok dari Tim Mahasiswa sesuai dengan capaian prestasi pada PIMNAS XXV dan Kompetisi-kompetisi Nasional.
- Kelima : Menugaskan kepada lembaga-lembaga di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang terkait dengan ini untuk menindaklanjuti keputusan ini.

Ditetapkan di : Malang

Pada tanggal : _____



Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA
NIP. 195011161980021001

Tembusan :

1. Bapak Rektor Universitas Brawijaya;
2. Para Pembantu Dekan di Lingkungan FKUB;
3. Para Ka. Jur. dan KPS di Lingkungan FKUB;
4. Para Ka. Lab. di Lingkungan FKUB;
5. Presiden BEM FKUB;
6. Arsip





**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Veteran Malang – 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192 – Fax. (62) (0341) 564755
e-mail : sekr.fk@ub.ac.id http://www.fk.ub.ac.id

Lampiran : Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran UB
Nomor : 207 /ISK/UN10.7/KM/2012

**PEMBERIAN PENGHARGAAN KEPADA MAHASISWA BERPRESTASI
PESERTA PIMNAS XXIV DAN KOMPETISI NASIONAL
TINGKAT KEMENTERIAN / DIKTI / LIPI TAHUN AKADEMIK 2011/2012
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

No	Nama Mahasiswa	NIM	Kegiatan	Tingkat Kegiatan	Prestasi Yang Dicapai
1	Afiyf Kaysa Waafi Mirza Zaka Pratama Dewangga Primananda S. Andhika Rakhmidewi M. Vardian Mahardika	105070100111070 0810713023 105070103121008 105070104121011 105070104121002	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Juara I
2	Furqan Hidayatullah Andreas Budi wijaya Faizal Reza Pahlevi Radhitio Adi Nugroho Riris Linda Restantin	105070100111090 0910710002 0910700035 0910710105 105070107111040	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Juara I
3	Laili Fitri Ni'amita Makhyan Jibril A. Annisa Maulidia Mahdi Sri Ratna Widyanti Fetreo Negeo P.	0910714039 0810710073 0910713061 0910710120 105070200111004	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Juara I
4	Daniel Alexander Suseno I Putu Juniarta W. Ni Made Ayu Mulia Elvira Budianto Karina Camelia Susilo	0810710004 0810710055 0910714045 105070400111002 105070401111020	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Juara I
5	Fransisco Wahyu Santoso Fredo Tamara Arif Ismail Oktavia Rahayu A. Yurike Mandrasari	0910710075 0910710077 0910710039 105070500111029 105070100111094	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Juara II
6	Ayu Pramitha Wulandari Muzaiwirin Mirza Zaka Pratama Primadhityo Prilian Akbaril	0910714063 0910714080 0810713023 105070103121002 105070104121007	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Juara III
7	Makhyan Jibril Al Farabi Hanif Alamudin Manshur Ardhian Wardhana Amalia Rahma Nur Elya Adiba	0810710073 0810730036 0910714027 0910730028 105070301111026	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Finalis
8	Rokhmatul Aisyah Choirotussanijjah Sri Lestari Fajerin Aulia Cahaya Kusuma	0910710116 0910710048 0910710119 105070107111016	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Finalis





**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214, 569117, 567192 - Fax. (62) (0341) 564755
e-mail : sekr.fk@ub.ac.id http://www.fk.ub.ac.id

No	Nama Mahasiswa	NIM	Kegiatan	Tingkat Kegiatan	Prestasi Yang Dicapai
9	Adhi Satriyo Utomo Gayuh Anggita Wulansari Deddy Dwi Septian	0910714058 0910740032 105070400111033	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Finalis
10	Annisa Al Karimah Nofi Nurina R Dyah Ayu Laksmi Alfian Wika C Rivo Yudhinata Brian Nugraha	0910710035 0910710019 105070100111104 105070107111037 0810710099	PIMNAS XXV Tahun 2012 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta (Presentasi PKM-P)	Nasional	Finalis

Ditetapkan di : Malang
Pada tanggal :



Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA
NIP. 195011161980021001





**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI
DIAGRAM PENGHARGAAN**

Nomor: 951/E/T/2012

Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, memberikan penghargaan kepada:

- Nama : Aulia Chaya Kusuma
- Perguruan Tinggi : Universitas Brawijaya
- Bidang Kegiatan : Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian (PKMP)
- Judul : Potensi Antosamin pada Tablet Effervescent Mawar Merah (Rosa damascena Mill.) sebagai Prototektor Hati dari Glisiral (Rattus norvegicus) Galur Wistar yang Diraduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄)

Alas peran sertanya dalam rangka mengikuti "PEKAN ILMIAH MAHASISWA NASIONAL (PIMNAS) XXV" pada tanggal 9-14 Juli 2012 yang diselenggarakan oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian dan Kebudayaan bekerjasama dengan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta sebagai:

PESERTA



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK MAWAR MERAH (*Rosa damascena*
Mill.) DALAM BENTUK TABLET *EFFERVESCENT* TERHADAP KADAR
UREUM TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI DENGAN KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄)**

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum

Oleh:

Aulia Chaya Kusuma

NIM: 105070107111016

Pembimbing

Dr. dr. Nurdiana, M.Kes

NIP. 19551015 198603 2 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

Prof. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H., M.Sc., Sp. Park

NIP. 19520410 198002 1 001

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

TODAY
I give thanks to
EVERYONE
who has been
part of
MY LIFE'S JOURNEY

-icha-



KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Pengaruh Pemberian Tablet *Effervescent* Ekstrak Mawar Merah (*Rosa Damascena* Mill.) Peroral Terhadap Kadar Ureum Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar Yang Diinduksi Dengan Karbon Tetraklorida CCl_4 ”.

Antosianin merupakan salah satu sumber anti oksidan yang terdapat pada bunga mawar. Dalam pembuatan tablet *effervescent* mawar merah, diperlukan pengujian terhadap potensi antosianin terhadap tubuh. Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan potensi tablet *effervescent* mawar merah terhadap kadar ureum yang merupakan salah satu indikator kerusakan ginjal.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

- 1) Allah SWT
- 2) Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberi penulis kesempatan menuntut ilmu.
- 3) Dr. dr. Nurdiana, MKes selaku dosen pembimbing pertama atas bimbingan, kesabaran, fasilitas dan waktu dalam Tugas Akhir ini.
- 4) Ibu Ir. Elfi Anis Sa'ati, MP., selaku Ketua Jurusan Teknologi Hasil Pertanian Universitas Muhammadiyah Malang, yang telah memberikan ide penelitian,

bantuan moral yang besar kepada penulis.

- 5) Yang tercinta ayahanda Sigit Tri Cahyono, ibunda Tri Sejati, Dwima Seputra Bakti dan Muhammad Farrel Arrafi atas segala dukungan, doa, serta kasih sayangnya.
- 6) DIKTI selaku penyelenggara PIMNAS 2012 dan penyedia dana penelitian
- 7) Kakak-kakak tim peneliti Program Kreativitas Mahasiswa, kak Rokhmatul, kak Choirotussanijah, kak Lestari yang telah bekerja keras bersama untuk menyelesaikan program kreativitas mahasiswa.
- 8) Teman teman tercinta, Ilmania, Yohana Rusmeita, Mourend, Irsyad Robani, Khrisna Rangga dan Prilian Akbaril yang telah menemani dan membantu penulis.
- 9) Semua pihak yang telah membantu dalam Tugas Akhir ini.

Penyusun menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu saran dan kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Semoga Tugas Akhir ini bermanfaat ini bermanfaat bagi kita semua, dan semoga Allah SWT membalas dengan imbalan yang setimpal bagi pihak-pihak yang telah membantu berupa apapun, baik materi maupun do'a.

Wassalamualaikum. wr. Wb

Malang, 04 Februari 2014

Penulis

ABSTRAK

Kusuma, Aulia Chaya, 2014. ***Pengaruh Pemberian Tablet Effervescent Ekstrak Mawar Merah (Rosa Damascena Mill.) Peroral Terhadap Kadar Ureum Darah Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Galur Wistar Yang Diinduksi Dengan Karbon Tetraklorida (CCl₄)***. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Pembimbing: Dr. dr. Nurdiana, Mkes.

Karbon tetraklorida adalah senyawa kimia organik volatil, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, terutama pada hati dan ginjal (Ogeturk et al, 2004). Telah diketahui pula bahwa antosianin pada bunga mawar merah memiliki sifat antioksidan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh tablet effervescent mawar merah (*Rosa damascena Mill.*) terhadap kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi oleh CCl₄ sebagai stress oksidatif. Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium in vivo pada hewan coba tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) dengan *post-test only control group design*. Pada penelitian ini hewan coba menggunakan tikus jantan galur wistar (n = 30), dan kerusakan ginjal pada tikus diinduksi dengan pemberian CCl₄ secara intraperitoneal dengan dosis 0,36 ml/136 gBB/ 3 hari. Tablet *effervescent sebagai antioksidan* (1,25, 2,5, 5 mg) diberikan peroral selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa CCl₄ dapat menyebabkan peningkatan kadar ureum secara signifikan pada kelompok kontrol positif. Peningkatan ureum tersebut mengindikasikan adanya kerusakan terhadap ginjal tikus. Sedangkan pemberian tablet *effervescent* dapat menurunkan kadar ureum darah tikus secara signifikan (p <0,05). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pemberian tablet *effervescent* mawar merah (*Rosa damascena Mill.*) dapat melindungi ginjal dari stres oksidatif yang diakibatkan oleh CCl₄. Hal ini mungkin disebabkan oleh peningkatan aktifitas antioksidan alami tubuh dan pengikatan radikal bebas oleh antioksidan.

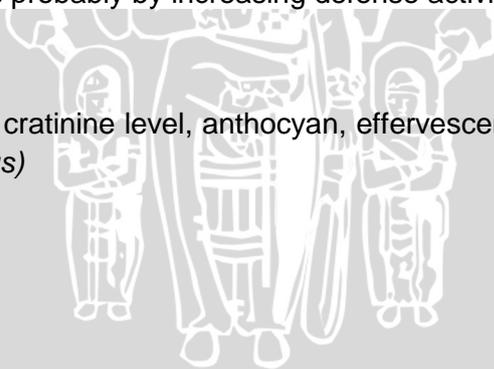
Kata kunci: CCl₄, kadar kreatinin darah, antosianin, tablet effervescent, tikus wistar (*Rattus norvegicus*)

ABSTRACT

Kusuma, Aulia Chaya, 2014. ***Effect of Effervescent Tablet from Red Rose extract (Rosa Damascena Mill.) on Blood Ureum Levels of White Rat (Rattus norvegicus) induced by carbon tetrachloride (CCl₄)***. Final Assignment, Medical Study Program. Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisor: Dr. dr. Nurdiana, Mkes.

Carbon tetrachloride is a volatile organic chemicals, which can cause tissue damage, especially to the liver and kidneys (Ogeturk et al, 2004). It is known that anthocyanin have antioxidative properties. The aim of this study was to evaluate the effect of effervescent tablet from red rose (*Rosa damascena* Mill.) treatment on CCl₄-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats using blood ureum level as parameter. This study was an experimental laboratory research with post-test only controlled group design. The study employed male rats (n=30), and nephrotoxicity was induced by intraperitoneal injection of 0.36 ml/136 GBB / 3 days CCl₄. Rats were orally administrated with effervescent tablet (1,25, 2,5, 5 mg) for 14 days. All Results showed that CCl₄ caused significant increasing blood ureum level on positive control group. The pathological evaluation indicated the kidney was damage by CCl₄. Effervescent tablet alleviated blood ureum level compared to positive control group (p<0,05). Therefore, effervescent tablet from red rose (*Rosa damascena* Mill.) could protect the kidney tissue against CCl₄ induced oxidative stress probably by increasing defense activities.

Key words: CCl₄, blood cratinine level, anthocyan, effervescent tablet, rats wistar strain (*Rattus norvegicus*)



DAFTAR ISI

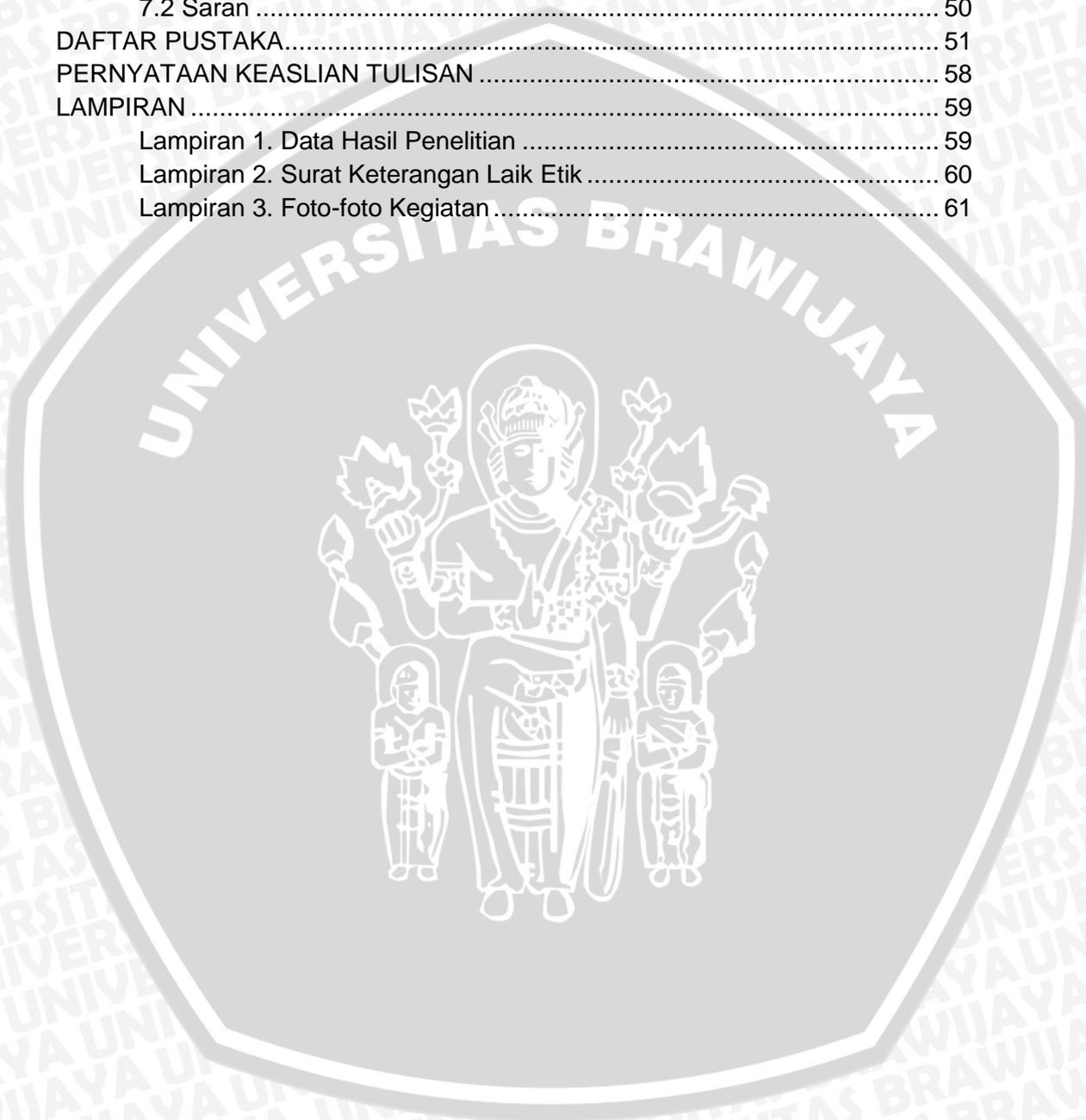
Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
SURAT KEPUTUSAN BEBAS TA REGULAR	ii
SERTIFIKAT	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
HALAMAN PERUNTUKAN.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
ABSTRAK.....	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Akademik.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Ginjal.....	7
2.1.1 Anatomi Ginjal.....	7
2.1.2 Fisiologi Ginjal.....	8
2.1.3 Pemeriksaan Kadar Ureum.....	11
2.2 Mawar.....	11
2.2.1 Taksonomi Bunga Mawar (<i>Rosa Sp.</i>).....	11
2.2.2 Morfologi bunga Mawar.....	11
2.3 Pigmen Antosianin.....	14
2.3.1 Struktur dan Sifat Kimia.....	14
2.3.2 Fungsi Antosianin sebagai Pewarna dan Antioksidan.....	17
2.3.3 Kandungan Masing-Masing Pigmen Antosianin dalam Bungan Mawar.....	18
2.4 Tablet <i>Effervescent</i>	19
2.4.1 Definisi Tablet <i>Effervescent</i>	19
2.4.2 Perbandingan Nilai/Daya antioksidan pada Berbagai Sediaan Ekstrak Mawar Merah dengan Uji DPPH.....	21
2.5 Radikal Bebas.....	23



