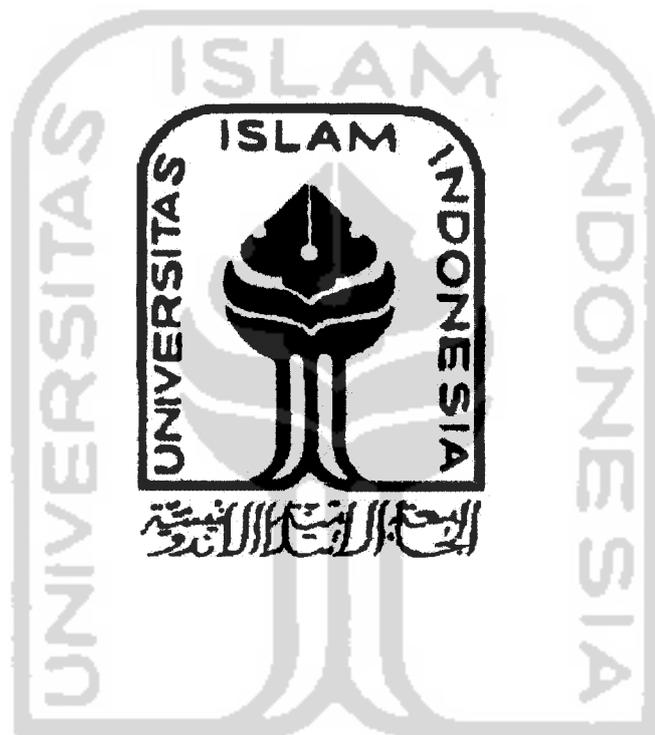


**EFEK PERASAN BATANG TEBU (*Saccharum Officinarum L.*)  
PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI  
GANGGUAN SEL HATI AKIBAT INDUKSI URANIUM**

**SKRIPSI**



Oleh :  
**Muhammad Thesa Ghozali**

**02613010**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
Maret 2007**

**EFEK PERASAN BATANG TEBU (*Saccharum Officinarum L.*)  
PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI  
GANGGUAN SEL HATI AKIBAT INDUKSI URANIUM**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm)**

**Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta**



**Oleh :**

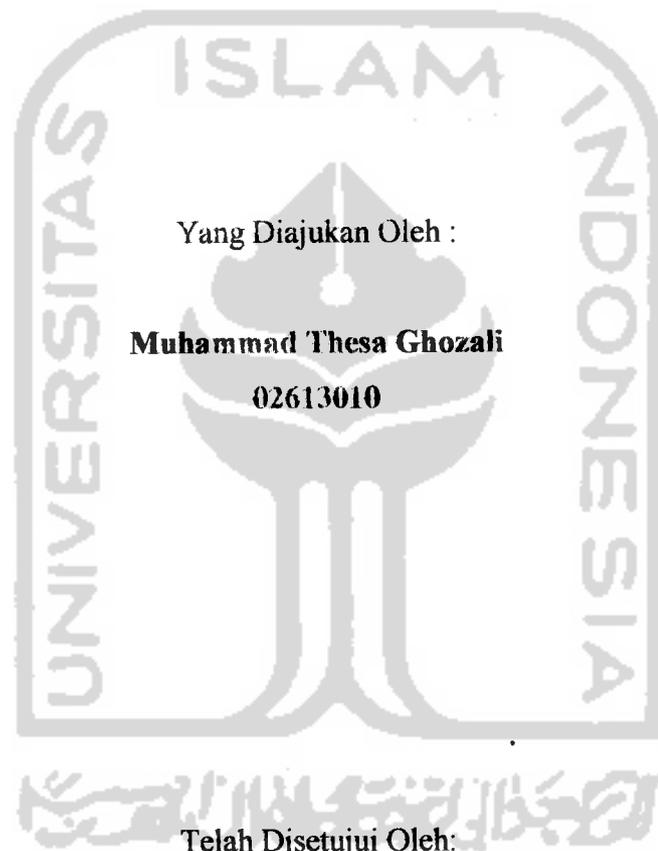
**Muhammad Thesa Ghozali**

**02613010**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
Maret 2007**

**SKRIPSI**

**EFEK PERASAN BATANG TEBU (*Saccharum Officinarum L.*)  
PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI  
GANGGUAN SEL HATI AKIBAT INDUKSI URANIUM**



**Pembimbing Utama,**

**Dr. Ediati Sasmito, Apt., S.E.**

**Pembimbing Pendamping,**

**Drs. Zainul Kamal, Apt., APU**

**SKRIPSI**

**EFEK PERASAN BATANG TEBU (*Saccharum Officinarum L.*)  
PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI  
GANGGUAN SEL HATI AKIBAT INDUKSI URANIUM**

Oleh :

**Muhammad Thesa Ghozali**

**02613010**

**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia**

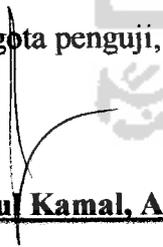
Tanggal : 21 Maret 2007

Ketua Penguji,



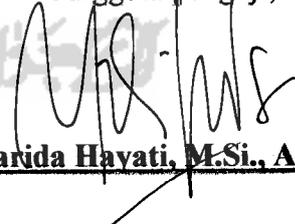
**Dr. Ediati Sasmito, Apt., S.E.**

Anggota penguji,



**Drs. Zainul Kamal, Apt., APU**

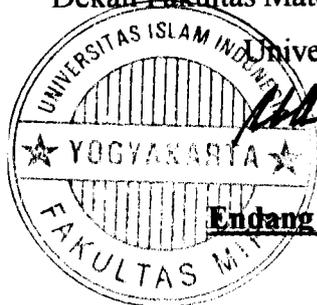
Anggota penguji,



**Farida Hayati, M.Si., Apt.**

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Universitas Islam Indonesia

**Endang Darmawan, M.Si., Apt.**

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang sepengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Yogyakarta, 28 Maret 2007

Penulis,

Muhammad Thesa Ghozali

# Motto

**Aku Cinta Kepada Tuhanku  
Aku Cinta Kepada Alam  
Aku Cinta Kepada Bangsa dan Tanah Airku  
AKu Cinta Kepada Masyarakat  
Aku Cinta Kepada Diriku  
Pantang Kembali Sebelum Tercapai Puncak Idaman**

**(Kode Etik dan Semboyan MAPALA UNISI)**

Tuhanku, jika sujudku karena takut akan neraka-Mu, maka bakarlah aku di dalam api-Mu. Dan jika aku beribadah hanya karena mengharap surga-Mu, maka tutuplah rapat-rapat pintu surga-Mu. Tapi bila ibadahku hanya karena mencari ridha-Mu, hanya karena Engkau ya Allah, maka janganlah Kau tutupi keindahanmu." (zuhud Rabiah al-Adawiyah)

