

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.