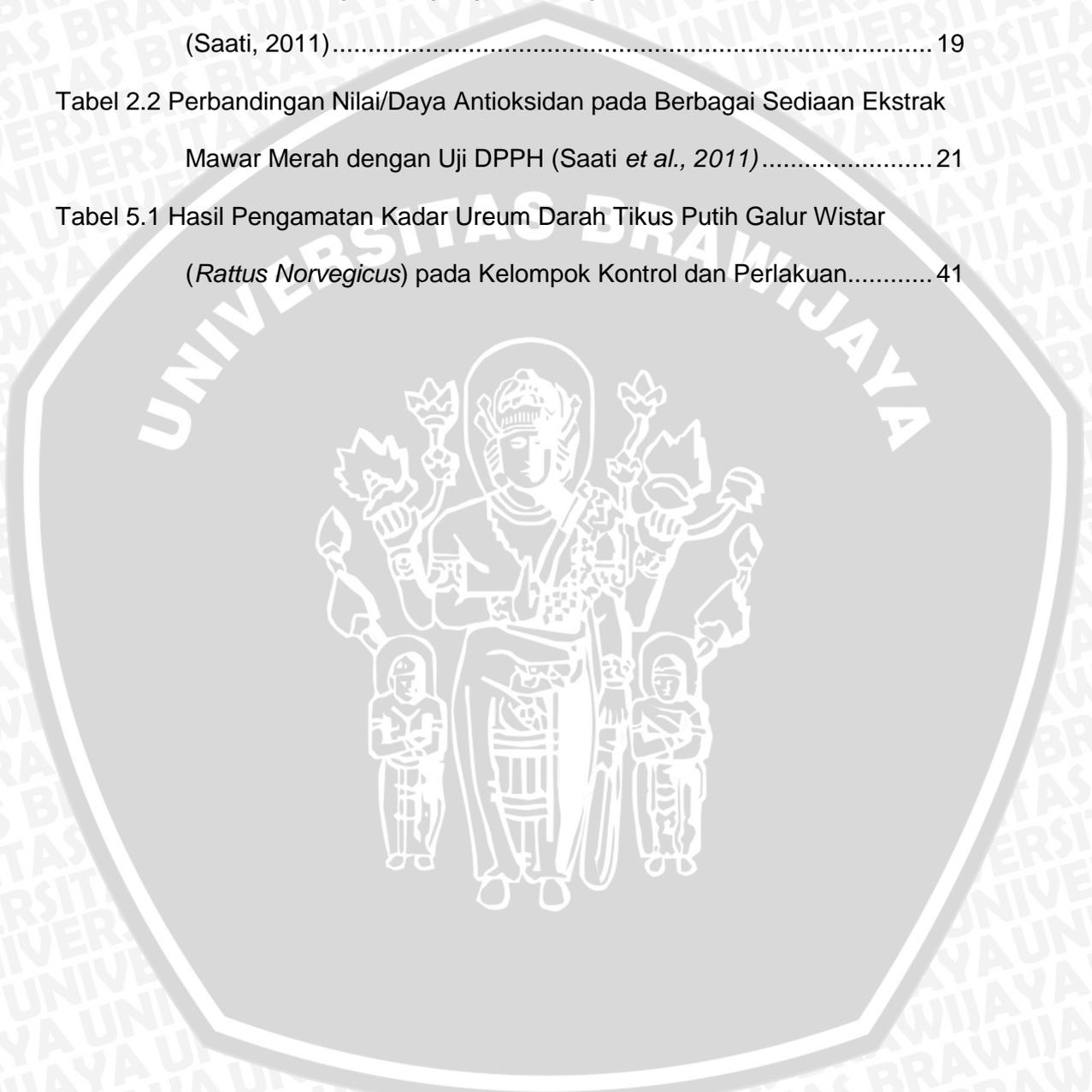
2.6 CCl ₄	24
2.6.1 Definisi	24
2.6.2 Efek CCl ₄ terhadap Organ Tubuh	25
2.6.3 Reaksi CCl ₄ di tubuh sebagai Radikal Bebas	26
BAB 3 METODE PENULISAN	28
3.1 Kerangka Konsep	28
3.2 Deskripsi Kerangka Konsep	29
3.3 Hipotesis Penelitian	29
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	30
4.1 Desain Penelitian	30
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	30
4.2.1 Waktu	30
4.2.2 Tempat	30
4.3 Sampel dan Pengulangan	30
4.4 Variabel Penelitian	31
4.4.1 Variabel Bebas	31
4.4.2 Variabel Tergantung	31
4.4.3 Variabel Kontrol	31
4.5 Definisi Operasional	31
4.6 Dasar Penentuan Dosis	32
4.6.1 Dosis Tablet <i>Effervescent</i> Pigmen Mawar (<i>Rosa Damascena</i> Mill.)	32
4.6.2 Dosis Toksik CCl ₄	33
4.7 Bahan dan Alat Penelitian	34
4.7.1 Alat	34
4.7.2 Bahan	34
4.8 Prosedur Penelitian	35
4.8.1 Pengelolaan dan Pemeliharaan Tikus Putih	35
4.8.2 Pembuatan Ekstrak dan Bubuk dari Pigmen Mawar	36
4.8.3 Pembuatan Tablet <i>Effervescent</i> Mawar	36
4.8.4 Pemberian Tablet <i>Effervescent</i> Pigmen Mawar Merah	37
4.8.5 Pembuatan dan Pemberian Larutan CCl ₄	37
4.8.6 Pengambilan Serum Darah Tikus	38
4.8.7 Perhitungan Kadar Ureum Darah	38
4.8.8 Alur Kerangka Kerja Penelitian	39
4.9 Prosedur Pengumpulan dan Analisis Data	39
4.9.1 Pengumpulan Data	39
4.9.2 Analisa Data	40
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA	41
5.1 Hasil Penelitian	41
5.2 Analisa Data	42

BAB 6 PEMBAHASAN	43
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	43
BAB 7 PENUTUP	50
7.1 Kesimpulan	50
7.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	58
LAMPIRAN	59
Lampiran 1. Data Hasil Penelitian	59
Lampiran 2. Surat Keterangan Laik Etik	60
Lampiran 3. Foto-foto Kegiatan	61



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Karakter Masing-Masing Pigmen Bunga Mawar, Kana dan Pacar Air (Saati, 2011).....	19
Tabel 2.2 Perbandingan Nilai/Daya Antioksidan pada Berbagai Sediaan Ekstrak Mawar Merah dengan Uji DPPH (Saati <i>et al.</i> , 2011).....	21
Tabel 5.1 Hasil Pengamatan Kadar Ureum Darah Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus Norvegicus</i>) pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan.....	41



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Ginjal (WebMD, 2009) 8

Gambar 2.2 Dasar Percabangan Tubulus pada Nefron (Guyton, 2007) 9

Gambar 2.3 Bunga Mawar (Iyazhye, 2009) 11

Gambar 2.4 Struktur Antosianin Secara Umum (Markakis, 1982) 15

Gambar 2.5 Reaksi Antara Asam Sulfat dengan Natrium Bikarbonat (Ansel, 1989) 20

Gambar 2.6 Struktur Molekul CCl_4 24

Gambar 5.1 Kadar Ureum Darah Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan 41

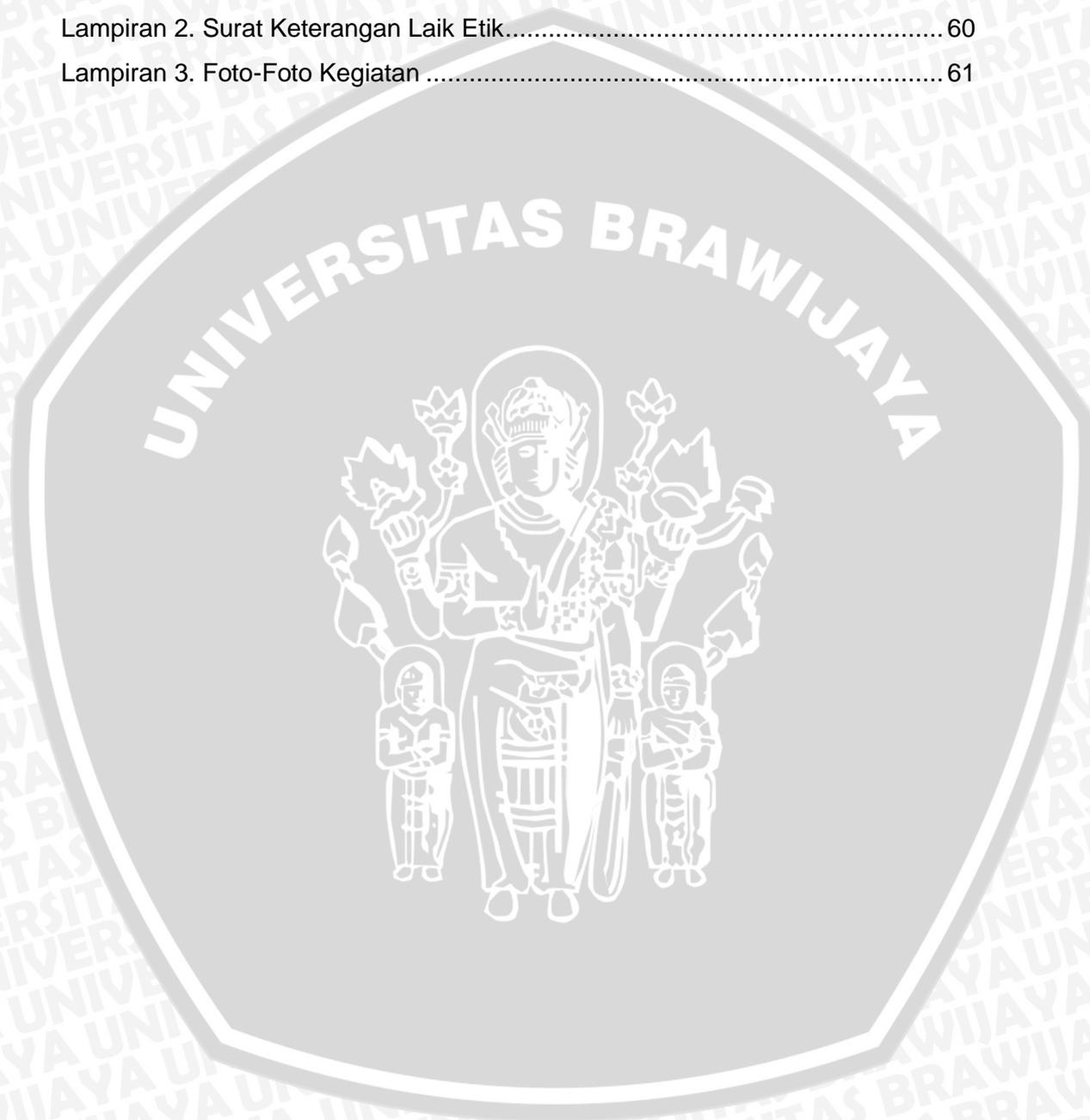


DAFTAR SINGKATAN

ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
CCl ₄	<i>Carbon tetrachloride</i>
NADPH	<i>Nicotinamede Adenine Dinucleotide</i>
GSH/GSSG	<i>Glutathione/ oxidized glutathione</i>
PPO	<i>Polyphenol Oxidase</i>
CO ₂	<i>Carbon Dioxide</i>
DPPH	<i>1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
NTA	<i>Nekrosis Tubular Akut</i>
PUFA	<i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
NaCl	<i>Natrium Chloride</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	<i>Superoxide Dismutases</i>
CAT	<i>Catalase</i>
GSHpx	<i>Glutathione Peroxidase</i>
TGF-β1	<i>Transforming Growth Factor-beta 1</i>
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Sustances</i>
MDA	<i>Malondealdehyde</i>
GR	<i>Glutathione Reductase</i>
GST	<i>Glutathione S Transferase</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Hasil Penelitian.....	59
Lampiran 2. Surat Keterangan Laik Etik.....	60
Lampiran 3. Foto-Foto Kegiatan	61



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal adalah sepasang organ saluran kemih yang terletak di rongga retroperitoneal bagian atas. Bentuknya menyerupai kacang dengan sisi hilus menghadap medial, dimana pada hilus ginjal ini merupakan tempat struktur pembuluh darah, sistem limfatik, sistem saraf, dan ureter (Purnomo, 2000).

Secara anatomik ginjal terbagi dalam korteks dan medula. Di dalam korteks terdapat berjuta-juta nefron, sedangkan di dalam medula terdapat banyak duktuli ginjal (Purnomo, 2000). Ginjal memiliki kapsula fibrosa dan dikelilingi oleh lemak perinefrik (Faiz dan Moffat, 2004). Di sebelah kranial ginjal terdapat kelenjar adrenal, kelenjar ini bersama-sama ginjal dan jaringan lemak perineal dibungkus oleh fascia gerota. Di sebelah posterior, ginjal dilindungi oleh otot-otot punggung serta tulang rusuk ke XI dan XII (Purnomo, 2000).

Fungsi utama ginjal adalah untuk membuang sisa-sisa metabolisme segera setelah tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Selain itu, ginjal juga mempunyai beberapa fungsi lain yaitu, pengaturan keseimbangan air dan elektrolit, pengaturan osmolalitas cairan tubuh dan konsentrasi elektrolit, pengaturan tekanan arteri, pengaturan keseimbangan asam dan basa, sekresi, metabolisme, dan ekskresi hormon, serta glukoneogenesis (Guyton, 2007). Ginjal melakukan fungsinya yang paling penting dengan cara menyaring plasma dan memisahkan zat dan filtrat dengan kecepatan yang bervariasi, bergantung kebutuhan tubuh.



Besar kecepatan berbagai zat yang “dibersihkan” dari plasma merupakan cara yang berguna untuk menghitung efektivitas ginjal dalam mengekskresikan berbagai zat. Beberapa uji faal ginjal yang sering diperiksa adalah pemeriksaan klirens kreatinin, kreatinin dan ureum plasma (Purnomo, 2000). Secara definisi klirens ginjal terhadap suatu zat adalah volume plasma yang dibersihkan secara menyeluruh dari suatu zat oleh ginjal per satuan waktu.

Ureum adalah suatu molekul kecil yang mudah mendifusi ke dalam cairan ekstrasel, tetapi pada akhirnya dipekatkan ke dalam urin dan diekskresi. Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme nitrogen yang penting pada manusia, yang disintesa dari amonia, karbon dioksida dan nitrogen amida aspatat (Widmann Frances K., 1995).

Tanpa disadari tubuh kita secara terus menerus terbentuk radikal bebas yaitu molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluarnya sehingga bersifat reaktif, tidak stabil dan cenderung untuk berikatan dengan senyawa lain untuk membentuk molekul yang stabil (Setiati S, 2003). Reaktif oksigen spesies, termasuk radikal superoksida ($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^{\cdot}) yang dihasilkan sebagai produk sampingan dari metabolisme normal [Rice, Miller, 1996; Satue, 1997]. Tapi, tubuh juga mempunyai mekanisme yang dapat menetralsir bahaya radikal bebas dengan sistem antioksidan. Peningkatan produksi radikal bebas dan stres oksidatif dapat juga disebabkan oleh berbagai faktor seperti radiasi atau paparan logam berat dan xenobiotik (misalnya, karbon tetraklorida) (Kim, 1990). Hal ini menyebabkan timbulnya berbagai macam penyakit dan gangguan pada organ-organ tubuh (Halliwell, 1991).

CCl_4 diketahui sebagai bahan kimia yang dapat menyebabkan hepatotoksik dan nefrotoksik. CCl_4 diaktifkan di hepar menjadi *trichloromethyl* (CCl_3^*) dan radikal *trichloromethyl peroxy* (CCl_3O_2^*) yang menginisiasi terjadinya peroksidasi lipid pada fosfolipid membran sel dan menyebabkan perubahan fungsional serta morfologi membran sel, menyebabkan akumulasi *lipid-derived oxidant* sehingga terjadi kerusakan hepar (Poli *et al.*, 1987). Penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* menyatakan bahwa CCl_4 mempercepat peroksidasi lipid, mengurangi NADPH sitokrom P450 renal, dan mengurangi rasio glutation (GSH/GSSG) pada korteks ginjal seperti halnya pada mikrosomal dan mitokondria ginjal (Rungby dan Ernst, 1992). Selanjutnya, jika terjadi kerusakan ginjal yang parah, maka akan terjadi kenaikan kreatinin serum, level BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan penurunan klirens kreatinin dan ureum (Adewole *et al.*, 2007).

Pada zaman global ini, kehidupan dengan aktivitas fisik berat, serta pengaruh lingkungan akan menyebabkan radikal bebas sulit dihindari, sehingga perlu diusahakan untuk meningkatkan antioksidan di dalam tubuh. Salah satunya adalah pigmen antosianin yang terdapat dalam bunga mawar. Antosianin merupakan pigmen yang larut dalam air dan tergolong ke dalam senyawa flavonoid (Saati, 2008). Kurangnya elektron natural pada antosianin membuat komponen ini reaktif terhadap radikal bebas (Galvano, *et al.*, 2004; Kowalczyk, *et al.*, 2003). Bunga mawar merupakan flora yang tumbuh subur di Indonesia. Di Jawa Timur, tanaman mawar yang banyak dikenal masyarakat antara lain bunga mawar dengan mahkota besar seperti jenis Hibrid dan Lokal Batu, serta yang bentuknya kecil tapi beraroma lebih wangi seperti varietas Lokal Bangil Pasuruan. Pemanfaatan bunga mawar ini umunya hanya sebatas sebagai penghias dan bahan dasar parfum. Namun potensi pigmen merah pada mahkota

bunga mawar belumlah tergali secara sempurna. Hasil penelitian terhadap bunga mawar yang segar maupun yang telah dipajang selama 4-6 hari ekstraknya berpotensi digunakan sebagai zat pewarna sekaligus sebagai antioksidan (Saati, *et al.*, 2007). Jenis pigmen yang dikandung bunga mawar merah adalah antosianin dari kelompok *Sianidin* dan *Delfinidin-glikosida*, efektif menyumbangkan warna alami pada produk minuman berkarbonat. Kandungan senyawa antioksidan tersebut memungkinkan pigmen bunga mawar diolah menjadi obat herbal. Bahkan dinyatakan bahwa antioksidan flavonoid (antosianin) tersebut daya antioksidan berkekuatan 100 kali lebih efektif dibandingkan vitamin C dan 25 kalinya dibandingkan vitamin E (Dewanti, 2006). Hasil penelitian lainnya, menunjukkan bahwa pigmen antosianin bersifat sebagai antioksidan dan berpotensi mengurangi resiko penyakit jantung, kanker, hiperlipidemia dan penyakit kronis lainnya, seperti penyakit diabetes dan stroke (Garz'on *et al.*, 2009).