Only a life lived for others is a life worthwhile.  
(Einstein)

**Kupersembahkan Karyaku ini Untuk :**

**Babe Drs HM Hasan HI dan Nyak Hj. Isfaiyah Hasan atas didikan dan kasih sayang yang tak akan tergantikan hingga akhir hayatku.**

**Brother Jo, S.E, atas segala perhatianmu pada adikmu ini.**

**Anak – anak band KIMERA dan KIMERA Management (Bowo,S.E., Koko, Edi, Manajer Uchi dan Awan)**

**Keluarga besar MAPALA UNISI, Pantang kembali sebelum tercapai puncak idaman.**

**Avrodita, my sons : Melodia”Nindy” Yasmin, dan Bagas “John” Alghazali.**



## Terima Kasihku Untuk :

- ✓ ALLAH SWT, atas segala karunia, hidayah dan inayah-Mu. Rasulullah SAW, al Anbiya wal Mursalin, Syuhada, Sholihin, Waliyullah, Ulama, Muslimin wa Muslimat.
- ✓ Ayah ibu sekeluarga, Brother Jo, S.E, keluarga besar KH M Ichsan Kebumen dan Dullah Satari Bantul. *"terima kasih atas semua do'a-do'a yang selalu terucap untukku."*
- ✓ Anak band KIMERA dan KIMERA management, *my second family* (Bowo,S.E , Koko, Edi, Manajer Uchi dan Awan). *" keep the rock'in the world. "*
- ✓ Untuk belahan jiwaku yang kutemukan diakhir perjalananku menyusuri bukit-bukit cinta yang terlalu terjal dan mendalam. Avrodita, *"kehadiranmu satu anugerah yang terindah. Tiada kata dapat kuungkapkan lagi melainkan kasih yang bersemi bersamamu yang abadi."*
- ✓ Keluarga di Banten, Mas Rahmat Nuryadin, Mbak Elly dan *their hero*, Agung. Keluarga besar Hadratus Syech Abuya Cidahu, KH Murtadlo beserta para santri, Ustadz Mahdi beserta para santri, KH Mawardi beserta santri di Kasemen. KH Abdurrahman Wahid (Gus Dur) beserta keluarga, Emha Ainun Najib beserta keluarga. *"terima kasih atas semua petuah bijaknya, insya Allah akan saya kenang selama hidup saya."*
- ✓ Agatha widatama dan Ardiansyah Ramdhani, selaku tim peneliti inhibitor efek toksik senyawa uranium.
- ✓ Anak-anak farmasi dari semua angkatan 1998 sampai 2006 yang aku cintai dan mau mencintai aku, yang susah kusebut satu persatu karena terlalu banyak. *"An inspiration is what you are to me."*
- ✓ Zakki Khalid farmasi 2004, *"terima kasih atas software Chemdrawnya."*
- ✓ *Pak Mandor dari Madukismo, Bantul. " Suwun atas tebunya ya"*.
- ✓ Anak-anak KKN SL 96 (Gatot, Dedi, Yudha, Guruh, Adi, Yudhi, Rahma, Tari, Mara, Dina, Erna.)
- ✓ MAPALA UNISI yang telah mengajarkan aku tentang kehidupan. *"Salam Rimball!"*
- ✓ Anak-anak Forum Band Jogja (FBJ), Pak Agus Raka, Grace dan Beny (5 Souls band), Sony and the Jesy band, Mbak Fitri dan Bale Kembul Resto, Majalah Musik Sound Up. Dan lain-lain yang jumlahnya banyak sekali. *"terima kasih."*

- ✓ **Mas Ahmad Dhani, DEWA 19 band, Ahmad Dhani production and management dan beserta kru, baladewa di seluruh Indonesia. “terima kasih atas inspirasinya..”**
- ✓ **My lovely snare drums “Nindy” and all my peripherals drum. “you’re so Amazing!!.”**
- ✓ **Kawan-kawan seperjuangan di kampus seni ISI Jogjakarta. “Jangan lupa wujudkan Republik Rakyat ISI !!!!”.**
- ✓ **Organisasi Kemasyarakatan Nahdlatul Ulama (NU), Ansor, Banser dan Pergerakan Pemuda Islam (PPI).**
- ✓ **Semua pihak yang tidak dapat kusebut satu-persatu, “terima kasih atas jalinan cinta kasih selama ini, keep the world in peace”.**



## KATA PENGANTAR



Alhamdulillahirobbil'alamiin, karena atas rahmat dan hidayah Allah SWT, skripsi dengan judul "Efek Perasan Batang Tebu (*Saccharum Officinarum*, L.) Pada Tikus Putih Jantan Yang Mengalami Gangguan Sel Hati Akibat Induksi Uranium" ini dapat terselesaikan.

Penyusunan skripsi ini dimaksudkan guna memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Tersusunnya skripsi ini adalah berkat bantuan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang terhormat kepada:

1. Bapak Endang Darmawan, M.Si., Apt. selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
2. Ibu Dr. Ediati Sasmito, Apt, S.E. dan Bapak Drs. Zainul Kamal, Apt., APU, selaku dosen pembimbing yang telah membimbing dan membantu penyusunan skripsi, sehingga dapat terselesaikan skripsi ini.
3. Drh. Kurniasih, MVSc., PhD atas bantuannya menginterpretasikan gambar histopatologi sel hati tikus dalam bentuk data tertulis.
4. Ibu Farida Hayati, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran, masukan dan koreksi yang berguna bagi skripsi ini.
5. Segenap dosen dan karyawan Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan begitu banyak bekal ilmu kepada penulis.
6. Mas Yulianto "Sukir TT" S. Farm., Apt. dan Mas Anshori S. Farm., Apt. yang telah memberikan banyak inspirasi.

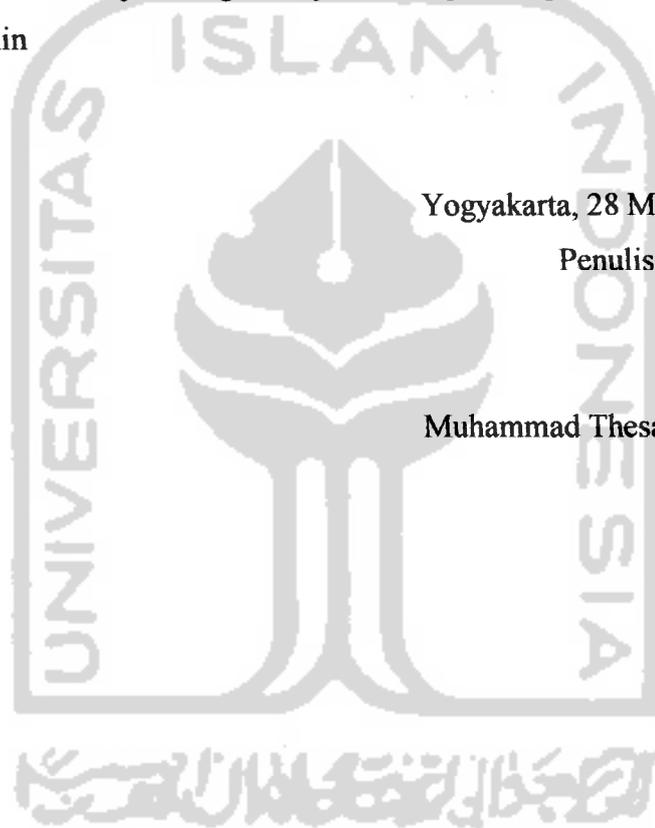
7. Bu Iyok Budiarti, yang dengan senyum dan sabarnya membantu mendiskripsikan tanaman tebu.
8. Bu Edny Wulandari S.H., dosen curahan hati yang telah membimbing dan selalu dalam doa'nya.

Menyadari banyaknya hal yang masih diperlukan untuk kesempurnaan skripsi ini, maka penulis akan sangat berbesar hati dalam menerima masukan berupa saran, kritik, dan ide-ide yang bermanfaat untuk perbaikannya. Namun demikian penulis berharap semoga skripsi ini dapat berguna bagi pihak yang memerlukan. Amin

Yogyakarta, 28 Maret 2007

Penulis,

Muhammad Thesa Ghozali



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS</b>	<b>iv</b>
<b>MOTTO</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xvi</b>
<b>INTISARI</b>	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
<b>BAB II STUDI PUSTAKA</b>	<b>5</b>
A. Tinjauan Pustaka	5
1. Radiotoksitas uranium	5
a. Interaksi radiasi uranium dengan materi biologi	5
b. Efek biologis radiasi	8
2. Uranium	12
a. Karakteristik uranium	12
b. Kejadian	13
c. Produksi	14
d. Bahan aktif	14
e. Isotop	15

3. Antioksidan dan Radikal Bebas	16
a. Antioksidan	16
b. Radikal bebas	19
c. Mekanisme antioksidan	24
4. Hepatoprotektor	26
a. Glukosa	27
b. Karbohidrat	27
c. Vitamin C	28
5. Hati	30
a. Anatomi hati	30
1. Anatomi permukaan	31
2. Anatomi fungsional	32
b. Fisiologi	32
c. Perkembangan hati	33
d. Penyakit hati :	34
1. Degenerasi vacuoler	35
2. Nekrosa hati	37
3. Peradangan sel hepatosit	39
6. Tebu	40
a. Batang	41
b. Daun	41
c. Bunga	41
d. Buah	42
e. Kandungan tebu	42
f. Toksisitas	43
g. Faktor biotik	43
B. Keterangan Empiris	44
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	<b>45</b>
A. Bahan Dan Alat	45
B. Cara Penelitian	45
1. Determinasi tanaman	45
2. Pemilihan hewan uji	46
3. Pengelompokan hewan Uji	46
4. Pembuatan larutan uji	46

5. Tata cara pemejanan	47
6. Perhitungan dosis	47
7. Pemeriksaan histopatologi	47
C. Teknik Analisa Data	48
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>49</b>
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>63</b>
A. KESIMPULAN	63
B. SARAN	63
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>64</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>67</b>



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel I</b>	Kandungan gizi batang tebu setiap 100 gram	42
<b>Tabel II</b>	Hasil interpretasi data histopatologi sel hepar hewan uji	50



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b>	Mekanisme pergerakan elektron singel	21
<b>Gambar 2</b>	Proses pergerakan elektron pada deprotonasi	29
<b>Gambar 3</b>	Reaksi serangan enol askorbat pada proton	29
<b>Gambar 4</b>	Histologi sel hepar pada kelompok I dengan perbesaran 200x; kelompok hewan uji yang tidak diberi perlakuan apapun	51
<b>Gambar 5</b>	Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 200x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1ml/ 300 g BB i.v.	52
<b>Gambar 6</b>	Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1ml/ 300 g BB i.v.	53
<b>Gambar 7</b>	Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1ml/ 300 g BB i.v.	54
<b>Gambar 8</b>	Histologi sel hepar pada kelompok III dengan perbesaran 200x; kelompok hewan uji yang 15 menit sebelum pemejanaan uranium 8 ppm 1ml/ 300 g BB i.v. diberi 1,2 ml/g BB i.v. perasan batang tebu 15%	55
<b>Gambar 9</b>	Histologi sel hepar pada kelompok III dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang 15 menit sebelum pemejanaan uranium 8 ppm 1ml/ 300 g BB i.v. diberi 1,2 ml/g BB i.v. perasan batang tebu 15%	56
<b>Gambar 10</b>	Mekanisme reaksi pemecahan elemen lipoidal penyusunan membran sel oleh elektron bebas e <sup>-</sup>	57
<b>Gambar 11</b>	Rumus molekul glukosa	59
<b>Gambar 12</b>	Rumus molekul karbohidrat	59
<b>Gambar 13</b>	Rumus molekul vitamin C	60
<b>Gambar 14</b>	Mekanisme aksi penghambatan reaksi peroksidasi lipid oleh satu molekul glukosa	60
<b>Gambar 15</b>	Mekanisme aksi penghambatan reaksi peroksidasi lipid oleh satu molekul karbohidrat	61
<b>Gambar 16</b>	Mekanisme aksi penghambatan reaksi peroksidasi lipid oleh satu molekul vitamin C	62

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1</b>	Gambar uranium dalam bentuk batuan ( <i>ore</i> )	67
<b>Lampiran 2:</b>	a. Gambar daun tebu ( <i>Saccharum Officinarum, L</i> )	68
	b. Gambar batang tebu ( <i>Saccharum Officinarum, L</i> )	68
	c. Gambar bunga tebu ( <i>Saccharum Officinarum, L</i> )	69
<b>Lampiran 4</b>	Jadwal penelitian	70
<b>Lampiran 5</b>	Surat keterangan hasil interpretasi data sel hepar	71
<b>Lampiran 6</b>	Surat keterangan hasil determinasi tanaman	72
<b>Lampiran 7</b>	Surat keterangan pengambilan hewan percobaan	73



**EFEK PERASAN BATANG TEBU (*Saccharum Officinarum L.*) PADA  
TIKUS PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI GANGGUAN SEL HATI  
AKIBAT INDUKSI URANIUM**