Kandungan senyawa antioksidan yang tinggi tersebut membuat potensi pigmen bunga mawar tidak hanya sebagai pewarna makanan, namun juga telah diolah menjadi tablet *effervescent* yang akhir-akhir ini digemari konsumen karena praktis, cepat disajikan dan dapat menjadi suplemen. Pemanfaatan tanaman sebagai salah satu pengobatan alternatif maupun sebagai pengganti obat modern membutuhkan serangkaian pengujian seperti uji khasiat, toksisitas sampai uji klinik dengan didukung oleh pengembangan bentuk sediaan yang lebih baik agar efektifitasnya dapat dioptimalkan (BPOM, 2004).

Berdasarkan penjelasan di atas maka perlu dilakukan penyelidikan lebih lanjut bagaimanakah tablet *effervescent* ekstrak mawar merah (*Rosa damascena* Mill.) tersebut mampu memproteksi ginjal dari radikal bebas dalam hal ini adalah CCl_4 dengan melihat kadar ureum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Pemberian Carbon tetrachloride (CCl_4) pada hewan penelitian dapat memberikan efek seperti stres oksidatif. Berbagai macam studi telah menunjukkan bahwa CCl_4 membentuk radikal bebas pada banyak jaringan seperti hati, ginjal, paru, otak, dan darah (Dashti *et al*, 1989).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian tablet *effervescent* ekstrak mawar merah (*Rosa damascena* Mill.) peroral mampu memproteksi ginjal tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4)?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui apakah pemberian tablet *effervescent* ekstrak mawar merah (*Rosa damascena* Mill.) peroral mampu memberikan proteksi terhadap ginjal tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Menambah wawasan masyarakat bahwa bunga mawar merah (*Rosa damascena* Mill.) selain sebagai penghias dan bahan dasar parfum juga mempunyai pigmen merah yang kaya antioksidan berupa antosianin dapat digunakan sebagai pewarna makanan alami dan yang terbaru sebagai tablet *effervescent* dan untuk mengetahui proteksi antosianin secara oral terhadap fungsi ginjal tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) pasca induksi karbon tetraklorida (CCl_4). Parameter yang diamati untuk tujuan tersebut adalah kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*).

1.4.2 Manfaat Praktis

Diharapkan dapat meningkatkan nilai guna dan nilai ekonomi dari bunga mawar merah (*Rosa damascena* Mill.) serta memberikan alternatif dalam suplemen alami yang lebih menyehatkan dan memberikan informasi bahwa antosianin yang terkandung dalam mawar merah sebagai salah satu antioksidan yang diperlukan tubuh untuk menetralsir senyawa-senyawa radikal bebas.

BAB II

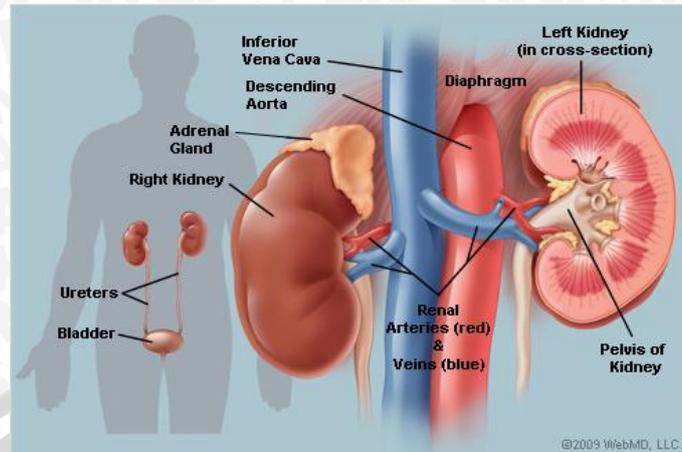
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ginjal

2.1.1 Anatomi Ginjal

Ginjal adalah sepasang organ saluran kemih yang terletak di rongga retroperitoneal bagian atas. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dibandingkan dengan ginjal kiri karena tertekan oleh hepar (Wilson, 1995). Besar dan berat ginjal sangat bervariasi, hal ini tergantung pada jenis kelamin, umur, serta ada tidaknya ginjal pada sisi yang lain. Pada otopsi klinik didapatkan bahwa ukuran ginjal orang dewasa rata-rata adalah 11,5 cm (panjang) x 6 cm (lebar) x 3,5 (tebal). Beratnya bervariasi antara 120-170 gram, atau kurang lebih 0,4% dari berat badan. Bentuknya menyerupai kacang dengan sisi hilus menghadap medial, yang merupakan tempat struktur pembuluh darah, sistem limfatik, sistem saraf, dan ureter (purnomo, 2000).

Ginjal dibungkus oleh kapsula fibrosa dan dikelilingi oleh lemak perinefrik (faiz dan moffat, 2004). Di sebelah kranial ginjal terdapat kelenjar adrenal, kelenjar ini bersama-sama ginjal dan jaringan lemak perineal dibungkus oleh fascia gerota. Di sebelah posterior, ginjal dilindungi oleh otot-otot punggung serta tulang rusuk ke XI dan XII (purnomo, 2000), sedangkan di sebelah anterior ginjal dilindungi oleh bantalan usus yang tebal (Wilson, 1995). Struktur ginjal diperlihatkan pada gambar di bawah ini.



Gambar 2.1 Anatomi Ginjal (WebMD, 2009)

Ginjal mendapatkan aliran darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, dan darah vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke vena kava inferior (Purnomo, 2000). Sedangkan untuk aliran limfe ginjal menuju ke limfonodus para aorta (faiz dan moffat, 2004).

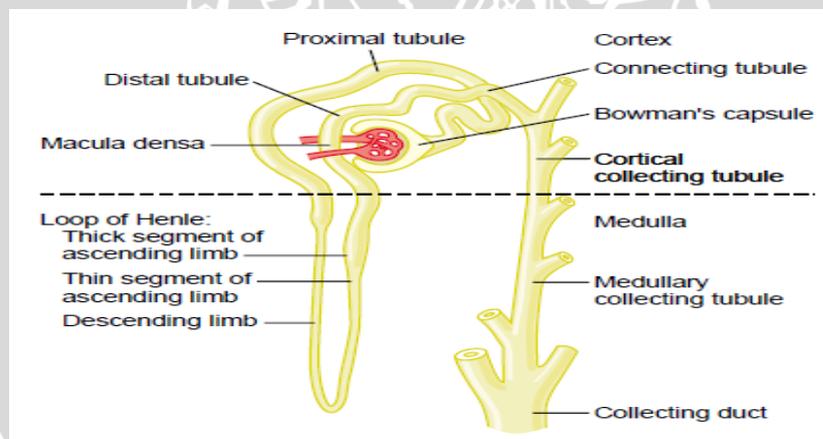
Secara anatomik ginjal terbagi dalam korteks dan medula. Di dalam korteks terdapat berjuta-juta nefron, sedangkan di dalam medula terdapat banyak duktuli ginjal. Nefron adalah unit fungsional terkecil dari ginjal yang terdiri atas glomerulus, tubulus proksimal, ansa henle, tubulus distal, dan duktus koligentes. Darah yang membawa sisa-sisa hasil metabolisme tubuh difiltrasi di dalam glomerulus kemudian di tubuli ginjal beberapa zat yang masih diperlukan tubuh mengalami sekresi bersama air membentuk urin (Purnomo, 2000).

2.1.2 Fisiologi Ginjal

Fungsi utama ginjal adalah untuk membuang sisa-sisa metabolisme segera setelah tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Untuk menjalankan fungsi utamanya tersebut, terdapat nefron sebagai unit fungsional ginjal.

Glomerulus tersusun dari suatu jaringan kapiler glomerulus yang bercabang dan beranastomosis, yang mempunyai tekanan hidrostatik tinggi (kira-kira 60 mmHg) bila dibandingkan dengan kapiler lainnya. Kapiler glomerulus dilapisi oleh sel-sel epitel, dan keseluruhan glomerulus dibungkus dalam kapsula

bowman. Cairan yang difiltrasi dari kapiler glomerulus mengalir ke dalam kapsula bowman dan kemudian masuk ke tubulus proksimal. Dari tubulus proksimal, cairan mengalir ke ansa henle yang masuk ke medula renal. Setiap lengkung terdiri atas cabang desenden dan asenden. Setelah itu cairan mengalir ke tubula distal yang terletak di dalam korteks, tubulus ini kemudian dilanjutkan dengan tubulus renalis arkuatus dan tubulus koligentes kortikal, yang menuju ke duktus koligentes kortikal. Bagian awal dari 8 sampai 10 duktus koligentes kortikal bergabung membentuk duktus koligentes tunggal yang lebih besar, yang turun ke medula dan menjadi duktus koligentes medula. Duktus koligentes bergabung membentuk duktus yang lebih besar secara progresif, yang akhirnya mengalir menuju pelvis renal melalui ujung papilla renal (Guyton, 2007).



Gambar 2.2 Dasar percabangan tubulus pada nefron (Guyton, 2007)

Faal ekskresi dan regulasi dilakukan dengan 3 proses, yaitu filtrasi plasma darah melalui glomeruli, reabsorpsi zat dari tubulus renal ke dalam darah, dan sekresi zat dari darah ke tubulus renal. Hasil akhir yang dikeluarkan dari tubuh adalah urin. Proses filtrasi dari glomeruli terjadi secara pasif. Laju filtrasi glomeruli (GFR = *Glomerular Filtration Rate*) ditentukan oleh tiga faktor yaitu keseimbangan tekanan-tekanan yang bekerja pada dinding kapiler (tekanan

hidrosatik kapiler glomeruli dan tekanan onkotik kapsula Bowman mendorong terjadinya filtrasi sedangkan tekanan onkotik kapiler glomeruli dan tekanan hidrosatik kapsul Bowman menghambatnya), kecepatan aliran darah ke ginjal, atau kecepatan aliran plasma melalui glomeruli, dan permeabilitas serta luas permukaan kapiler yang berfungsi (Guyton, 2007). GFR pada seorang pria normal berukuran tubuh sedang, kira-kira 125 mL/ menit. Sedangkan nilai GFR pada wanita 10% lebih rendah daripada pria (Ganong, 2002).

GFR dapat diukur dengan cara mengukur ekskresi dan kadar plasma suatu zat yang bebas difiltrasi oleh glomerulus serta tidak diekskresi atau direabsorpsi oleh tubulus, selain itu zat tersebut tidak bersifat racun dan tidak mengalami metabolisme dalam tubuh (Ganong, 2002). Inulin merupakan petanda eksogen yang ideal untuk pemeriksaan GFR karena inulin difiltrasi bebas oleh glomerulus tidak direabsorpsi, tidak disekresi, dan tidak terikat pada protein plasma. Klirens inulin merupakan baku emas untuk pengukuran GFR tetapi pelaksanaannya sulit (Nilsson *et al.*, 1994; Mole *et al.*, 1999; Nolte *et al.*, 1991). Tes ini jarang digunakan dalam klinik, karena melibatkan proses infus intravena dengan kecepatan yang konstan dan pengumpulan kemih pada saat-saat tertentu dengan kateter (Price dan Wilson, 1995). Beberapa uji faal ginjal yang sering diperiksa adalah pengukuran kreatinin dan ureum plasma, dan klirens kreatinin (Purnomo, 2000).

Selain itu, ginjal juga mempunyai beberapa fungsi lain yaitu, pengaturan keseimbangan air dan elektrolit, pengaturan osmolalitas cairan tubuh dan konsentrasi elektrolit, pengaturan tekanan arteri, pengaturan keseimbangan asam dan basa, sekresi, metabolisme, dan ekskresi hormon, serta glukoneogenesis (Guyton, 2007).

2.1.3 Pemeriksaan Kadar Ureum

Kadar ureum dalam serum / plasma mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Metoda penetapan adalah dengan mengukur Nitrogen, di Amerika Serikat hasil penetapan disebut sebagai nitrogen ureum dalam darah (Blood Urea Nitrogen, BUN). Dalam serum normal konsentrasi BUN adalah 8-25 mg/dl, dan kadar ureum dalam serum normal adalah 10 – 50 mg/dl. Nitrogen menyusun 28/ 60 bagian dari berat ureum, karena itu konsentrasi ureum dapat dihitung dari BUN dengan menggunakan faktor perkalian 2,14 (Widmann, Frances K, 1995)

2.2 Mawar

2.2.1 Taksonomi Bunga Mawar (*Rosa Sp.*)

Dalam sistematika tumbuhan (*taksonomi*), mawar diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub-Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonea
Ordo	: Rosanales
Famili	: Rosaceae
Genus	: Rosa
Species	: <i>Rosa damascena</i> Mill, <i>Rosa multiflora</i> Thunb (Hidayah, 2006).



Gambar 2.3 Bunga Mawar (Iyazhye, 2009)

2.2.2 Morfologi Bunga Mawar

Mawar merupakan tanaman bunga hias berupa herba dengan batang berduri. Mawar yang dikenal nama bunga ros atau "Ratu Bunga" merupakan simbol atau lambang kehidupan religi dalam peradaban manusia. Mawar berasal dari dataran Cina, Timur Tengah dan Eropa Timur. Dalam perkembangannya,

menyebar luas di daerah-daerah beriklim dingin (sub-tropis) dan panas (tropis) (Hidayah, 2006). Mawar tumbuh baik pada:

- 1) Ketinggian 560-800 m dpl, suhu udara minimum 16-18 °C dan maksimum 28–30 °C.
- 2) Ketinggian 1100 m dpl, suhu udara minimum 14-16 °C, maksimum 24–27 °C.
- 3) Ketinggian 1400 m dpl, suhu udara minimum 13,7-15,6 °C dan maksimum 19,5-22,6 °C (Sumber: Kantor deputy Menegristek bidang pendayagunaan dan Pemasarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi MIG Corp.).

Di daerah tropis seperti Indonesia, tanaman mawar dapat tumbuh dan produktif berbunga di dataran rendah sampai tinggi (pegunungan) rata-rata 1500 m dpl. Berdasarkan kebiasaan pemeliharannya, dikenal 3 kelompok mawar, yaitu:

- Mawar perdu, merupakan sosok tanaman mawar yang mengalami perlakuan pemangkasan cabang, ranting dan akar, sehingga bentuknya menyerupai semak-semak kecil (rendah).
- Mawar pohon, merupakan sosok tanaman mawar yang selalu mengalami pemangkasan selama (sepanjang) hidupnya.
- Mawar mini, merupakan tanaman mawar yang mengalami perlakuan seperti pada pembentukan bonsai, sehingga disebut bonsai mawar (Rukmana, 1995).

Di Indonesia banyak dikembangkan jenis mawar hibrida, terutama jenis dan varietas mawar yang berasal dari Belanda. Kelompok mawar yang banyak peminatnya adalah tipe hibrida dan lokal batu. Kelebihan kedua varietas ini adalah memiliki variasi bunga mawar yang cukup banyak, antara lain warna putih, merah muda, merah tua dan kuning. Mawar tipe hibrida memiliki tangkai

bunga sepanjang 80-120 cm, sedangkan tipe lokal batu antara 40-60 cm. Selain itu tingkat produktivitas mawar tersebut termasuk tinggi, berkisar antara 120-280 kuntum/m²/tahun (Rukmana, 1995).

Keunggulan varietas mawar yang banyak ditanam di daerah Batu adalah berwarna merah tua, bagian pingir petal sedikit kehitaman, memiliki petal bunga yang kompak, sedikit kaku, agak tebal, sedikit mengkilat, jumlah petal sekitar 27-40, bermahkota bunga indah, lama peragaan bunga (*fase life*) sekitar 7-8 hari, tahan rontok, tahan pengiriman jarak jauh, produksi bunga per tanaman/bulan sekitar 3-6 tangkai dan dapat ditanam tanpa naungan (Purbiati dkk., 2002).

Petani mawar khususnya di wilayah Batu banyak yang mengusahakan bunga mawar potong hasil introduksi sejak tahun 1990 terutama di daerah Gunungsari, Punten dan Pujon serta luasannya kurang lebih 30 Ha. Luas areal ini terlihat bertambah dibandingkan sebelumnya yang hanya mencapai sekitar 10 sampai 15 ha. Pertambahan areal tersebut sebagai akibat banyaknya petani sayur yang beralih komoditi untuk menanam bunga mawar potong setelah krisis *moneter* pada tahun 1999, disamping itu permintaan pasar untuk bunga mawar potong yang stabil. Luas panen bunga mawar potong tahun 2000 di Kabupaten Malang dengan luasan 1,7 Ha produksi bunga sekitar 94.149 tangkai selama musim kemarau. Sampai dengan saat ini di Jawa Timur tanaman bunga mawar potong telah berkembang di daerah Kecamatan Poncokusumo Kabupaten Malang (Purbiati dkk., 2002).

Bunga mawar dari daerah dataran rendah seperti Bangil Pasuruan memiliki mahkota kecil tapi beraroma lebih wangi, umumnya digunakan sebagai bunga tabur. Wangi bunga mawar tersebut karena adanya kandungan minyak atsiri di dalamnya. Minyak atsiri ini mengandung zat sitrat, sitronelol, geraniol, linalol,

nerol, eugenol, feniletilalkohol, farnesol, dan nonilal-dehida. Berkhasiat untuk mengobati gigitan serangga berbisa, gabag (*morbili*) dan jerawat. Pada beberapa spesies seperti *Rosa canina* dan *Rosa rugosa* menghasilkan buah *rose hips* yang sangat kaya dengan vitamin C bahkan termasuk diantara sumber vitamin C alami yang paling kaya (Republika Online, 2006).