**INTISARI**

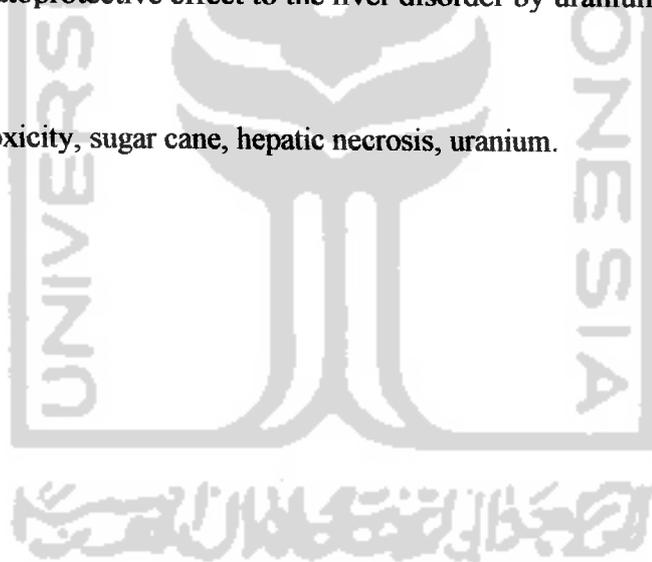
Penggunaan uranium sebagai bahan bakar ketenagaan nuklir dapat menimbulkan efek berbahaya, dan menyebabkan gangguan fungsi tubuh, salah satunya adalah nekrosis hati atau sirosis hepatitis. Berkaitan dengan hal ini, pengembangan senyawa pelindung kelainan hepar akibat keracunan uranium menjadi hal yang penting. Penelitian dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui pengaruh perasan tebu (*Saccharum Officinarum, L*) dalam mencegah atau mengurangi kerusakan jaringan hepar akibat keracunan uranium. Uji proteksi dilakukan dengan membagi tikus dengan umur 3 - 4 bulan menjadi tiga kelompok perlakuan. Kelompok I tanpa diberi perlakuan, kelompok II sebagai kontrol uranium diberi uranium kadar 8 ppm dengan dosis 1 ml/ 300 g BB i.v., kelompok III sebagai kelompok uji penghambatan sirosis hepatitis diberi perasan batang tebu kadar 15% dengan dosis 1,2 ml/ 300 g BB i.v. 15 menit sebelum diberi uranium kadar 8 ppm dengan dosis 1 ml/ 300 g BB i.v. Lima hari kemudian hewan didekapitasi dan diambil organ heparnya, kemudian dibuat preparat histologi dan diamati inti sel dan kromatinnya secara mikroskopik untuk menganalisis efek proteksinya. Berdasarkan hasil dan analisis data pada penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa perasan tebu (*Saccharum Officinarum, L*) memiliki efek hepatoprotektif terhadap degenerasi sel hepatosit tikus putih jantan yang diinduksi uranium.

**Kata kunci:** radiotoksisitas, tebu, nekrosis hati, uranium.

## **THE EFFECT OF SUGAR CANE (*Saccharum Officinarum L.*) STEM EXTRACT TO LIVER DISORDERS BY URANIUM CHALLENGED IN MALE RAT**

Utilization of uranium as power plant energy can make dangerously effect, and can cause functional body disorders, for example, liver necrosis. The aims of this research is to evaluate the protective effect of sugar cane (*Saccharum Officinarum, L.*) stem extract. This research was done using groups of 3 – 4 months male rats which every group has five rats. The first group as normal control, second group was given uranium 8 ppm i.v. with the dose of 1 ml/ 300 g BW of rat, and the third group was given sugar cane stem extract 15% with the dose of 1,2 ml/ 300g BB of rat 15 minutes just before admisnistrated uranium 8 ppm i.v. with the dose of 1 ml/ 300 g BW of rat. Five days later, all of groups was decapitated and take the liver organ, then create the histology sample and analize the structure of cell in order to determine its protection effect. Based on the results and data analysis, the conclusion is sugar cane (*Saccharum Officinarum, L.*) stem extract has a hepatoprotective effect to the liver disorder by uranium challenged in male rat.

**Keyword:** radiotoxicity, sugar cane, hepatic necrosis, uranium.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Sejarah penggunaan uranium, dalam bentuk oksida alami, awalnya digunakan sebagai pewarna tambahan kuning untuk gelas keramik (kaca kuning dengan 1% uranium oksida ditemukan di Naples, Italia). Ketika ditemukan kembali, pada awal abad 19, seluruh dunia hanya mengetahui jika sumber uranium di bumi ini hanya ada di tambang perak Habsburg di daerah Joachimsthal Negara Bohemia.

Ahli kimia Jerman Martin Heinrich Klaproth, pada tahun 1789 menemukan uranium didalam mineral yang disebut *pitchblende*. Uranium diberikan nama setelah planet Uranus ditemukan oleh William Herschel, 8 tahun sebelumnya. Uranium pertama kali diisolasikan sebagai metal pada tahun 1841 oleh Eugene-Melchoir Peligot. Tahun 1850 penggunaan uranium secara komersil pada pembuatan kaca dibangun oleh Lloyd dan Summerfield dari Birmingham, Inggris. Terakhir, pada tahun 1896, fisikawan Perancis, Henri Becquerel menemukan radioaktif dan proses radioaktifitas dengan mineral uranium.

Sebelum radiasi ditemukan, uranium digunakan dalam jumlah kecil untuk kaca kuning dan kaleng cat (seperti kaca uranium dalam *Fiestaware*) ada juga yang digunakan dalam bidang fotografi, contohnya uranium nitrat. Uranium juga digunakan pada filamen lampu dan dalam industri kulit, kayu dan cat. Garam uranium merupakan pewarna untuk sutra atau wool. Uranium juga digunakan sebagai pendekatan dentur.

Beberapa penggunaan uranium meliputi banyak bidang dalam kehidupan sehari-hari, misalnya saja:

- a. Waktu paro yang panjang dari isotop  $U^{238}$  ( $4.51 \times 10^9$  tahun) membuatnya dapat digunakan untuk memperkirakan umur fosil atau batuan dan tipe lain dari umur radiometrik lainnya.
- b. Uranil Asetat,  $UO_2(CH_3COO)_2$  digunakan dalam kimia analisis. Bentuknya adalah garam yang tidak larut dalam sodium.