2.3 Pigmen Antosianin

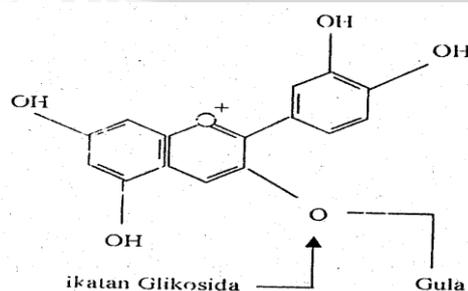
2.3.1 Struktur dan Sifat Kimia

Antosianin merupakan pigmen yang larut dalam air dan tergolong ke dalam senyawa flavonoid (Saati, 2008). Pigmen antosianin sebagian besar ditemukan di alam dalam bentuk glikosida dari polihidroksi dan polimetoksi yaitu derivat dari *2-phenyl-benzopyrylium* atau garam *flavylium*. Anggota-anggotanya dikelompokkan berdasarkan jumlah hidroksil dan methoksil pada cincin-B, pada jumlah gula yang berikatan terhadap aglikon dan posisi ikatan gula, dan jumlah asam aromatik dan alifatik yang berikatan dengan residu gula (Welch, *et al*, 2008). Menurut De Man (1997), pigmen antosianin terdapat dalam cairan sel tumbuhan, senyawa ini menjadi penyebab warna merah, biru, dan violet banyak terdapat dalam buah dan sayur. Jika bagian gula dihilangkan dengan cara hidrolisis, tersisa aglikon dan disebut antosianidin. Hal tersebut dipergunakan untuk meningkatkan fungsi pigmen pembawa komponen pewarna dan sekaligus dapat menyumbang rasa manis (pemanis). Gula yang sering ditemui adalah glukosa, ramnosa, galaktosa, fruktosa, xilosa dan arabinosa.

Banyak jenis senyawa antosianin yang ditemukan, akan tetapi hanya enam yang memegang peranan penting dalam bahan pangan yaitu pelargonidin, sianidin, delfidin, peonidin, petunidin, dan malvidin, hal ini didasarkan pada pola substitusi yang terlihat pada cincin B. Pigmen antosianin terdiri dari glikogen

(antosianidin) yang teresterifikasi oleh satu atau lebih gula (Francis, 1985; Markakis, 1982). Antosianin adalah flavonoid dengan cincin C yang tidak jenuh dan hidroksil pada posisi 3. Struktur dasarnya adalah aglikon, atau antosianidin, dengan satu atau lebih gula yang sebagian besar berikatan di C3, C5, atau C7 (Iwashina, 2000)

Antosianin dapat ditemukan hampir secara eksklusif pada tanaman tingkat tinggi, meskipun beberapa dapat ditemukan juga pada lumut dan pakis atau paku. Umumnya, jenis-jenis antosianin didapatkan pada tanaman hias, atau bunga, yang susunannya lebih kompleks daripada yang didapatkan pada buah, kecuali pada anggur yang terdiri dari berbagai jenis antosianin (Delgado, *et al*, 2000; Mazza, *et al*, 1993). Secara spesifik antosianin terdapat dalam sel epidermal dari buah, akar, dan daun pada buah tua dan masak (Eskin, 1990). Antosianin ditemukan di vakuola tanaman pada kulit permukaan buah dan sayuran, juga diketahui sebagai kulit epidermal luar, atau petal bunga. Peningkatan konsentrasi antosianin vakuola menyebabkan semakin kuatnya warna tanaman, daging, dan petal bunga. Konsentrasi vakuola juga berefek terhadap corak warna, menyebabkan perbedaan pigmentasi warna *pink* dan merah tua (Markham, *et al*, 2000). Menurut Henry (1996), antosianin ditampakkan oleh panjang gelombang dari absorpsi maksimal spektrum pada 525 nm. Masing-masing jenis antosianin memiliki absorbansi maksimal pada gelombang tertentu (Sudarmadji dkk, 1997).



Gambar 2.4 Struktur antosianin secara umum (Markakis, 1982).

Beberapa hal yang memainkan peranan penting dalam pigmen antosianin dalam menjaga stabilitas dan warna yang dihasilkan adalah struktur, pH, suhu, cahaya, oksigen, dan sejumlah faktor lain seperti *copigment*. Secara struktural, antosianin mengalami perubahan transformasi dengan perubahan pH, yaitu dengan terjadinya perubahan warna. Sebagai contoh, pada pH 3 atau kurang, pigmen antosianin memberikan warna *orange* atau merah (Wrolstad, 2004; Brouillard R, 1998). Struktur dari masing-masing antosianin juga berpengaruh terhadap warna yang dihasilkan. Ketika mengevaluasi komponen 6 antosianidin yang umum ditemukan, efek dari hidroksil dan metoksil menghasilkan warna yang dapat diurai. Salah satunya adalah, grup hidroksil pada C3 memberikan warna dari *orange* kekuningan hingga merah (Ahmed, *et al.*, 2004).

Pigmen antosianin sangat reaktif, oleh karena itu mudah terdegradasi, dan lingkungan sekitar memainkan peran penting dalam menjaga pigmentasi. cahaya dan suhu, keduanya diketahui dapat memecah struktur antosianin. Sehingga, antosianin sangat baik bila berada di lingkungan yang sejuk dan gelap, karena keberadaan cahaya matahari dan suhu yang tinggi (65°-90°C) dapat menghilangkan pigmentasi (Abdel, 2003; Connor *et al.*, 2002; Kiroa, *et al.*, 2007; Reyes dan Cisneros, 2007). Antosianin juga didegradasi oleh mekanisme oksidatif yang melibatkan enzim polifenol oksidase (PPO). Enzim ini dapat ditemukan pada *blueberry*, *strawberries*, anggur, dan ceri, hal inilah yang menyebabkan perubahan warna coklat pada jus buah. Akan tetapi, PPO tidak dapat mendegradasi antosianin sendiri, enzim tersebut memerlukan substrat lain, yaitu *caffeic acid*, asam klorogenik, atau *gallic acid* (Kader, *et al.*, 2002; Wesche dan Montgomery, 1990).

Faktor lain yang memengaruhi warna dan intensitas bunga, buah, ataupun sayuran adalah adanya *copigment*. *Copigment* adalah suatu komponen yang sebenarnya kurang berwarna, tapi ketika ditambahkan pada antosianin, dapat menyebabkan peningkatan warna (Mazza dan Brouillard, 1990).

2.3.2 Fungsi Antosianin sebagai Pewarna dan Antioksidan

Pigmen antosianin adalah pewarna alami kelompok flavonoid dimana tergolong jenis polifenol, penyebab warna merah, oranye, ungu dan biru, banyak terdapat pada bunga (Lewis *et al.*, 1997) dan buah-buahan (seperti bunga mawar, pacar air, kembang sepatu, krisan, pelargonium, aster cina, dan buah apel, chery, anggur, strawberi).

Radikal bebas yaitu suatu molekul oksigen dengan atom yang pada orbit terluarnya memiliki elektron yang tidak berpasangan. Karena tidak berpasangan tersebut maka molekul tersebut menjadi tidak stabil. Senyawa bioaktif seperti pigmen flavonoid, atau antosianin merupakan suatu molekul yang bersifat sebagai antioksidan, yaitu merupakan zat yang anti terhadap zat lain yang bekerja sebagai oksidan.

Kurangnya elektron natural pada antosianin membuat komponen ini reaktif terhadap radikal bebas. Sifat sebagai antioksidan ini berasal dari struktur kimia antosianin, terutama dari separuh hidroksil dari cincin C yang membuat kelasi pada ion metal seperti Fe atau Cu, dimana ion-ion tersebut merupakan katalis peroksidasi lipid yang bersifat merusak. Aktivitas sebagai antioksidan ini juga ditingkatkan oleh asilasi oleh residu gula dengan asam aromatik. Antosianin merupakan antioksidan yang poten (Khkonen and Heinonen, 2003) karena kemampuannya yang secara cepat untuk mereduksi spesies oksigen dan

merubahnya menjadi radikal *aryloxy* yang lebih stabil. Terlebih lagi, antosianin mampu untuk mengelasi ion metal transisi yang potensial terhadap perkembangan stress oksidatif (Moran *et al.* 1997). Pada kenyataannya, penelitian menunjukkan bahwa antosianin dapat memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi daripada vitamin E, asam askorbat, dan beta karoten (Galvano, *et al.*, 2004; Kowalczyk, *et al.*, 2003).

Sifat mudah larut terhadap air menjadikan pigmen antosianin sebagai senyawa kimia yang banyak digunakan untuk dikonsumsi karena mudah diserap oleh tubuh. Hasil penelitian lainnya, menunjukkan bahwa pigmen antosianin bersifat sebagai antioksidan dan berpotensi mengurangi resiko penyakit jantung, kanker, hiperlipidemia dan penyakit kronis lainnya seperti penyakit diabetes dan stroke (Garz'on *et al.*, 2009).

Penelitian tentang *chemopreventive* terhadap antosianin menunjukkan bahwa dalam bentuk aglikon, antosianin memiliki keterbatasan dalam aktivitas antioksidan. Namun, faktanya adalah antosianin tidak kekurangan aktivitas antioksidannya, hanya berada pada level yang berbeda (Hou *et al.*, 2004).

2.3.3 Kandungan Masing-Masing Pigmen Antosianin Dalam Bunga Mawar

Penelitian terhadap kandungan antosianin pada beberapa bunga telah dilakukan untuk mengetahui jenis pigmen, kualitas pigmen meliputi nilai pH, absorbansi maksimal, sumbangan intensitas warna (kemerahan atau kekuningan), kadar dan rendemen pigmen, serta pada peluang penggunaannya pada industry pangan maupun non-pangan (kosmetik, tekstil, kerajinan, dan lain-lain) (Saati, 2008).

Tabel 2.1 Karakter masing-masing pigmen bunga mawar, kana dan pacar air (Saati, 2011)

No	Karakter pigmen	Bunga mawar	Bunga kana	Bunga pacar air
1	Puncak absorbansi (λ)	510 – 525 nm	480 – 524 nm	498 - 514
2	Jenis antosianidin	Sianidin dan Pelargonidin glikosida	Pelargonidin glikosida	Pelargonidin glikosida
3	Kadar gula total	10,1%	3,2%	0,75%
4	Nilai Rf	0,205	0,293	0,23
5	Nilai pH	1,46 – 1,50	2,71 – 3,30	1,03 – 1,56
6	Kadar antosianin	19,43 mg/100 ml/35 gr kelopak bunga	4,2 – 9,9 mg/100 ml/35 gr kelopak bunga	4,3 – 5,4 mg/100 ml/35 gr kelopak bunga
7	Rendemen pigmen	10,80 mg/ 100 ml	6,2 – 17, 2 mg/ 100 ml (%)	17,07 – 25,43 mg/ 100 ml (%)
8	Kesesuaian produk	Makanan, minuman	Makanan, minuman	Kosmetik, kerajinan

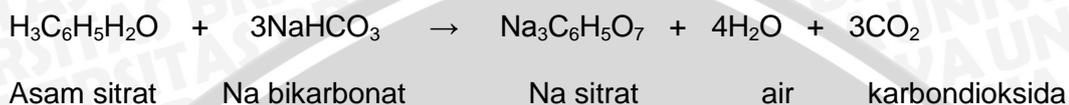
2.4 Tablet *Effervescent*

2.4.1 Definisi Tablet *Effervescent*

Tablet adalah sediaan obat takaran tunggal. Sedangkan tablet *effervescent* yaitu tablet yang dimaksudkan untuk menghasilkan larutan secara cepat dengan menghasilkan CO₂ secara serentak. Tablet khususnya dibuat dengan cara pengempaan bahan-bahan aktif dengan campuran asam-asam organik, seperti asam sitrat dengan sodium bikarbonat (Mustofa, 2008).

Reaksi yang terjadi pada pelarutan *effervescent* adalah reaksi antara senyawa karbonat untuk menghasilkan gas karbondioksida yang memberi efek *sparkle* atau rasa seperti pada air soda. Reaksi ini dikehendaki terjadi secara spontan ketika *effervescent* dilarutkan dalam air. Ansel (1989) menambahkan, larutan dengan karbonat yang dihasilkan menutupi rasa garam atau rasa lain

yang tidak diinginkan dari zat obat. Formula garam *effervescent* resmi yang ada unsur pembentuk *effervescent* terdiri dari 53% sodium bikarbonat, 28% asam tartrat dan 19% asam sitrat. Reaksi antara asam sitrat dengan sodium bikarbonat pada produk *effervescent* dapat dilihat pada Gambar.



Gambar 2.5 Reaksi Antara Asam Sitrat dengan Sodium Bikarbonat (Ansel, 1989)

Effervescent yang baik menurut penelitian Mustofa (2008), adalah *effervescent* dengan pH rendah (kondisi asam), kelarutan tinggi, reabsorpsi air rendah, kadar air rendah, kenampakan tablet *effervescent*, kenampakan minuman, aroma, rasa, yang sesuai oleh panelis.

Karakteristik dari serbuk *effervescent* yang harus dipenuhi adalah pada saat serbuk dimasukkan air terjadi reaksi kimia antara sumber asam dan sumber karbonat yang menghasilkan garam natrium dan asam kemudian menghasilkan gas dalam bentuk karbondioksida (CO₂), reaksi tersebut berjalan cukup cepat, menghasilkan larutan yang jernih tanpa endapan dan menghasilkan rasa yang segar serta mampu memperbaiki rasa dari bahan dasar. Pelepasan gas CO₂ memudahkan proses pelarutan tanpa melibatkan pengadukan secara manual sehingga konsentrasi sumber karbonat merupakan faktor penting pada tingkat kelarutan suatu formula *effervescent*. Kerugian tablet *effervescent* adalah kesukaran untuk menghasilkan produk yang stabil secara kimia.

Sediaan *effervescent* mempunyai sifat tidak stabil terhadap kelembaban udara. Bahkan selama reaksi berlangsung, air yang dibebaskan dari bikarbonat menyebabkan autokatalisis dari reaksi. Hal ini terutama dipengaruhi oleh unsur-unsur pembentuk *effervescent* yang terdiri dari sodium bikarbonat dan asam organik seperti asam sitrat sehingga menghasilkan garam natrium, karbondioksida serta air (Ansel, 1989).

2.4.2 Perbandingan Nilai/ Daya Antioksidan Pada Berbagai Sediaan Ekstrak Mawar Merah dengan Uji DPPH

Tabel 2.2 Perbandingan nilai/ daya antioksidan pada berbagai sediaan ekstrak mawar merah dengan uji DPPH (Saati *et al*, 2011)

Produk pigmen	Daya antioksidan (%)	Notasi	Penurunan daya antioksidan (%)
Pigmen pekat	79,07	C	
Bubuk pigmen	28,6	B	63,83
Tablet effervescent	17,2	A	78,25

Berbagai metode pengujian aktivitas antioksidan telah digunakan untuk meneliti dan membandingkan aktivitas antioksidan dalam makanan. Penggunaan DPPH (*2,2-Diphrnyl-2-picrylhydrazyl*) sebagai metoda pengukuran *radical scavenging* telah dilakukan pada berbagai penelitian (Marxen *et al*, 2007). DPPH merupakan radikal bebas yang stabil pada larutan methanol. Radikal DPPH memiliki absorbansi maksimal kira-kira pada 520 nm (Molyneux, 2004). Aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH dapat dilakukan dengan cepat, mudah, sederhana, dan merupakan metode yang sangat sesuai karena tidak tergantung polaritas sampel untuk men-*screening*-banyak sampel untuk aktivitas *scavenging* radikal lainnya (Koleva *et al*. 2001). Aktivitas antioksidatif juga dapat diuji

dengan cara menguji stabilitas lipida (Garcia-Messa *et al.*, 1993 dalam Haerawati, 2004).

Radikal *2,2-Diphrnyl-2-picrylhydrazyl* (DPPH) adalah radikal bebas stabil yang menerima sebuah elektron atau hidrogen untuk diubah menjadi molekul diamagnetik. DPPH banyak digunakan pada sistem penelitian aktivitas penangkapan radikal pada senyawa alami tumbuhan. Aktivitas antiradikal ditandai dengan perubahan warna larutan dari ungu menjadi kuning bening dengan penurunan absorbansi pada panjang gelombang 517 nm (Soares *et al.*, 1997).

Uji daya antioksidan menunjukkan bahwa ekstrak pigmen bunga mawar merah mempunyai nilai tertinggi yaitu 79,07%, sedangkan makin panjang tahapan pengolahannya maka akan menurun daya antioksidannya, seperti setelah menjadi bubuk pigmen turun 63,83% menjadi 28,6 (%) dan makin menurun lagi (78,25%) setelah menjadi *tablet efferevescent* menjadi hanya 17,2 (%) daya antioksidannya. Hal ini dengan sifat antosianin yang dikandung bunga mawar merah. Proses pengolahan yang melibatkan aspek/ faktor suhu (pemanasan) saat ekstraksi, penguapan (*rotary evaporator vacuum*) maupun pada saat dimasukkan kedalam oven guna penguapan dan pengeringan, juga saat berinteraksi dengan komponen bahan kimia yang lain seperti gula (sebagai filler), Na bikarbonat dalam pembuatan bubuk pigmen maupun *tablet effervescent*, pigmen hasil ekstraksi mahkota bunga mawar merah (varietas Lokal Batu atau Hibrid Belanda) mengalami degradasi (Saati *et al.*, 2011).

2.5 Radikal bebas

Radikal bebas merupakan molekul yang dihasilkan dari proses metabolisme aerob dalam tubuh, dan molekul ini secara normal dihasilkan dari metabolisme tubuh. Radikal bebas memiliki satu elektron yang tidak berpasangan pada orbital luarnya, sehingga molekul ini sangat reaktif dan dapat mengoksidasi biomolekul dalam tubuh (pincemail, 1995; Subandi, 1999; Suryohudoyo, 1997).

Secara umum radikal bebas dibagi menjadi

1. Radikal bebas endogen

Radikal bebas endogen diantaranya adalah: superoksid ($O_2^{\cdot-}$), radikal hidroksil (OH^{\cdot}), radikal nitrat oksida (NO^{\cdot}) dan radikal lipid peroksid (LOO^{\cdot}). Radikal bebas endogen ini dihasilkan oleh sejumlah reaksi seluler yang dikatalisis oleh besi dan reaksi enzimatik seperti lipooksigenase, peroksidase, NADPH oksidase dan santin oksidase (Tuminah, 2000).

Secara normal radikal bebas diproduksi di dalam tubuh melalui proses enzimatik maupun nonenzimatik seperti elektron transport di mitokondria, reaksi hidrolisasi pada endoplasmik retikulum, autooksidasi katekolamine yang semuanya merupakan proses biokimia yang penting untuk kelangsungan proses fisiologis tubuh (Sauriasari, 2006).

2. Radikal bebas eksogen

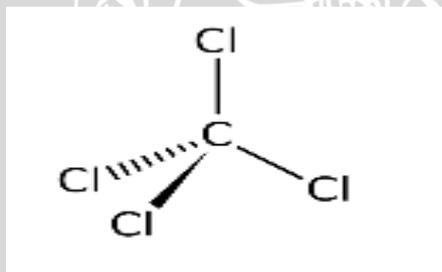
Radikal bebas eksogen diantaranya adalah berasal dari asap rokok, polutan lingkungan, radiasi, obat-obatan tertentu, pestisida, larutan industri dan ozon (Tuminah, 2000).

2.6 CCl₄

2.6.1 Definisi

Karbon tetraklorida adalah senyawa kimia organik volatil, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, khususnya pada hati dan ginjal (Ogeturk *et al*, 2004). Karbon tetraklorida (CCl₄) adalah zat cair yang sangat mudah menguap. Sebagian besar CCl₄ ditemukan di alam dalam bentuk gas. Sifat karbon tetraklorida (CCl₄) tidak mudah terbakar, memiliki bau yang manis dan sebagian besar dapat tercium oleh manusia di udara bila konsentrasi karbon tetraklorida mencapai 10 ppm (ECO-USA, 2006).

Winaya dan Suarsana (2005) menyatakan bahwa karbon tetraklorida adalah produk hasil karbon disulfida atau reaksi dari disulfida dengan sulfur monoklorida. Karbon tetraklorida adalah zat volatil yang tidak berwarna, terasa panas, berbau seperti kloroform. Karbon tetraklorida tidak dapat larut dalam air, namun dapat larut dalam alkohol, kloroform, ether dan minyak volatil.



Gambar 2.6 Struktur molekul CCl₄

2.6.2 Efek CCl₄ terhadap organ tubuh

Karbon tetraklorida adalah salah satu senyawa nefrotoksik yang dapat menyebabkan Nekrosis Tubuler Akut (NTA). Radikal bebas *trichloromethyl* (CCl₃) yang dihasilkannya dapat mengakibatkan kerusakan pada tubulus proksimal ginjal. Kerusakan ini tidak disertai dengan kerusakan membran basalis sehingga memungkinkan untuk terjadinya regenerasi sel epitelnya. Oleh karena itu NTA yang disebabkan karena karbon tetraklorida ini bersifat reversible (Kumar *et al*, 1997) .

CCl₄ sebagai pelarut lipid memudahkan senyawa tersebut dapat menyeberangi membran sel dan terdistribusi ke semua organ. Sifat toksik CCl₄ telah terbukti dari beberapa penelitian, bahwa dosis yang kecil sekalipun dapat menimbulkan efek pada berbagai organ tubuh termasuk susunan saraf pusat, hati, ginjal dan peredaran darah. Efek toksik CCl₄ yang paling terlihat adalah pada hati (toksisitas CCl₄ melebihi daripada kloroform) walaupun keduanya sama-sama merusak organ-organ lain. Kerusakan hati akibat terpapar CCl₄ tergantung pada dosis yang diberikan. Absorpsi CCl₄ selain berlangsung melalui saluran nafas juga dapat melalui seluruh permukaan tubuh termasuk kulit. Pada prinsipnya kerusakan sel hati akibat pemberian CCl₄ disebabkan oleh pembentukan radikal bebas, peroksidasi lemak dan penurunan aktivitas enzim-enzim antioksidan. Manifestasi kerusakan hati secara histologis terlihat berupa infiltrasi lemak, nekrosis sentrolobuler, dan akhinya sirosis. (Gene DL, *et al*, 1999).

Sesuai dengan penelitian Ruqiah *dkk* (2007) diperoleh hasil bahwa pemberian CCl₄ 0,1 ml/kg BB dan 1 ml/kg BB mengakibatkan peningkatan kadar

urea. Peningkatan urea ini mungkin berkaitan dengan terjadinya kerusakan sel hati yang disebabkan oleh CCl_4 . Peningkatan urea setelah pemberian 10 ml CCl_4/kg BB juga berkaitan dengan bertambah luas dan beratnya kerusakan hati sehingga kemampuan hati dalam mensintesis kreatin terganggu.

2.6.3 Reaksi CCl_4 di tubuh sebagai Radikal Bebas

Karbon tetraklorida (CCl_4) merupakan xenobiotik yang lazim digunakan untuk menginduksi peroksidasi lipid dan keracunan. Dalam endoplasmik retikulum hati CCl_4 dimetabolisme oleh sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) menjadi radikal bebas triklorometil (CCl_3^\cdot) (Jeon *et al*, 2003). Triklorometil dengan oksigen akan membentuk radikal triklorometilperoksi yang dapat menyerang lipid membran endoplasmik retikulum dengan kecepatan yang melebihi radikal bebas triklorometil. Selanjutnya triklorometilperoksi menyebabkan peroksidasi lipid sehingga mengganggu homeostasis Ca^{2+} , dan akhirnya menyebabkan kematian sel (Shanmugasundaram P, *et al*, 2006).

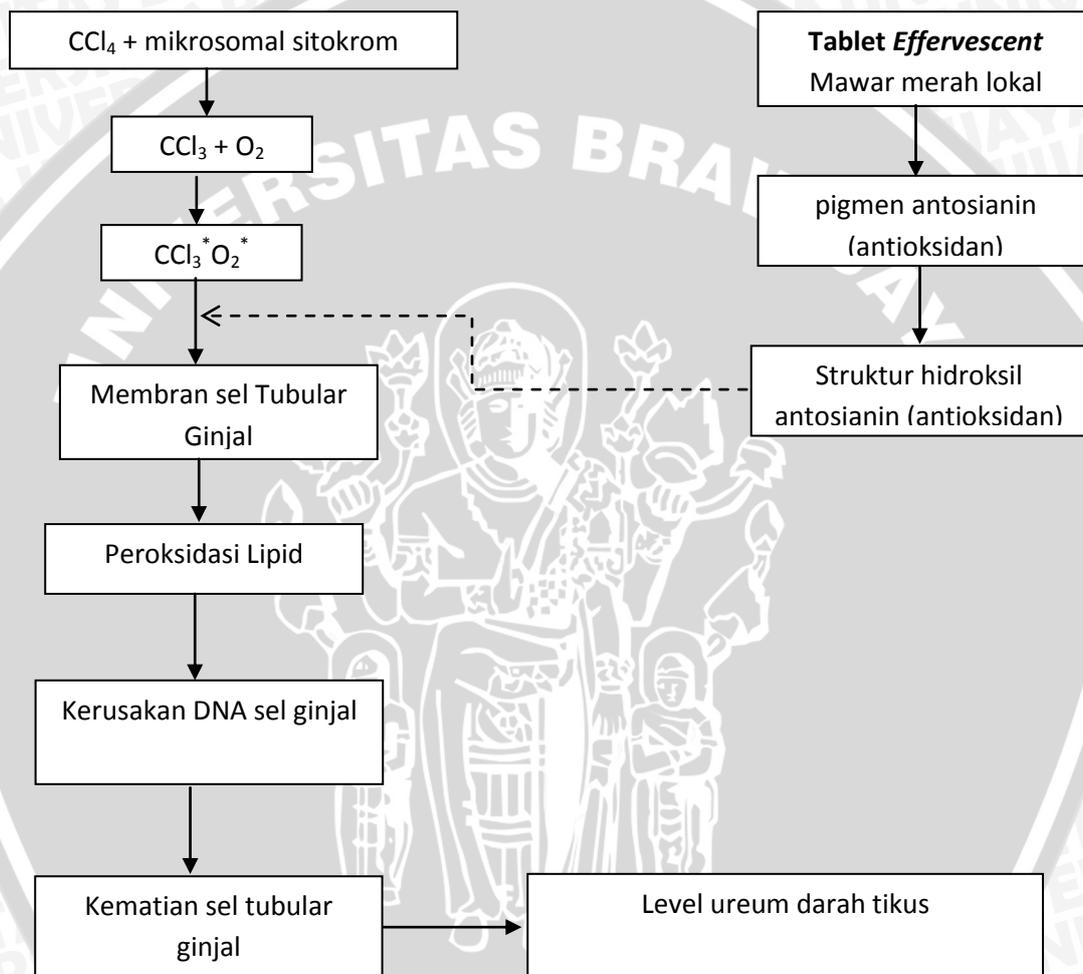
Penyusun utama membran sel adalah lipid, protein, dan karbohidrat. Lipid yang menyusun membran adalah fosfolipid. Fosfolipid merupakan molekul yang bersifat amfipatik, artinya memiliki daerah hidrofilik dan hidrofobik. Keberadaan dua lapis fosfolipid mengakibatkan membran memiliki permeabilitas selektif, tetapi protein juga ikut menentukan sebagian besar fungsi spesifik membran. Membran plasma dan membran organel memiliki ragam protein yang spesifik. Molekul lipid dan molekul protein pada membran tidak terikat secara kovalen, melainkan melalui interaksi nonkovalen yang kooperatif (Delgado JN, *et al*. 1991; Campbell NA, *et al*. 2002). Asam lemak penyusun membran sel khususnya asam

lemak rantai panjang tak jenuh (PUFAs) amat rentan terhadap radikal bebas (Svingen BA, *et al.* 1979). Menurut Jeon *et al.* jumlah PUFAs dalam fosfolipid membran endoplasmik retikulum akan berkurang sebanding dengan jumlah CCl_4 yang diinduksikan.



BAB III
METODE PENULISAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan:

Pengaruh CCl_4 : —————→

Pengaruh antosianin : - - - - -→



3.2 Deskripsi Kerangka Konsep

Karbon tetraklorida (CCl_4) merupakan xenobiotik yang lazim digunakan untuk menginduksi peroksidasi lipid dan keracunan (Shanmugasundaram P, *et al.*, 2006). CCl_4 setelah melalui sistem sitokrom p-450 menjadi metabolit reaktifnya, CCl_3^\cdot , Cl^\cdot , $\text{Cl}_3\text{COO}^\cdot$ Radikal triklorometil tersebut yang secara kovalen mengikat protein dan lipid tak jenuh yang merupakan bahan dasar membran sel. Hal itu menyebabkan peroksidasi lipid sehingga menyebabkan kematian sel. Sehingga lama-kelamaan sel tubular ginjal akan mengalami nekrosis. Dan akhirnya terjadi peningkatan kreatinin, protein, dan urobilinogen urin (Khan *et al.*, 2009). Kurangnya elektron natural pada antosianin membuat komponen ini reaktif terhadap radikal bebas. Sifat sebagai antioksidan ini berasal dari struktur kimia antosianin, terutama dari separuh hidroksil dari cincin C yang membuat kelasi pada ion metal seperti Fe atau Cu, dimana ion-ion tersebut merupakan katalis peroksidasi lipid yang bersifat merusak. Pengaruh senyawa antosianin dalam tablet *effervescent* ekstrak mawar merah (*Rosa damascena* Mill.) mencegah dan memperlambat terjadinya oksidasi lipid. Sehingga terlindungilah protein dan lipid tak jenuh dari pengikatan secara kovalen oleh radikal triklorometil tersebut (Francis, 1982). Dan akhirnya proses kematian sel dan penurunan fungsi ginjal dapat dihindarkan. Sehingga kadar kreatinin dan ureum menurun.

3.3 Hipotesis Penelitian

Tablet *effervescent* ekstrak mawar merah (*Rosa damascena* Mill.) memiliki pengaruh untuk menurunkan kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4).

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental in vivo pada hewan coba tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan *post test only control group design*, yaitu dengan membandingkan hasil yang didapat setelah perlakuan dengan menggunakan kontrol positif dan negatif.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian**4.2.1 Waktu**

Penelitian dilaksanakan pada bulan April sampai Mei 2012.

4.2.2 Tempat

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi FK-UB dan Laboratorium Kimia FKIP-UMM.

4.3 Sampel dan Pengulangan

Sampel yang digunakan untuk penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar yang sehat berumur 6-8 minggu. Perhitungan besarnya pengulangan pemeriksaan pada sampel adalah mengikuti rumus sebagai berikut (Anshory, M., 2008).

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

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

$$r-1 \geq 15:4$$

$$r \geq 3.75+1$$

$$r \geq 4,75$$

Bila t : jumlah perlakuan, r : jumlah ulangan, maka penelitian ini jumlah pengulangan yang favorable adalah 4,75, sehingga jumlah sampel hewan coba yang digunakan untuk tiap kelompok perlakuan sebanyak 5 ekor tikus. Untuk keperluan analisis dalam penelitian ini 25 ekor tikus yang dibagi dalam 5 taraf perlakuan. Untuk masing-masing perlakuan ditambah 1 ekor tikus sebagai cadangan makan dibutuhkan sebanyak 30 ekor tikus.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel bebas

- Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis tablet *effervescent* dari pigmen bunga mawar yaitu 1,22 mg, 2,43 mg, dan 4,86 mg.

4.4.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar ureum darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

4.4.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah dosis CCl_4 , kandang tikus, makanan, dan minuman tikus.

4.5 Definisi Operasional

- Dosis tablet *effervecent* pigmen mawar (*Rosa damascena* Mill.) yang dimaksud dalam penelitian ini adalah dosis yang akan diberikan sebagai perlakuan yaitu 1,22 mg, 2,43 mg, dan 4,86 mg.
- Bunga mawar yang digunakan dalam penelitian ini adalah mawar merah lokal Batu.
- Induksi CCl_4 yang dimaksud dalam penelitian ini adalah pemberian CCl_4 sebagai perlakuan yaitu dosis 0,18 ml/136 gBB/3hari pada 4 kelompok, selain tikus kontrol.

- Kadar ureum adalah jumlah zat sisa metabolisme yang terdapat dalam serum darah yang didapatkan dari hasil analisa dengan metode spektrofotometri.

4.6 Dasar Penentuan Dosis

4.6.1 Dosis Tablet *Effervecent* Pigmen Mawar (*Rosa damascena* Mill.)

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Lin-Hua Wu *et al* (2010), didapatkan bahwa pada penggunaan dosis ekstrak antosianin dari *blueberry* sebesar 10, 20 dan 40mg/kgBB mampu memberikan efek perlindungan tikus yang diinduksi *inflammatory bowel disease*. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa pada dosis 40 mg/kgBB ekstrak antosianin memberikan perlindungan terhadap induksi *inflammatory bowel disease*. Penelitian lain menjelaskan bahwa mawar merah sebanyak 35 g menghasilkan 19,43 mg pigmen antosianin (Sa'ati, 2007). Bila rata-rata berat tikus 136 g maka batas aman pemberian antosianin pada tikus adalah sebagai berikut:

$$10 \text{ mg/kg BB} \cdot 136 \text{ g} = X \text{ mg}/136 \text{ gBB} \cdot 1000 \text{ g}$$

$$X = 1,36 \text{ mg}/136 \text{ gBB}$$

$$40 \text{ mg/kg BB} \cdot 136 \text{ g} = X \text{ mg}/136 \text{ gBB} \cdot 1000 \text{ g}$$

$$X = 5,44 \text{ mg}/136 \text{ gBB}$$

Dari perhitungan di atas, maka batas aman penggunaan pigmen antosianin pada tikus adalah 1,36-5,44 mg/136 gBB/ hari. Tablet *effervecent* pigmen mawar (*Rosa damascena* Mill.) dibuat dari 100 ml pelarut, 35 gr mawar, dan bahan tambahan pangan lain. Setelah diolah sedemikian rupa menghasilkan 4 tablet dan berat total 5 gr/tablet (Azmi, 2010).

Berdasarkan pertimbangan tersebut dosis yang dipilih adalah dosis I 1,22 mg, dosis II 2,43 mg, dan dosis III 4,86 mg. Penelitian sebelumnya tingkatan

dosis yang ada belum menimbulkan efek toksik dan kematian bagi tikus, sehingga membuka peluang untuk peningkatan dosisnya karena sensitivitas tikus sangat rendah disbanding dengan sensitivitas manusia, maka kebutuhan dosis tikus yang terlalu sedikit dapat dikalikan 10 kali (Ganiswara,1995), juga bentuk sediaan yang berupa tablet dengan kandungan antosianin sebesar 4,85 mg, maka dosis yang digunakan ialah :

1. Dosis I \rightarrow 1,22 mg/136 gBB. Mengingat berat total tablet sebesar 5 g/tablet dengan kandungan pigmen antosianin sebesar 4,85 mg/ tablet. Maka dosis I menggunakan 1/4 tablet atau 1,25 mg.
2. Dosis II \rightarrow 2,43 mg/136 gBB. Mengingat berat total tablet sebesar 5 g/tablet dengan kandungan pigmen antosianin sebesar 4,85 mg/ tablet. Maka dosis II menggunakan 1/2 tablet atau 2,5 mg.
3. Dosis III \rightarrow 4,86 mg/136 gBB. Mengingat berat total tablet sebesar 5 g/tablet dengan kandungan pigmen antosianin sebesar 4,85 mg/ tablet. Maka dosis III menggunakan 1 tablet atau 5mg.