- c. Logam uranium digunakan untuk target X-ray dalam pembuatan X-ray energi tingkat tinggi.
- d. Massa atom yang tinggi dapat membuat  $U^{238}$  sebagai pengakal radiasi.
- e. Dapat dicampur dengan besi untuk mendapatkan ferrouanium yang mengindikasikan sifat khusus besi dengan meningkatkan batas elastisitas dan kekuatan tekanan. Dan, merupakan katoda dalam photoelektrik tube dalam radiasi UV.
- f. Radio aktifitas tertentu dari  $U^{234} / U^{238}$  dapat digunakan untuk mencari jejak sumber air bersih dalam tanah.
- g. Uranium merupakan deoksidan kuat daripada vanadium dan akan didenitrogenis besi. (Anonim, 2006)

Penggunaan utama uranium dalam kehidupan masyarakat sipil adalah bahan bakar pembangkit listrik. Umumnya uranium yang digunakan dalam bentuk uranium kaya, dimana diproses untuk memperoleh level  $U^{235}$  yang lebih tinggi daripada uranium alami dan dapat digunakan untuk tujuan berbeda yang berhubungan dengan fisi nuklir. Pembangkit listrik ini umumnya menggunakan bahan bakar bertipikal kandungan 2% - 3%  $U^{235}$ , termasuk beberapa desain reaktor.

Seseorang bisa terpapar langsung dengan uranium (atau radioaktif turunannya) dengan menghirup langsung debu diudara atau dari produk tembakau jika pada saat penanaman tembakaunya diberikan pupuk fosfat, atau sedikit air dan makanan. Pada umumnya, masyarakat terpapar uranium pada makanan dan minuman, paparan perharinya jika diukur dari makanan memiliki *range* dari 0,07 hingga 1,1 mikrogram per hari. Jumlah dari uranium diudara memang kecil, tapi bagaimanapun juga, manusia yang hidup dekat dengan fasilitas pemerintahan yang membuat atau menguji nuklir atau fasilitas tambang atau proses batuan uranium untuk bahan bakar, mungkin akan meningkatkan paparannya terhadap gas radon, sebuah gas radioaktif bersifat karsinogen. (Anonim, 2006)

Berkaitan dengan hal tersebut diatas, dalam penelitian ini akan dibahas beberapa masalah berkaitan dengan keracunan uranium sehubungan dengan meningkatnya pemanfaatan uranium sebagai sumber tenaga potensial listrik.

Bahasan yang akan dikemukakan disini adalah mengenai:

1. Interaksi senyawa radioaktif uranium dengan sel hepar tikus.
2. Efek yang muncul pada interaksi senyawa uranium dengan sel hepar tikus.
3. Interaksi senyawa uji dengan materi biologi dan senyawa radioaktif.
4. Mekanisme interaksi senyawa uji dalam menghambat radiotoksitas akibat paparan senyawa uranium.

Efek paparan senyawa uranium salah satunya dapat menyebabkan terjadinya gangguan terhadap jaringan hepar (serosis hepatitis). Penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan terjadinya gangguan hepar yang dinyatakan dengan tingkat nekrosis masih terbatas akibat pemberian:

- a.  $\text{CCl}_4$  (Bergmeyer and Bern, 1974)
- b. Alkohol (Anonim, 1957)
- c. Parasetamol (Anonim 1978)
- d. Radiasi dosis toksik (Cheville, 1976)

Namun penelitian yang berkaitan dengan keracunan jaringan hepar akibat pemberian uranium belum pernah dilakukan. (Kamal, 1984)

Tanaman tebu diketahui memiliki kandungan glukosa, karbohidrat dan beberapa senyawa penting lainnya. Senyawa-senyawa tersebut pada manusia diantaranya berfungsi sebagai suplai energi yang digunakan sebagai regenerasi sel. Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui kemampuan dari batang tebu (*Saccharum officinarum, L.*) dalam mencegah atau mengurangi efek racun dari uranium terhadap hepar.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan pada mekanisme pembentukan kerusakan jaringan akibat paparan senyawa uranium yang kompleks, timbul pertanyaan apakah senyawa glukosa dalam batang tebu (*Saccharum officinarum, L.*) mempunyai efek inhibitor pada hepar tikus jantan galur wistar yang terpapar senyawa radioaktif uranium?.

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek inhibitor perasan batang tebu (*Saccharum officinarum*, L.) terhadap kerusakan sel hepatosit pada hepar tikus jantan galur wistar yang terpapar senyawa radioaktif berupa uranium.

### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian yang diperoleh diharapkan mampu memberikan bukti ilmiah bahwa perasan batang tebu dapat digunakan untuk pencegahan kelainan sel-sel hepatosit akibat paparan senyawa radioaktif uranium.



## BAB II STUDI PUSTAKA



### A. Tinjauan Pustaka

Isotop dan zat aktif dari uranium beracun, teratogen dan radioaktif. Hal ini bisa dilihat bahwa beberapa bahan aktif dari uranium menyebabkan kerusakan ginjal, tetapi hal tersebut bukan merupakan kesimpulan. Tidak ada kasus kematian yang disebabkan karena berhubungan dengan pekerjaan yang terlalu lama terpejan dan menghirup zat aktif uranium. Meskipun kejadian inhalasi langsung pada konsentrasi tinggi dari uranium heksaflorida menyebabkan *human fatalities*, kematian tersebut tidak berhubungan langsung. Berdasarkan data yang ada, terpejan dengan uranium alam atau uranium pada level yang ditemukan pada area limbah tidak mematikan bagi manusia.

Efek radiologi umumnya bersifat lokal karena merupakan alami dari radiasi alfa, bentukan primer dari sisa  $U^{238}$ . Bahan aktif uranium pada umumnya sedikit diserap oleh paru-paru dan mungkin meninggalkan bahaya radiologi. Uranil ( $UO_2^+$ ) ion, seperti dari uranium trioksida atau uranil nitrat dan uranium heksavalen lainnya memperlihatkan penyebab efek kelahiran dan perusakan sistem imun dalam laboratorium hewan.

#### 1. Radiotoksisitas Uranium

##### a. Interaksi radiasi uranium dengan materi biologi

Interaksi radiasi uranium dengan materi biologi memiliki 2 efek, yaitu efek langsung dan tak langsung. Efek langsung radiasi terhadap materi adalah terjadinya ionisasi pada materi, sedangkan efek tidak langsung berupa radikal bebas yang terbentuk akibat interaksi radiasi dengan media air yang berinteraksi dengan materi dan membentuk persenyawaan lain. (Nelly, 2005)

Interaksi radium dengan materi biologi secara langsung dapat menyebabkan kerusakan sel. Kerusakan sel yang disebabkan oleh radiasi nuklir memiliki perbedaan dibandingkan kerusakan sel yang disebabkan oleh senyawa kimia tertentu, paparan panas, atau penyinaran oleh cahaya dan lain sebagainya. Hal ini dikarenakan radiasi nuklir dapat menyebabkan ionisasi dalam sel.

Kerusakan sel karena radiasi melalui 4 tahap, yaitu :

### 1. Proses ionisasi

Proses ini berlangsung sangat singkat (orde  $10^{-16}$  detik) dan kemudian terjadi ionisasi. Oleh karena sel sebagian besar terdiri dari air, maka ionisasi awal yang terjadi adalah:



Air didalam sel akan terurai menjadi ion positif  $\text{H}_2\text{O}^+$  dan  $\text{e}^-$  sebagai ion negatif.