4.6.2 Dosis Tosik CCl_4

Dalam literatur disebutkan bahwa dosis toksik CCl_4 konsentrasi 50 % pada binatang percobaan adalah 1,3 ml/kg/3hari (Yamamoto *et. al.*,1996). Pada penelitian ini rata-rata berat tikus adalah 136 g. Sehingga dosis toksik tiap ekor adalah:

$$1,3 \text{ ml} \cdot 136 \text{ g} = X \text{ ml} \cdot 1000\text{gr}$$

$$X = 0,18 \text{ ml}$$

Sehingga dalam penelitian ini dosis toksik yang dibutuhkan adalah 0,18 ml/ekor/3hari. Karena sifat CCl_4 yang tidak larut dalam air maka perlu diencerkan dengan minyak jagung dengan perbandingan 1:1 (Yamamoto *et. al.*,1996.).

4.7 Bahan dan Alat Penelitian

4.7.1 Alat

1. Alat perawatan tikus: bak plastik berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm dengan tutup kandang terbuat dari kawat. Lalu alat sonde, botol air, sekam, dan penimbangan berat badan dengan neraca Sartorius.
2. Alat pembuatan tablet *effervescent*: kotak plastik beserta tutup, kain saring, kertas whatman no 41, gelas ukur, sarung tangan karet, timbangan, blender kering, loyang, pengering vakum, ayakan 60 mesh, *press hydrolic*, cetakan tablet (terdiri : landasan dari baja berlapis *chrom stainlees steel* (ukuran panjang = 9cm, lebar = 7cm), cincin/ ring dari *logam stainlees steel* (ukuran diameter dalam = 2,7cm, tinggi = :2cm), dan penumbuk dari baja berlapis *chrom stainlees steel* dengan (ukuran panjang = 10cm, diameter luar = 2,6cm).
3. Alat pembuatan dan pemberian larutan CCl_4 : pipet, beaker glass, spatula.
4. Alat bedah tikus : spet, kapas, tabung reaksi, pinset, scaple, gunting.
5. Alat untuk pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum: kuvet, timbangan analitik, sentrifuge, mikropipet, toples, dan tabung endrav.

4.7.2 Bahan

1. Bahan perawatan tikus: air, sekam, pakan tikus, tablet *effervescent* pigmen mawar merah lokal (*Rosa damascena* Mill.).
2. Bahan pembuatan tablet *effervescent*: bunga mawar dengan varietas lokal Batu dan varietas hibrida Belanda segar. Bahan teknis antara lain kitosan, alginat, asam tartrat, aquades, maltodekstrin, asam sitrat, sodium bikarbonat dan sukrosa.

3. Bahan pembuatan dan pemberian larutan CCl_4 : CCl_4 , minyak jagung, spet, kapas, alkohol.
4. Bahan bedah tikus : alkohol, kapas, ether.
5. Reagen pemeriksaan Kreatinin:
 - a. Natrium Hidroxyde: 0,20 mol/L (Reagen 1)
 - b. Asam pikrat: 25 mmol/L (Reagen 2)

4.8 Prosedur Penelitian

4.8.1 Pengelolaan dan Pemeliharaan Tikus putih

1. Menimbang berat badan tikus,.
2. Memasukkan tikus ke dalam kandang yang dibuat dari bak plastik dengan penutup kawat ram yang dibingkai dengan kayu dan mengadaptasian tikus putih jantan selama 1 minggu.
3. Memberi alas pada kandang berupa sekam dengan ketebalan secukupnya dan melakukan penggantian sekam setiap 3 hari sekali.
4. Memberi minum dengan aquades setiap hari yang ditempatkan pada botol minum ukuran 100 ml dan terdapat pipa dengan bola katup tempat keluarnya air minum. Tempat ini diletakkan di atas kawat penutup kandang.
5. Memberi pakan yang berupa BR1 sebanyak 10% dari berat badan tikus untuk setiap harinya.
6. Mengelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok. Lalu memberi tanda pada ekor menggunakan spidol. Juga memberi label pada kandang tikus sesuai perlakuan yaitu label kontrol, CCl_4 , Dosis I, Dosis II, dan Dosis III.
7. Memberikan tablet *effervescent* pigmen mawar merah dan CCl_4 secara sonde sesuai dengan perlakuan selama 14 hari.

4.8.2 Pembuatan Ekstrak dan Bubuk dari Pigmen Mawar

Proses pembuatan bubuk pigmen mawar adalah sebagai berikut:

1. Bahan utama yakni mahkota bunga mawar merah disiapkan terlebih dahulu, dipilih dua varietas bunga mawar yang banyak tersedia di masyarakat khususnya daerah Batu Malang yaitu lokal dan hibrida Belanda
2. Selanjutnya mahkota bunga ditimbang sebanyak 35 g, dan dimasukkan ke dalam blender dan ditambahkan pelarut yaitu aquades 95 ml, dan asam sitrat 5 gram, setelah itu dihancurkan
3. Hancuran disimpan dalam lemari pendingin selama 30 menit pada suhu 10°C-12° C supaya pigmen antosianin yang terekstrak lebih maksimal
4. Dipisahkan filtrat dan ampas mawar dengan penyaringan menggunakan kain saring dan pemerasan. Disaring menggunakan penyaringan vakum (kertas Whatman 41) dan ditambahkan 1-2% petroleum eter untuk dipisahkan senyawa non antosianin
5. Ditambahkan bahan *filler* maltodekstrin sebanyak 40%
6. Dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C, kurang lebih selama 12 jam
7. Setelah dikeringkan kemudian dihancurkan dengan menggunakan blender
8. Kemudian diayak dengan menggunakan 60 mesh.

4.8.3 Pembuatan Tablet *Effervescent* Mawar

Bubuk pigmen mawar yang telah diperoleh dibuat menjadi tablet *effervescent* dengan cara sebagai berikut:

1. Dilakukan pencampuran 100 g bubuk ekstrak mawar kering dengan 15 gram (15%) asam sitrat, 30 gram (30%) sodium bikarbonat dan

- kopigmentasi (kitosan, alginat dan asam tartrat) sebesar 5 gram (5%), dengan menggunakan blender agar dihasilkan granula inti yang homogen
2. Setelah didapatkan granula inti, kemudian dilakukan pencampuran kedua yaitu pencampuran masing-masing granula inti dengan gula sebesar 70 gr (70%)
 3. Selanjutnya dilakukan proses pengayakan dengan ukuran 60 mesh untuk menghasilkan ukuran yang sama
 4. Kemudian dilakukan pengepresan menjadi bentuk tablet dengan tebal \pm 0,8 cm, diameter \pm 2,7 cm, dan bobot \pm 5 gram
 5. Tablet *effervescent* mawar dikemas dengan pengemas Aluminium foil.

4.8.4 Pemberian Tablet *Effervescent* Pigmen Mawar Merah

1. Mengambil tablet *effervescent* sesuai dengan perlakuan menggunakan sonde.
2. Memegang tikus dengan tangan kiri dengan menggunakan kain pelindung.
3. Memegang sonde dengan tangan kanan kemudian memasukkan sonde ke mulut tikus dengan hati-hati.
4. Menekan sonde sehingga keluar cairan ke dalam mulut tikus lalu menarik sonde dari mulut tikus perlahan-lahan.

4.8.5 Pembuatan dan Pemberian Larutan CCl_4

1. Mengambil CCl_4 dengan pipet ukur sebanyak 5ml/hari
2. Melarutkan CCl_4 dengan minyak jagung senyak 1:1 di dalam beaker glass, yaitu untuk CCl_4 sebanyak 5 ml dan minyak jagung 5ml dengan konsentrasi 50 %, kemudian menagduk hingga tercampur rata.
3. Mengambil larutan CCl_4 dengan dosis 0,18 ml/136 gBB/3 hari.

4. Penyuntikan dilakukan secara subkutan menggunakan spet.

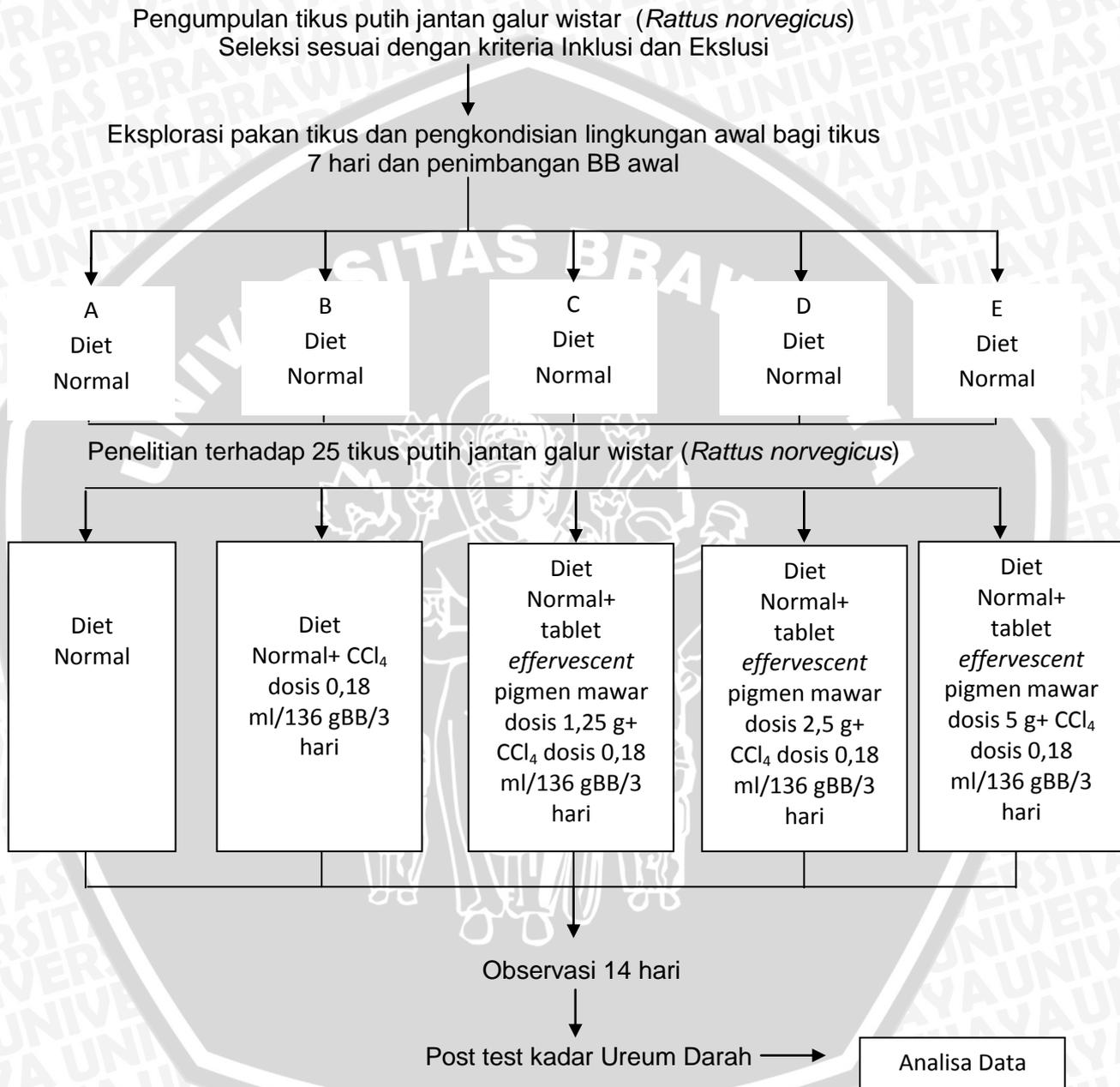
4.8.6 Pengambilan Serum Darah Tikus

1. Membius tikus dengan ether.
2. Membedah dan mengambil darahnya di jantung dengan menggunakan jarum suntik ukuran 3ml.
3. Darah diambil 1ml lalu dimasukkan dalam tabung endpad dan ditimbang hingga bobot darah yang dimasukkan dalam sentrifuge seragam kemudian disentrifuge dengan kecepatan 6.000 rpm selama 10 menit.

4.8.7 Perhitungan Kadar Ureum Darah

1. Mengambil serum dengan pipet 50 μ l dan menambahkan NaCl 0,9% 1 ml.
2. Reagen 1 500 μ l sebanyak 2 kali dan didiamkan 1 menit.
3. Reagen 2 125 μ l dibiarkan 5 menit.
4. Menguji absorbansinya pada spektrofotometer dengan panjang gelombang 365 nm dan aquades sebagai titik 0.
5. Nilai yang ada pada spektrofotometer dikalikan dengan nilai F yaitu 397,1 dengan rumus perhitungan :
Aktifitas enzim = Absorbansi sample X F

4.8.8 Alur Kerangka Kerja Penelitian



4.9 Prosedur Pengumpulan dan Analisis Data

4.9.1 Pengumpulan Data

Pengumpulan data pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Diberikan sonde tablet *effervescent* pigmen mawar merah (*Rosa damascena* Mill.) dengan dosis berbeda-beda tiap kelompoknya yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4) yang keseluruhannya selama 14 hari.
- b. Setelah perlakuan selesai selama 14 hari, kemudian dibedah, dan diambil darahnya melalui jantung dengan menggunakan spet.

4.9.2 Analisis Data

Untuk mengetahui perbedaan rata-rata kadar Ureum antara kelompok kontrol dengan perlakuan digunakan uji statistik Oneway Anova. Jika ada perbedaan dilanjutkan dengan uji Post Tukey HSD untuk mengetahui pasangan data yang berbeda (untuk melihat perbedaan dari tiap kelompok). Penelitian ini bermakna bila nilai $p < 0.05$ dan hipotesis yang menyatakan bahwa tablet *effervescent* pigmen mawar (*Rosa damascena* Mill.) peroral mampu menurunkan kadar kreatinin darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4). Namun, apabila $p > 0.05$ berarti hipotesis tersebut ditolak.

BAB V

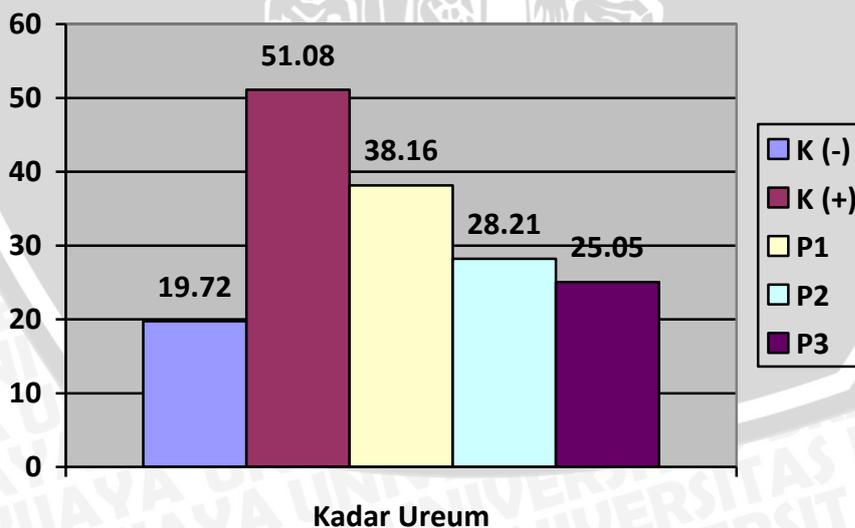
HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

5.1 Hasil Penelitian

Pada penelitian ini, pengaruh pemberian tablet *Effervescent* mawar merah terhadap kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 5.1. Hasil Pengamatan kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok		Mean	Standar Deviasi
K (-)	Kontrol negative	19.72	1.94
K (+)	Kontrol positif	51.08	2.34
P1	Perlakuan 1 CCl ₄ + tablet <i>effervescent</i> mawar 1,25 g/hr	38.16	2.27
P2	Perlakuan 2 CCl ₄ + tablet <i>effervescent</i> mawar 2,5 g/hr	28.21	1.64
P3	Perlakuan 3 CCl ₄ + tablet <i>effervescent</i> mawar 5 g/hr	25.05	1.15



Gambar 5.1 Kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol dan perlakuan



Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar ureum antar kelompok perlakuan berbeda antara satu dengan lainnya. Rata-rata kadar ureum pada kelompok kontrol negatif sebesar 19.72 mg/dL. Sedangkan pada kelompok kontrol positif, setelah diinduksi oleh CCl_4 dengan dosis 0,18 ml/136 gBB/3 hari, kadar ureum meningkat menjadi 51.08 mg/dL.

Pada kelompok P1 hingga P3, pemberian tablet *effervescent* mawar merah menunjukkan peranan yang berarti dalam menurunkan kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*). Kelompok perlakuan 1 atau P1 dengan dosis tablet *effervescent* mawar merah 1,25 g/hr memberikan kadar ureum rata-rata sebesar 38.16 mg/dL. Sedangkan pada P2, pemberian dosis tablet *effervescent* mawar merah sebesar 2,5 g/hr menunjukkan kadar ureum yang makin menurun, yaitu 28.21 mg/dL, dan untuk P3, kadar ureum menjadi 25.05 mg/dL pada dosis tablet *effervescent* mawar merah sebesar 5 g/hr. dalam hal ini dapat disimpulkan, bahwa pemberian tablet *effervescent* mawar merah dapat memengaruhi penurunan kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*).

5.2 Analisa Data

Uji normalitas data kadar ureum darah menunjukkan persebaran data normal ($p > 0,05$). Uji homogenitas juga menunjukkan kadar ureum darah merupakan data yang homogen ($p > 0,05$). Uji One way Anova dari kadar ureum darah didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antarkelompok. Selanjutnya, uji post hoc tukey HSD didapatkan P1, P2, P3 mampu menurunkan jumlah kadar ureum darah secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok Kontrol Positif, dengan nilai P3 mendekati kelompok Kontrol Negatif.

BAB VI PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Ginjal merupakan sepasang organ saluran kemih yang terletak di rongga peritoneal bagian atas (Wilson, 1995). Fungsi utama ginjal adalah untuk membuang sisa-sisa metabolisme segera setelah tidak diperlukan oleh tubuh. Untuk menjalankan fungsi utamanya tersebut, terdapat nefron sebagai unit fungsional ginjal. Faal ekskresi dan regulasi dilakukan dengan 3 proses, yaitu filtrasi plasma darah melalui glomeruli, reabsorpsi zat dari tubulus renal ke dalam darah, dan sekresi zat dari darah ke tubulus renal. Hasil akhir yang dikeluarkan dari tubuh adalah urin (Guyton, 2007).

. Laju filtrasi glomeruli (GFR = *Glomerular Filtration Rate*) ditentukan oleh tiga faktor yaitu keseimbangan tekanan-tekanan yang bekerja pada dinding kapiler (tekanan hidrosatik kapiler glomeruli dan tekanan onkotik kapsula Bowman mendorong terjadinya filtrasi sedangkan tekanan onkotik kapiler glomeruli dan tekanan hidrosatik kapsul Bowman menghambatnya), kecepatan aliran darah ke ginjal, atau kecepatan aliran plasma melalui glomeruli, dan permeabilitas serta luas permukaan kapiler yang berfungsi (Guyton, 2007). GFR dapat diukur dengan cara mengukur ekskresi dan kadar plasma suatu zat yang bebas difiltrasi oleh glomerulus serta tidak diekskresi atau direabsorpsi oleh tubulus, selain itu zat tersebut tidak bersifat racun dan tidak mengalami metabolisme dalam tubuh (Ganong, 2002). Beberapa uji faal ginjal yang sering diperiksa adalah pengukuran kreatinin dan ureum plasma, dan klirens kreatinin (Purnomo, 2000).

Ureum adalah produk akhir utama katabolisme protein yang harus dikeluarkan dari tubuh untuk memastikan kelangsungan metabolisme protein dalam sel (Guyton, 2007). Biosintesis urea terjadi dalam empat tahap: (1) Transaminasi yang mengonversi hampir semua asam amino protein dan membentuk glutamat, (2) glutamat mengubah nitrogen α -amino menjadi amonia yang disebut transdeaminasi. (3) L-amino oksidase di hati dan ginjal mengalami dekomposisi menjadi asam α -keto disertai pembebasan ion amonium. (4) dan terjadi reaksi siklus urea dan menghasilkan produk akhir berupa ureum (Robert K. *et al.*, 2009). Konsentrasi ureum dapat meningkat sampai 10 kali normal selama satu sampai dua minggu pada orang gagal ginjal. Dengan alasan ini, pengukuran konsentrasi ureum merupakan cara yang penting untuk menilai fungsi ginjal. (Guyton, 2007)

Berbagai macam bahan kimia yang berasal dari lingkungan dan bahan kimia yang dapat digunakan untuk pengobatan, seperti asetaminofen dan gentamisin, dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh melalui aktivasi metabolik sehingga menghasilkan radikal bebas termasuk superoksida dan ROS (Abraham dan Wilfred, 1999). Salah satu bahan kimia yang banyak digunakan untuk penelitian adalah CCl_4 . CCl_4 merupakan suatu pelarut yang sering digunakan dalam industri dan dapat menginduksi berbagai macam kerusakan organ, termasuk ginjal.

Penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa CCl_4 mempercepat peroksidasi lipid, mengurangi sitokrom P450 NADPH, dan mengurangi GSH/GSSG pada kortek ginjal, yaitu pada mikrosom dan mitokondria ginjal (Walker *et al.*, 1996). Pemberian CCl_4 secara intraperitoneal akan terdistribusi dan terdeposit pada berbagai macam organ, seperti hepar,

otak, ginjal, paru-paru, dan jantung (Ko *et al*, 1995). Pada penelitian ini, kerusakan organ akan difokuskan pada organ ginjal dengan parameter berupa peningkatan kadar ureum darah tikus.

CCl_4 secara aktif dimetabolisme oleh jaringan tubuh sehingga menghasilkan reaktif metabolit terhalogenasi ($\cdot\text{CCl}_3$ dan $\cdot\text{Cl}$) dan metabolit tersebut menimbulkan serangkaian reaksi yang melepaskan ROS yang termasuk dalam radikal bebas (Slater, 1984). $\text{CCl}_3\cdot$ memiliki molekul derivatif yang juga sangat reaktif, yaitu radikal *trichloromethylperoxyl* ($\text{Cl}_3\text{COO}\cdot$) yang dapat menyebabkan induksi peroksidasi lipid (Aleynik *et al.*, 1997; Charbonneau *et al.*, 1986; Ozturk *et al.*, 2003). Radikal bebas tersebut mampu menginisiasi serangkaian reaksi peroksidasi lipid dengan menghilangkan hydrogen dari PUFA. Hilangnya hydrogen dari PUFA yang merupakan struktur pembentuk membran sel menyebabkan perubahan pada membran sel sehingga kerusakan sel tidak dapat dihindari. Hal ini merupakan mekanisme penting dalam pathogenesis yang mendasari timbulnya berbagai penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas (Aleynik *et al.*, 1997).

Penelitian Tom *et al* menunjukkan bahwa hal tersebut melibatkan berbagai sistem reaksi enzimatik dan non-enzimatik (Tom *et al*, 1984). Ketika tubuh menerima radikal bebas yang berlebihan, sistem pertahanan tubuh tidak cukup untuk menetralsir radikal bebas tersebut. Selain itu, ROS juga dapat menurunkan sistem antioksidan tubuh alami seperti GSH dan juga menurunkan aktivitas dari SOD, CAT, dan GSH-Px (Yamamoto and Yamashita, 1999).

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa pemberian CCl_4 , baik secara akut maupun secara kronik, secara signifikan dapat meningkatkan kadar urea plasma, asam urat, dan protein, serta meningkatkan konsentrasi dari

kreatinin. Terlebih lagi, kadar urea dan kreatinin urin pada tikus yang diinduksi oleh CCl_4 menurun secara signifikan, ketika kadar asam urat meningkat. Hal yang menjadi kontroversi adalah tentang efek CCl_4 terhadap fungsi ginjal mungkin dipengaruhi oleh durasi dan rute pemberian CCl_4 . Manna *et al*, (2006) melaporkan bahwa tidak ada perubahan baik pada kadar urea nitrogen dan kreatinin serum pada tikus yang diinduksi oleh CCl_4 peroral pada dosis 1 mL/ kg untuk 2 hari. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa durasi induksi CCl_4 pada hewan coba tidak cukup untuk menyebabkan kerusakan meskipun telah terjadi stress oksidatif oleh karena radikal bebas. Penelitian lain menyebutkan induksi CCl_4 secara subkutan pada tikus dengan dosis 0,5 mL/ kg selama satu bulan dapat menurunkan kadar ureum dan kreatinin (Ogeturk *et al*, 2004).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah pemberian tablet *Effervescent* mawar merah dapat memengaruhi fungsi organ ginjal. Parameter yang diamati untuk tujuan tersebut adalah kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*). Hal ini didasarkan prinsip bahwa ureum adalah nitrogen non-protein yang merupakan produk akhir metabolisme nitrogen pada manusia.

Ureum merupakan metabolit protein akhir yang dapat ditemui dalam plasma darah. Urea di reabsorpsi ke darah dengan cara difusi. Molekul urea sangat kecil sehingga bisa menembus membran dengan cara difusi lipid. Proses ini adalah proses pasif sehingga urea terdifusi ke darah sampai gradien konsentrasi urea pada filtrat dan darah sama. Karena itulah sebagian urea melewati ginjal dan keluar melalui urin, sedangkan sebagian lagi tetap berada di darah dan bisa dihitung kadarnya.

Dari percobaan yang dilakukan oleh Ruqiah *et al.* (2007) diperoleh hasil bahwa pemberian CCl_4 0,1 ml/kg BB dan 1 ml/kg BB mengakibatkan peningkatan kadar ureum. Peningkatan konsentrasi zat ini mungkin berkaitan dengan terjadinya kerusakan sel hati yang disebabkan oleh CCl_4 . Peningkatan ureum setelah pemberian 10 ml CCl_4 /kg BB juga berkaitan dengan bertambah luas dan beratnya kerusakan hati sehingga kemampuan hati dalam mensintesis urea terganggu.

Antosianin merupakan pigmen yang larut dalam air dan tergolong ke dalam senyawa flavonoid (Saati, 2008). Pigmen antosianin adalah pewarna alami kelompok flavonoid dimana tergolong jenis polifenol, penyebab warna merah, oranye, ungu dan biru, banyak terdapat pada bunga (Lewis *et al.*, 1997) dan buah-buahan (seperti bunga mawar, pacar air, kembang sepatu, krisan, pelargonium, aster cina, dan buah apel, chery, anggur, strawberi). Kurangnya elektron natural pada antosianin membuat komponen ini reaktif terhadap radikal bebas. Sifat sebagai antioksidan ini berasal dari struktur kimia antosianin, terutama dari separuh hidrosil dari cincin C yang membuat kelasi pada ion metal seperti Fe atau Cu, dimana ion-ion tersebut merupakan katalis peroksidasi lipid yang bersifat merusak. Aktivitas sebagai antioksidan ini juga ditingkatkan oleh asilasi oleh residu gula dengan asam aromatik. Antosianin merupakan antioksidan yang poten (Khkonen and Heinonen, 2003) karena kemampuannya yang secara cepat untuk mereduksi spesies oksigen dan merubahnya menjadi radikal *aryloxy* yang lebih stabil. Terlebih lagi, antosianin mampu untuk mengelasi ion metal transisi yang potensial terhadap perkembangan stress oksidatif (Moran *et al.* 1997). Pada kenyataannya, penelitian menunjukkan bahwa

antosianin dapat memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi daripada vitamin (2003).

Penelitian yang dilakukan oleh Lin-Hua *et al* (2010), menyatakan bahwa ekstrak antosianin dari buah *blueberry* dapat secara langsung meredakan gejala kolitis pada tikus. Dosis antosianin yang diberikan pada penelitian ini adalah 10, 20 and 40/mg/kg per hari untuk 6 hari. Semua dosis tersebut dapat mencegah diare sehingga mengurangi penurunan berat badan dan kematian pada hewan coba. Secara histologis dan makroskopis juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak antosianin *blueberry* per oral dapat meredakan inflamasi usus.

Pada kondisi fisiologis normal, pemberian ekstrak antosianin per oral secara signifikan ($P < 0,05$) meningkatkan kapasitas absorbansi radikal bebas dari serum deproteinasi sekitar 50% setelah 10 hari pemberian ekstrak antosianin (Lionetto *et al*, 2011). Kadar antosianin dalam plasma segera meningkat dengan segera setelah pemberian ekstrak antosianin per oral (Bub *et al*. 2001, Mazza *et al*. 2002, Wu *et al*. 2002). Oleh karena itu, terjadi peningkatan aktivitas antioksidan sejalan dengan peningkatan kadar antosianin plasma.

Pada penelitian ini, antosianin diberikan dalam bentuk tablet *effervescent* mawar merah. tablet *effervescent* yaitu tablet yang dimaksudkan untuk menghasilkan larutan secara cepat dengan menghasilkan CO₂ secara serentak. Tablet khususnya dibuat dengan cara pengempaan bahan-bahan aktif dengan campuran asam-asam organik, seperti asam sitrat dengan sodium bikarbonat (Mustofa, 2008). Penggunaan mawar merah didasarkan atas penelitian saati pada tahun 2011. Kandungan antosianin pada mawar merah dibandingkan dengan bunga kana dan pacar air. Hasil penelitian didapatkan bahwa kandungan tertinggi antosianin terdapat pada bunga mawar, yaitu sebesar 19,43 mg/ 100 ml/

35 gr kelopak bunga. Sedangkan pemilihan bentuk sebagai tablet *effervescent* adalah berdasarkan dari penggunaannya yang praktis dan lebih menarik. Kandungan antosianin dalam bentuk tablet *effervescent* ini menurun dibandingkan dengan pigmen pekat dan bubuk pigmen. Penurunan daya antioksidan pada tablet *effervescent* sebesar 78,25% (Saati *et al*, 2011).

Sesuai dengan hasil penelitian, didapatkan bahwa tablet *effervescent* mawar merah dapat menurunkan kadar ureum darah tikus dengan dosis maximum 5 g dengan hasil uji analisis post hoc tukey HSD didapatkan P1,P2,P3 mampu menurunkan jumlah kadar ureum darah secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok Kontrol Positif, dengan nilai P3 mendekati kelompok Kontrol Negatif.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. CCl_4 merupakan zat yang menyebabkan kerusakan ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar ureum darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*)
2. Tablet *effervescent* mawar merah memiliki kandungan antosianin yang lebih rendah dibandingkan dengan bentuk pigmen pekat dan bubuk pigmen dengan penurunan daya antioksidan sebesar 78,25%.
3. Pemberian tablet *effervescent* mawar merah mampu menurunkan kadar kreatinin darah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi oleh CCl_4 .
4. Dosis tablet *effervescent* mawar merah yang menunjukkan signifikansi $P > 0,05$ adalah sebesar 5 g.

7.2 Saran

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai indikator kerusakan ginjal yang lain seperti TGF- β 1, TBARS, MDA ginjal, penurunan kadar GSH, SOD, GR, GPX dan GST
2. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang efek pemberian tablet *effervescent* mawar merah pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Aal ESM, Hucl P. J Agric Food Chem. 2003;51:2174. [PubMed]
- Abraham P, Wilfred G, Cathrine SP. *Oxidative damage to the lipids and proteins of the lungs, testis and kidney of rats during carbon tetrachloride intoxication.* Clin Chim Acta 1999;289(1-2):177-9
- Adewole, Stephen O., et al. *Effect of Melatonin on Carbon Tetrachloride-Induced Kidney Injury in Wistar Rats.* African Journal of Biomedical Research, Vol. 10 (2007); 153-164
- Ahmed J, Shivhare US, Raghavan GSV. *Eur Food Res Tech.* 2004;218:525.
- Al- Hidayah, Asri, 2006. *Profil Tumbuhan Bunga mawar (Rosa Damascena Mill.).* Diakses pada 20 September 2011.
http://sidamas.org/index.php?option=com_frontpage&Itemid=1.
- Aleynik S. I., Leo M. A., Ma X., Aleynik M. K., Lieber C. S. (1997): Polyenyolphospha tidycholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. J Hepatol 27: 554-561.
- Ansel, H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi ke 4.* UI Press. Jakarta.
- Anshory, M. 2008. Tugas Akhir(Skripsi): *Efek Pemberian Cornmeal dan Cornmeal-soy terhadap Ketebalan Aorta Tikus Putih (Rattus norvegicus) strain wistar yang Diberi Diet Aterogenik.* FKUB.
- Azmi, U. 2010. Skripsi. *Uji Stabilitas Warna Tablet Effervescent Dari Ekstrak Pigmen Mawar Merah (Rosa sp.) (Kajian Varietas dan Kopigmentasi).* FPUMM.
- BPOM. 2004. *Uji Keamanan Sediaan Jadi Ekstrak Kering Daun Jati Blanda (Guazuma Ulmifolia L) Terhadap Fungsi Dan Histologis Ginjal Tikus Jantan.* InfoPom. Vol 5. No. 5
- Brouillard R. In: *The flavonoids, advances in research since 1980.* Harborne JB, editor. Chapman and Hall; London: 1998. p. 525.
- BUB A, WATZL B, HEEB D, RECHKEMMER G, BRIVIBA K: Malvidin-3-glucoside bioavailability in humans after ingestion of red wine, dealcoholized red wine and red grape juice. *Eur J Nutr* **40**: 113-120, 2001.
- Campbell NA, Reece JB, Mitchell LG. *Biologi.* Ed ke-5 Jilid I. Lestari et al. penerjemah; Safitri A, Simarmata L, Hardani HW, editor. Terjemahan dari: *Biology Fifth Edition,* Erlangga, Jakarta, 2002, pp 141-155.

- Connor AM, Luby JJ, Hancock JF, Berkheimer S, Hanson EJ. *J Agric Food Chem.* 2002;50:893. [PubMed]
- Dashti H, Jeppsson B, Hagerstrand I, Hultberg B, Srinivas U, Abdulla M, Bengmark S: *Thioacetamide and carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis.* *Eur Surg Res* 1989, 21:83-91.
- De Man, J.M. 1997. *Kimia Makanan* (terjemahan Kosasih). ITB. Bandung.
- Delgado JN, Remers WA, editor. *Textbook of Organic Medical and Pharmaceutical Chemistry.* Ed ke-9, Philadelphia, J.B.Lippincott Co., 1991, pp. 2-10.
- Dewanti. 2006. *Pangan Fungsional.* Diktat Jurusan THP-FTP Universitas Brawijaya Malang.
- ECO-USA, 2006. *Carbon Tetrachlorida.* <http://www.eco-usa.net/Aoxics/ccl4.shtml>. Diakses 18 sept 2011
- Eskin, N. A. M. 1979. *Plant Pigments, Flavours and Textures.* Academic Press. New York.
- Faiz, Omar dan David Moffat. *At a Glance Series ANATOMI*; alih bahasa, Annisa Rahmalia; editor bahasa Indonesia, Amalia Safitri. Jakarta: Erlangga, 2004.
- Francis, F.J. (1982). *Analysis of Anthocyanins.* Di dalam Markakis, P., (ed). *Anthocyanin as Food Colors.* Academic Press. New York.
- Galvano F, La Fauci L, Lazzarino G, Fogliano V, Ritieni A, Ciappellano S, Battistini NC, Tavazzi B, Galvano G. *J Nutr Biochem.* 2004;15:2. [PubMed]
- Ganiswara, S.G. 1995. *Farmakologi dan Terapi.* UI press, Jakarta, pp 243-244.
- Ganong, William F. Buku ajar fisiologi kedokteran; alih bahasa, Brahm U. Pendit *et al*; editor bahasa Indonesia, H. M Djauhari Widjajakusumah. Ed. 20. Jakarta: EGC, 2002.
- Garcia, J.A.O., Wall, M.M., and Waddell, C.A., 1997. *Natural Antioxidant of Preventing Color Loos in Stored Paprika.* *J. Food Sci.* 62. 1917-1021.
- Garz'on, G.A. K.M. Riedi, and S.J. Schwartz. 2009. *Determination of Anthocyanins, Total Phenolic Content, and Antioxidant Activity in Andes Berry (Rubus glaucus Benth).* *J. Food Sci.* 74 (3) :227-232
- Gene DL, et al, 1999, *Acute carbon tetrachloride feeding induces damage of large,* *1.Med, G* 1289-301.