### 2. Proses kimia fisika

Dalam waktu yang singkat (orde  $10^{-16}$  detik) ion-ion yang terbentuk akan bereaksi dengan molekul air lainnya, menghasilkan beberapa macam produk. Reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut:



Pada proses kedua ini terbentuk juga radikal bebas reaktif, yaitu  $\text{OH}^*$  dan  $\text{H}^*$ . Radikal bebas  $\text{OH}^*$  dengan radikal bebas  $\text{OH}^*$  akan membentuk:



$\text{H}_2\text{O}_2$  adalah peroksida yang bersifat oksidator kuat.

### 3. Proses Biokimia

Proses biokimia ini berlangsung sangat singkat dengan orde beberapa detik. Radikal bebas dan peroksida akan menyerang molekul sel. Akibatnya, inti sel yang terdiri atas kromosom-kromosom akan mengalami gangguan baik secara ekstra seluler maupun intra seluler.

Beberapa molekul sel yang diserang oleh radikal bebas dan peroksida antara lain adalah:

a. Molekul protein

Molekul protein akan mengalami putus ikatan rantai panjang dan atau rantai sampingnya sehingga fungsi protein akan rusak sehingga menyebabkan mudahnya molekul protein melakukan reaksi lainnya.

b. Molekul enzim

Radikal bebas dan peroksida dapat merusak struktur molekul enzim sehingga fungsi enzim terganggu, dan daya katalis enzim dalam reaksi biokimia hilang.

c. Molekul lemak

Lemak yang tersusun oleh beberapa ikatan rangkap akan rusak oleh radikal bebas dan peroksida karena ikatan rangkapnya berubah.

d. Molekul karbohidrat

Karbohidrat yang merupakan sumber tenaga didalam tubuh akan terurai dan rusak akibat terkena radiasi.

e. Molekul DNA

Radiasi dapat merangsang proses biokimia yang menyebabkan terjadinya mutasi genetik yang akibatnya akan tampak pada keturunannya.

f. Kromosom

Inti sel yang mengandung kromosom dapat rusak dan berubah akibat terkena radiasi. Hal ini dapat berpengaruh pada sifat pembawa informasi genetik, seperti halnya pada molekul DNA.

4. Proses Biologis

Proses biologis yang terjadi bervariasi, dari yang mempunyai orde beberapa puluh menit sampai beberapa puluh tahun, tergantung pada tingkat kerusakan sel akibat proses kimia tersebut diatas.

Kerusakan sel dapat mengakibatkan:

- a) Kematian sel secara langsung akibat terkena radiasi.
- b) Pembelahan sel jadi terhambat atau tertunda.
- c) Terjadi perubahan yang permanen pada sel anak setelah terjadi pembelahan sel induk.

Dampak radiasi terhadap tubuh manusia yang mengakibatkan kerusakan sel secara umum dapat digolongkan menjadi 2 macam, yaitu:

- a. Efek somatik, adalah efek karena paparan radiasi yang secara langsung tampak atau segera dirasakan oleh orang yang terkena paparan radiasi dan ada pula yang dirasakan dikemudian hari atau efek yang tertunda.
- b. Efek herediter, adalah efek yang merusak sel-sel reproduksi sehingga berpengaruh pada sifat keturunan/genetik seseorang yang terkena radiasi.

Dalam kehidupan sehari-hari manusia dapat terpapar oleh senyawa uranium melalui dua cara, yaitu:

1. Secara *eksterna*, atau terkena paparan radiasi dari sumber radiasi yang berada diluar tubuh manusia.
2. Secara *interna*, atau terkena paparan radiasi akibat sumber radiasi ikut masuk ke dalam tubuh manusia. (Wardhana, 1995)

#### b. Efek biologis radiasi

Efek biologis radiasi dimulai dari sel, kemudian diikuti kerusakan beberapa jaringan. Efeknya terhadap tubuh tergantung dari efek yang ditimbulkan dari komponen penyusunnya. (Tubis and Wolf, 1976)

Efek biologis radiasi meliputi:

1. Efek radiasi pada sel (efek selular)

Radiasi pengion bekerja pada sistem biologis dengan jalan mengubah molekul. Reaksi yang terlihat adalah hasil kumulatifnya, antara lain:

- a. Efek radiasi pada membran sel.
- b. Efek radiasi pada metabolisme energi misalnya pembentukan ATP atau fosforilasi yang berkurang.
- c. Efek radiasi pada enzim.
- d. Efek radiasi pada proses sintesis, penurunan sintesis DNA.
- e. Efek radiasi pada kromosom.
- f. Efek radiasi pada pembelahan sel.

Terjadinya proses diatas tergantung pada dosis radiasi dan sifat sel. Kematian sel akibat radiasi umumnya disebabkan oleh sifat kumulatif dari kerusakan mutasi yang bersifat genetik.

Bagian yang paling resisten terhadap radiasi adalah enzim dan molekul vitamin. Setidaknya dibutuhkan jutaan Rad untuk dapat menginaktivasi enzim, dan beberapa vitamin hanya dapat diinaktivasi pada trilyunan Rad. (Wolf, 1976)

## 2. Efek Genetik

Efek terhadap alat reproduksi dapat diturunkan pada keturunannya, hal ini terjadi apabila dosis yang diberikan tidak menimbulkan kemandulan. Dosis yang kecil sekali sudah dapat menyebabkan perubahan gen (mutasi). (Nelly, 2005)

## 3. Efek radiasi pada jaringan

Sel akan menjadi radiosensitif jika sel mengalami mitotik secara cepat, dalam waktu yang lama (terjadi dalam banyak divisio) dan tidak mengalami diferensiasi, sebaliknya sel akan mengalami radioresistensi jika sel mengalami mitotik secara lambat, dalam waktu yang singkat serta terdiferensiasi dalam jumlah besar. (Bergonie and Tribondeau, 1906 *cit* Tubis and Wolf, 1976)

Klasifikasi sel berdasar tingkat radiosensitifitas meliputi :

Klas 1: Sel intermitotik vegetatif.

Sel ini merupakan sel yang paling radiosensitif. Sel tersebut sering membelah, menghasilkan anakan sel yang terus berdiferensiasi. Contoh sel pada jaringan hematopoetik (hemositoblas, limfoblas, eritroblas, myeloblas); sel germinal dari kelenjar saliva dan holokrin (kelenjar sebacea); dan limfosit.

Klas 2: Sel intermitotik terdiferensiasi.

Sel-sel ini pada umumnya kurang radiosensitif dibandingkan dengan kelas yang pertama. Sel tersebut dihasilkan oleh sel intermitotik vegetatif, dan umurnya relatif pendek. Sel-sel tersebut membelah dalam waktu singkat dan mengalami diferensiasi pada beberapa tingkat divisio. Semakin terdiferensiasi maka sel tersebut menjadi semakin radioresisten. Contoh: sel myeloid, sel eritroit.

Klas 3: Jaringan sel konektif multi potensial.

Sel-sel ini pada umumnya kurang radiosensitif dibanding klas 2, sel ini membelah oleh rangsangan tertentu, dan terdiferensiasi menjadi bermacam-macam fungsi dan morfologi, sel ini memiliki masa hidup yang lebih panjang dibandingkan kedua klas sebelumnya. Contoh: sel endotelial, sel mesenkimal.

Klas 4: Sel mitotik yang mengalami reversi.

Sel tersebut radioresistensinya sedang. Sel tersebut pada dasarnya tidak membelah, tetapi dapat membelah pada kondisi khusus. Contoh: sel epitel parenkim dan sel pembuluh dalam kelenjar saliva, hati, ginjal dan pankreas.

Klas 5: Sel post mitotik.

Sel ini merupakan sel yang paling resisten diantara keempat klas yang sebelumnya. Sel tersebut jarang membelah dan terdiferensiasi dalam jumlah besar. Beberapa dari sel ini tidak dapat tergantikan atau bersifat irreversibel, dan memiliki masa hidup yang panjang. Contohnya: neuron dan beberapa sel otot; eritrosit, spermatid, spermatozoa. (Tannenbaum, 1951)

Pada umumnya tingkat efek biologi tergantung dari kerentanan individu dan faktor faktor lain, khususnya yang berkaitan dengan toksisitas uranium, faktor-faktor yang perlu diperhatikan adalah jenis senyawa uranium yang digunakan, cara penggunaan, spesies biologi, jumlah senyawa uranium yang diberikan.

- a. Senyawa uranium alam, senyawa yang akhir-akhir ini ketoksikannya meningkat. Senyawa uranium meliputi:
  - a)  $UO_3$ ,  $U_3O_8$ ,  $UF_4$ : relativ tidak toksik meskipun pada dosis tinggi.
  - b)  $UO_3$ ,  $UCl_4$ : toksik pada dosis tinggi.
  - c)  $UO_2(NO_3)_2$ ,  $UO_4$ ,  $Na_2U_2O_7$ : toksik pada dosis sedang.
  - d)  $UO_2F_2$ : toksik, bahkan pada dosis kecil.
- b. Kelarutan senyawa uranium dan kecepatan absorpsi dalam saluran gastrointestinal

Kelarutan senyawa uranium dan kecepatan absorpsi dalam saluran gastrointestinal merupakan faktor yang paling menentukan tingkat toksisitas yang ditimbulkan,  $UO_2$  yang tidak larut tidak menimbulkan efek toksik pada tikus walaupun diberikan dalam dosis tinggi setiap hari selama satu tahun sedangkan uranil nitrat yang mudah larut yang diberikan dalam jumlah kira-kira 1 persen setiap harinya dapat menimbulkan ketoksikan akut pada tikus. Manifestasi klinis yang ditemukan dalam jaringan menunjukkan bahwa jumlah uranium yang diabsorpsi masuk dalam darah sangat besar ketika uranium diberikan dalam bentuk  $UO_2(NO_3)_2$  yang larut daripada  $UO_2$  yang tidak larut.

c. Atom-atom penyusun senyawa

Ketoksikan senyawa uranium tergantung dari atom-atom penyusun senyawa-senyawa tersebut. Anion sebagai komponen penyusun senyawa uranium berperan dalam menimbulkan efek toksik, misalnya pada  $\text{UO}_2\text{F}_2$  yang memiliki toksisitas lebih besar.

d. Tempat masuknya senyawa uranium kedalam tubuh

Tempat masuknya senyawa uranium kedalam tubuh menentukan besarnya derajat toksisitas. Saat senyawa uranium berada dalam sirkulasi darah, baik melalui intravena, subkutan atau intraperitoneal; kontak dengan kulit atau membran mukosa; inhalasi; atau oral, distribusi dan efeknya sama dan tidak tergantung pada cara pemberian.

e. Kontak dengan kulit

Percobaan dengan menggunakan larutan 1 gram uranil nitrat heksahidrat dalam 25 mL etil eter, dan dengan menggunakan pipet diteteskan tiga tetes diatas kulit pada daerah interskapular tikus tiga kali dalam satu minggu selama satu tahun menunjukkan dengan menggunakan perubahan berat badan ternyata absorpsi uranil nitrat pada kulit kira-kira empat kali lebih besar dari pada absorpsi uranil nitrat secara oral.

f. Inhalasi

Percobaan secara inhalasi menunjukkan bahwa debu  $\text{UO}_2$  tidak menimbulkan efek toksik walaupun ada mungkin merupakan gabungan efek toksik karena pemberian secara ingesti dan injeksi subkutan. Hal ini berdasarkan fakta bahwa senyawa uranium yang mudah larut mungkin diabsorpsi melalui paru-paru, dan kemudian masuk ke dalam saluran gastrointestinal.

g. Spesies biologi

Spesies biologi memiliki peranan penting dalam menentukan tingkat efek toksik yang dihasilkan dari pemberian sejumlah senyawa uranium. (Wolf, 1976)

## 2. Uranium

Uranium merupakan elemen kimiawi dalam tabel periodik unsur yang memiliki simbol U dan memiliki nomer atom 92. Berat, putih keperakan, metalik, radioaktif alami, uranium memiliki seri aktinid. Isotopnya  $U^{235}$  dan derajat terkecilnya  $U^{233}$  digunakan sebagai bahan bakar reaksi nuklir dan bahan peledak untuk bom nuklir. Uranium deplesi ( $U^{238}$ ) digunakan dalam penetrator energi kinetik dan plat baju perang.

### a. Karakteristik Uranium

Ketika dibersihkan, uranium berwarna putih perak, logam radioaktif lemah, dimana lebih lembek dari besi. Uranium ini dapat ditempa, dapat dibengkokkan dan sangat paramagnetik. Logam uranium memiliki densitas yang tinggi, 65% lebih tinggi dari timah hitam, tetapi lebih rendah densitasnya daripada emas. Ketika dipisahkan dengan air dingin biasa, di udara, logam uranium terlindungi dengan lapisan uranium oksida. Uranium dalam batuan di ekstrak secara kimiawi dan diubah dalam uranium dioksida atau bentuk kimia lainnya yang digunakan dalam industri.