Guyton, Arthur C. Buku ajar fisiologi kedokteran/ Arthur C. Guyton, John E. Hall; alih bahasa, Irawati *et al*; editor bahasa Indonesia, Luqman Yanuar Rachman *et al*. Ed 11. Jakarta: EGC.2007

Halliwell B: *The biological toxicity of free radicals and other reactive oxygen species. In Free radicals and food additives*. Edited by: Aruoma OI, Halliwell B. Taylor 1991:41-45

Henry, G.A.F., and J.D. Houghton. (1996). *Natural Food Colorants*. Two Edition. Blackie Academic and Profesional. London.

Hou DX, Fujii M, Terahara N, Yoshimoto M. J Biomed Biotech. 2004;5:321

Iwashina T. J Plant Res. 2000;113:287.

Jeon TI, Hwang SG, Park NG, Shin SI, Choi SD, Park DK. *Toxicology* 187 (2003) 67-73

Kader F, Irmouli M, Nicolas JP, Metche M. J Food Sci. 2002;67:910

Khan, M.R., W. Rizvi, G.N. Khan, R.A. Khan, S. Shaheen, 2009. *Carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity in rats: Protective role of *Digera muricata**. J. Ethnopharmacol., 122: 91-99.

Khkonen MP, Heinonen M: *Antioxidant activity of anthocyanins and their Aglycons*. J Agric Food Chem 51:628-633, 2003

Kim HJ, Odendhal S, Bruckner JV: *Effect of oral dosing vehicles on the acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats*. Toxicol Appl Pharmacol 1990, 102:34-49.

Kiroa A, Ozkan M, Cemeroglu B. Food Chem. 2007;101:212.

Ko KM, Ip SP, Poon MK, Wu SS, Che CT, Ng KH, Kong YC: Effect of a ligninenriched fructus schisandrae extract on hepatic glutathione status in rats: protection against carbon tetrachloride toxicity. *Planta Med* 1995, 61:134-137.

Koleva, I.I.; van Beek, T.A.; Linssen, J.P.H.; de Groot, A.; Evstatieva, L.N.. Screening of plant extracts for antioxidant activity: a comparative study on three testing methods. *Phytochem. Analysis*. 2001, 13, 8–17.

Kowalczyk E, Krzesiński P, Kura M, Szmigiel B, Blaszczyk J. *Pol J Pharmacol*. 2003;55:699. [PubMed]

Kumar V, Cotran R, Robbins SL. *Basic pathology*, 6th.ed.USA: Saunders Co:1997.439-70.

Lewis R.J. 1993. *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 22th Editions. Van Nostrand Reihold Company. New York.

- Lin-Hua Wu *et al.* 2010. *Protective Effect of Anthocyanins Extract from Blueberry on TNBS-Induced IBD Model of Mice*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2011, Article ID 525462.
- Lionetto *et al.* 2011. Effect of the Daily Ingestion of a Purified Anthocyanin Extract From GrapeSkin on Rat Serum Antioxidant Capacity. *Physiol. Res.* 60: 637-645, 2011
- Manna, P., M. Sinha and P.C. Sil, 2006. Aqueous extract of *Terminalia arjuna* prevents carbon tetrachloride induced hepatic and renal disorders. *BMC Complementary Alternative Med.*, 6:33-33.
- Markakis, P., 1982. *Anthocyanins as Food Additive*. Di dalam Markakis, P. (ed). *Anthocyanins as Food Colors*. Academic Press, New York.
- Markham KR, Gould KS, Winefield CS, Mitchell KA, Bloor SJ, Boase MR. *Phytochemistry*. 2000;55:327. [PubMed]
- Marxen K, Klaus Heinrich Vanselow, Sebastian Lippemeir, *et al.* 2007. *Determination of DPPH Radical Oxidation Caused by Methanolic Extracts OF Some Microalgal Species by Linear Regression Analysis of Spectrophotometric Measurements*. *Sensors* 2007, 7, 2080-2095
- Mazza G, Brouillard R. *Phytochemistry*. 1990;29:1097
- Mazza G, Miniati E. *Anthocyanins in fruits, vegetables and grains*. CRC Press, Ino; Boca Raton, FL: 1993
- Mole DR, Mason PD. *Assessment of renal function*. *Medicine Int* 1999; 99: 5-9
- Molyneux, P. The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakar J. Sci. Technol.* 2004, 26, 211–219.
- Moran JF, Klucas RV, Grayer RJ, Abian J, Becana M: *Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legume tissues: prooxidant and antioxidant properties*. *Free Radic Biol Med* 22: 861-870, 1997.
- Murray, Robert K., Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell. 2009. *Biokimia Harper*. Jakarta: EGC.
- Mustofa, Z. 2008. *Pembuatan Tablet Effervescent dari Ekstrak Mawar Merah (rosa sp.): Kajian Varietas Bunga, Jenis Pelarut dan Jenis Gula*. Skripsi. Jurusan Ilmu dan Teknologi Pangan UMM. Malang.
- Nilsson-Ehle P, Grubb A. *New markers for determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration*. *Kidney Int* 1994; 46 (Suppl 47): S17-9

- Nolte S, Mueller B, Pringskeim W. *Serum 1-microglobulin and 2-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function*. *Pediatr Nephrol*. 1991; 5: 573-7
- Ogeturk, M; Kus I; Kavakli, A; Zararsiz, I; Ilhan, N dan Sarsilmaz, M. 2004. *Effects of Melatonin on Carbon tetrachloride-Induced Changes in rat Serum*. in: *Journal of Departement Physiology and Biochemistry* Vol. 60.
- Ozturk F, Ucar M, Ozturk IC, Vardi N, Batcioglu K. 2003. Carbon tetrachlorideinduced nephrotoxicity and protective effect of betaine in Sprague-Dawley rats. *Urology* 62: 353-356.
- Pincemail, S. 1995. *Free Radicals and Antioxydants in Human Disease*. In *analysis of Free Radicals in Biological Systems*. Berlin
- Poli G, Albano E, Dianzani MU. *The role of lipid peroxidation in liver damage*. *Chem Physiol Lipids* 1987;45(2-4):117-42.
- Price A. Sylvia, Lorraine M. Wilson.1995. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: EGC. Hal 767, 769.
- Purbiati, T., Yuniarti, Darliah N.S., Samayanti dan D. Sulistyowati, 2006. *Pengenalan Calon Varietas Unggul Bunga Mawar Potong*. Diakses pada 13 Agustus 2011, <http://www.bptp-jatim-deptan.go.id/kontak.html>.
- Purnomo, Basuki B. 2000. *Dasar-Dasar Urologi*. Jakarta: CV. Sagung Seto
- Republika online. 2006. *Ekstrak Bunga Tasbih (Canna indica :Linn) untuk Pendarahan dan Keputihan*. www.Republika-online.com. Diakses tanggal 20 september 2011; jam 15.40.
- Reyes LF, Cisneros-Zevallos L. *Food Chem*. 2007;100:885
- Rice-Evans CA, Miller NJ: *Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food*. *Biochemical Soc Trans* 1996, 24:790-795
- Rukmana, R., 1995. *Mawar. Seri Bunga Potong*. Penerbit Kanisius. Yogyakarta.
- Rungby J., Ernst E. (1992): *Experimentally induced lipid peroxidation after exposure to chromium, mercury or silver: interactions with carbon tetrachloride*. *Pharmacol Toxicol* 70(3): 205-207.
- Saati, E. S., Mujiyanto, Susestyarini, R.E. 2006; 2007. *Optimalisasi Fungsi Ekstrak Pigmen Bunga Kana (Canna sp) sebagai Zat Pewarna dan Antioksidan Alami melalui Isolasi dan Karakterisasi*. Laporan Fundamental Research (Tahun I-II). DP3M-DIKTI DIKNAS. Jakarta.

- Saati, E. S., Sukardi, Siti Zainab. 2011. *Formulasi Tablet Effervescent Kaya Antioksidan dari Ekstrak Pigmen Tiga Varietas Bunga Mawar Merah (Rosa sp.)*. Hibah bersaing DIKTI 2011.
- Saati, Elfi Anis. 2008. *Pigmen sebagai Zat Pewarna dan Antioksidan Alami*. Malang: UMM Press.
- Satue-Gracia MT, Heinonen IM, Frankel EN: *Anthocyanins as antioxidants on human low-density lipoprotein and lecithin-liposome systems*. J Agric Food Chem 1997, 45:3362-3367
- Sauriasari, Rani. 2006. *Mengenal dan Menangkal Radikal Bebas*. <http://www.damandiri.or.id/detail.php?id=568>. Diakses 29 Agustus 2011.
- Shanmugasundaram P, Venkataraman S. J. *Ethnopharmacol*. 104 (2006) 124-128.
- Slater TF. 1984. Free radical mechanism in tissue injury. *Biochemistry Journal* 222: 1-15.
- Soares, J.R., T.C. Dinis, A.P. Cunha and L.M. Almeida, 1997. Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*. *Free Radic. Res.*, 26: 469-478. [PubMed](#)
- Subandi. 1999. *Efek Antioksidan (Vitamin C) Terhadap Jumlah Fungsi Makrofag Alvoli serta Kadar SOD Jaringan Paru Tikus yang Dipapar dengan Asap Rokok Kronis*. Tesis. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
- Sudarmadji, S., Haryono, B., Suhardi. 1997. *Analisa Bahan Makanan dan Pertanian*. Liberty dan Pusat Antar Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
- Suryohudoyo. 1997. *Oksidan dan Antioksidan pada Diabetes Mellitus*. In Tjokropawiro, A., et al. *Proceedings of the Third Surabaya Diabetes Update*. Surabaya: 27-39
- Svingen BA, Buege JA, O'Neal FO, Aust SD. *J. Biol. Chem.* 254 (1979) 5892-5899.
- Tom WM, Fong D, Woo B, Prasongwatana V, Boyde TR, 1984. Microsomal lipid peroxidation and oxidative metabolism in rat liver. *Chemical and Biological Interactions* 50: 361 - 363. doi: 10.1016/0009-2797(84)90043-7Tom WM,
- Tuminah, Sulistyowati. 2000. *Radikal Bebas dan Anti Oksidan -kaitannya dengan nutrisi dan penyakit kronis*. Dalam: *Jurnal Cermin Dunia kedokteran* No. 128. Jakarta: Pusat Penelitian Penyakit Tidak Menular dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI.

- Walker G., Kunz D., Pignat W., Wiesenberg I., Van den Bosch H., Pfeilschifter J. (1996): Tetranactin inhibits interleukin-1 β and cAMP induction of group II phospholipase A2 in rat renal mesangial cells. *Eur J Pharmacol* 306(3): 265-270.
- Welch, *et al.* 2008. *Recent Advances in Anthocyanin Analysis and Characterization*. *Curr Anal Chem*. 2008 April 1; 4(2): 75–101
- Wesche-Ebeling P, Montgomery MW. *J Food Sci*. 1990;55:731.
- Widmann, Frances K. Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium/Frances K.Widmann; penterjemah, Siti Budina Kresno; Ganda Soebrata,J.Latu. Ed.9. Jakarta: EGC, 1995
- Wilson, Lorraine M. 1995. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: EGC
- Winaya, Ida Bagus Oka dan Suarsana, I Nyoman. 2005. *Perubahan Morfologi Hati dan Ginjal Mencit Yang Diinduksi Karbon tetraklorida (CCl₄)*. Dalam: *Jurnal Veteriner*. Denpasar: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana.
- Wrolstad RE. *J Food Sci*. 2004;69:C419
- WU X, CAO G, PRIOR RL: Absorption and metabolism of anthocyanins in human subjects following consumption of elderberry or blueberry. *J Nutr* **132**: 1865-1871, 2002.
- Yamamoto Y., Yamashita S. (1999): Plasma ubiquinone to ubiquinol ratio in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma, and in patients treated with percutaneous transluminal coronary reperfusion. *BioFactors*, 9: 241-145.
- Yamamoto. Y, Nagata, Katsurada. 1996. *Charger In Rat Plasma Free Fatty Acid Composition Underoxidative Stress Induced By Increase Of Palmitoleic Acid In Redox Report Communication In Free Radical Research*.Vol 2. Churchill Livingstone, Tokyo, Japan.

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aulia Chaya Kusuma

NIM : 105070107111016

Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,

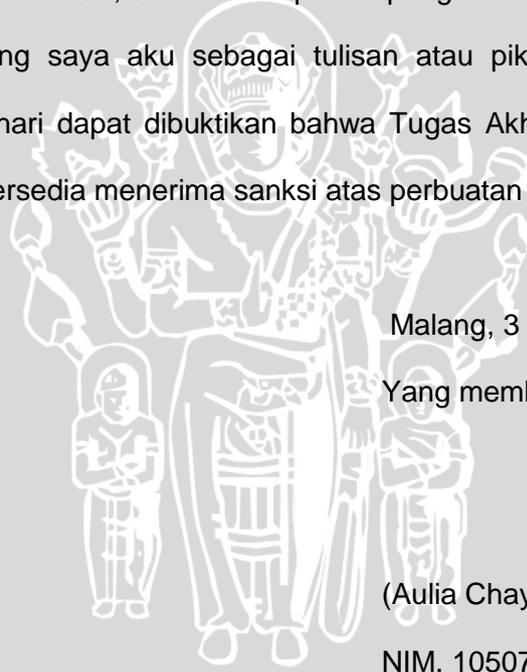
menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya aku sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 3 Januari 2013

Yang membuat pernyataan,

(Aulia Chaya Kusuma)

NIM. 105070107111016



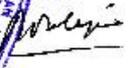
LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Hasil Penelitian

Ureum

Sampel	UI	Abs	Urea (mg/dl)
K-1	1	0.105	19.718
K-2	1	0.113	21.221
K-3	1	0.092	17.277
K-4	1	0.098	18.404
K-5	1	0.117	21.972
K-6	1	0.111	20.845
K+1	1	0.255	47.887
K+2	1	0.279	52.394
K+3	1	0.288	54.085
K+4	1	0.267	50.141
K+5	1	0.271	50.892
K+6	1	0.291	54.648
P1 1	1	0.216	40.563
P1 2	1	0.211	39.624
P1 3	1	0.193	36.244
P1 4	1	0.208	39.061
P1 5	1	0.188	35.305
P1 6	1	0.173	32.488
P2 2	1	0.144	27.042
P2 3	1	0.161	30.235
P2 4	1	0.152	28.545
P2 5	1	0.155	29.108
P2 6	1	0.139	26.103
P3 1	1	0.137	25.728
P3 2	1	0.142	26.667
P3 3	1	0.132	24.789
P3 4	1	0.129	24.225
P3 5	1	0.127	23.850
P3 6	1	0.129	24.225

Lampiran 2. Surat Keterangan Laik Etik

	<p>KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN THE MINISTRY OF EDUCATION AND CULTURE FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF BRAWIJAYA KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE Jalan Veteran Malang - 65145 Telp / Fax: (021) 341 - 553930</p>
<p>KETERANGAN KELAIKAN ETIK ('ETHICAL CLEARANCE')</p>	
<p>No. 514 / EC / KEPK - S1 - PD / 11 / 2013</p>	
<p>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN</p>	
JUDUL	: Pengaruh Pemberian Ekstrak Mawa Merah (Rosa damascena Mill.) Dalam Bentuk Tablet Effervescent Terhadap Kadar Jreum Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar yang Diinduksi dengan Karbon Teroklorida (CC4)
PENELITI UTAMA	: Aulia Chaya Kusuma
UNIT / LEMBAGA	: S1 Pendidikan Dokter - Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya
TEMPAT PENELITIAN	: Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang
<p>DINYATAKAN LAIK ETIK</p>	
<p style="text-align: center;"> 08 NOV 2013 Malang Kotaka Kedokteran Divisi I  Prof. Dr. dr. Teguh W. Sandjono, DTM&H, MSc, SpPak</p>	
<p>Catatan : Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengeajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Arandemer Protokol)</p>	



Lampiran 3. Foto – Foto Kegiatan



(a)



(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

Gambar 1. (a) bunga mawar merah (*Rosa damascena* Mill.); (b) tablet *effervescent* mawar merah; (c) perawatan tikus di laboratorium farmakologi FKUB; (d) alat dan bahan untuk perlakuan tikus; (e) injeksi CCl_4 secara intraaperitoneal; (f) penondean tikus dengan larutan tablet *effervescent*



(g)



(h)



(i)



(j)



(k)

Gambar 2. (g) euthanasia tikus; (h) pengambilan spesimen darah tikus; (i) alat dan bahan untuk pengujian kadar kreatinin darah; (j) pengujian kreatinin darah tikus; (k)

PIMNAS UMY 2012