Logam uranium memiliki tiga bentuk allotropik:

1. Alfa (ortorombik) stabil pada suhu diatas  $667,7\text{ }^{\circ}\text{C}$
2. Beta (tetragonal) stabil pada suhu dari  $667,7\text{ }^{\circ}\text{C}$  ke  $774,8\text{ }^{\circ}\text{C}$
3. Gamma (*body-centre cubic*) dari  $774,8\text{ }^{\circ}\text{C}$  ke titik cair - keadaan ini merupakan titik tempa. (Deffeyes and MacGregor, 1980 *cit* Anonim, 2006)

Logam uranium alami terdiri  $0,71\%$   $U^{235}$ ;  $99,28\%$   $U^{238}$ ; dan  $0,0054\%$   $U^{234}$ . Pada umumnya untuk memproduksi senyawa kaya uranium, proses pemisahan isotop diganti sebuah bagian pengganti dari  $U^{235}$  untuk dipakai dalam energi nuklir, senjata atau penggunaan lainnya. Mengingat, uranium deplesi hanya berisi  $0,2\%$  sampai  $0,4\%$   $U^{235}$ . Karena uranium alami dimulai dengan prosentase yang rendah  $U^{235}$ , maka banyaknya proses akan menghasilkan jumlah besar uranium deplesi. Sebagai contohnya, memproduksi 1 kg dari 5% kaya uranium membutuhkan 11,8 kg uranium alami, dan meninggalkan sekitar 10,8 kg dari deplesi uranium dan hanya  $0,3\%$   $U^{235}$  yang tertinggal.

Ada 2 prinsip isotop yaitu:  $U^{235}$  dan  $U^{238}$ . Kejadian alami uranium juga terdiri dari sejumlah atom dari isotop  $U^{234}$ , dimana sebuah produk sisa dari  $U^{238}$ . Isotop  $U^{235}$  atau uranium kaya yang merupakan hal penting untuk reaktor nuklir dan senjata nuklir karena hal tersebut merupakan isotop yang berada dalam untuk beberapa besar yang terbagi oleh suhu neutron. Isotop  $U^{238}$  juga sangat penting karena dapat menyerap neutron untuk memproduksi isotop radioaktif yang kemudian menjadi isotop  $Pu^{239}$  (plutonium), dimana plutonium ini juga memiliki sifat terbagi.

Bentuk dari  $U^{233}$  juga terbagi dan dibuat dari Thorium-232 dengan penghancuran oleh netron.

Uranium merupakan elemen pertama yang ditemukan untuk dibagi. Penghancuran dengan beberapa neutron secara lambat, isotop  $U^{235}$  ini menjadi isotop  $U^{236}$  yang memiliki umur yang pendek, dimana dipisah secepatnya kedalam 2 nuklei kecil, menghasilkan ikatan energi nuklir dan netron lainnya. Jika neutron ini diabsorpsi oleh nuklei  $U^{235}$  lainnya, terjadi reaksi rantai nuklir, dan jika tidak ada penyerapan oleh beberapa neutron dan reaksi yang lambat, terjadilah ledakan.

#### **b. Kejadian**

Uranium merupakan proses elemen alami yang ditemukan pada level rendah diantara semua bebatuan, tanah maupun air. Hal tersebut merupakan elemen berlevel tinggi yang ditemukan dalam jumlah signifikan dibumi.

Merupakan pertimbangan yang lebih daripada antimoni, berillium, kadmium, emas, merkuri perak atau tungsten dan selebihnya arsenik atau molibdenum. Semua itu ditemukan pada beberapa mineral termasuk uraninit (batuan uranium), autunit, *uranophane*, *torbernite* dan *coffinite*. Konsentrasi signifikan dari uranium terjadi pada beberapa bentuk seperti deposit batuan fosfat, dan mineral seperti lignit, dan pasir monasit pada batuan kaya uranium.

Sisa dari uranium, thorium dan potassium-40 pada lapisan bumi merupakan sumber panas yang menjaga keluarnya cairan bumi dan mengendalikan pergerakan lapisan, dimana mengendalikan pergerakan lempeng bumi (tektonik).

Batuan uranium merupakan batuan yang berisi mineralisasi uranium pada konsentrasi yang bisa ditambang secara ekonomis, tipikal 1 sampai 4 pon dari uranium oksida per ton atau 0,05% sampai 0,20% uranium oksida.

### c. Produksi

Tingkat komersilitas uranium bisa diproduksi termasuk reduksi dari uranium halida dengan alkali atau logam alkali bumi. Logam uranium bisa juga dibuat melalui elektrolisis dari  $KUF_5$  atau  $UF_4$ , bentuk tak terlarutkan  $CaCl_2$  dan  $NaCl$ . Uranium murni bisa diproduksi dengan dekomposisi suhu dari uranium halida pada filamen yang panas.

### d. Bahan aktif

1. *Uranium Tetrafluoride* ( $UF_4$ ) dikenal dengan garam hijau dan sebuah produk antara dalam produksi dari uranium heksaflorida yang merupakan pendekatan dari tanah hijau emerald.
2. *Uranium Hexafluoride* ( $UF_6$ ) merupakan padatan kristal hampir tak berwarna dimana terbentuk serbuk pada suhu diatas. Merupakan bahan aktif uranium yang digunakan untuk 2 proses yang banyak, difusi gas dan sentrifugasi gas. Lebih mudahnya disebut "hex" dalam industri. Senyawa ini bersifat korosif untuk beberapa logam dan reaktif untuk air dan minyak.
3. *Yellowcake* merupakan konsentasi uranium. *Yellowcake* diambil dari warna dan tekstur dari konsentrasi saat ditambang untuk pertama kalinya, meskipun pada kenyataannya pada penambangan modern dengan menggunakan pengukuran suhu tinggi menghasilkan warna hitam. Singkatnya, zat aktif dalam *yellowcake* tidak teridentifikasi, pada tahun 1970, Biro Pertambangan Amerika menyatakan bahwa *yellowcake* merupakan bentuk presipitasi akhir menjadi amonium diuranat atau sodium diuranat. Komposisinya bermacam-macam dan tergantung kondisi presipitannya. Termasuk didalamnya: uranium hidroksida, uranil sulfat, sodium para-*uranate*, uranil peroksida dan uranium oksida. *Yellowcake* modern saat ini mengandung 70% sampai 90% per beratnya uranium oxide ( $U_3O_8$ ), uranium lainnya (seperti:  $UO_2$  dan  $UO_3$ , oksida paling stabil.  $U_3O_8$ , diperkirakan 1: 2 campurannya). (Hausen, 2006 cit Anonim, 2006)

4. *Uranium Dioksida* berwarna coklat hitam, serbuk kristal, digunakan pertama tahun 1800 akhir hingga pertengahan tahun 1900 pada kaca keramik yang sekarang digunakan sebagai bahan bakar nuklir.
5. *Uranil Nitrat* ( $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ ) merupakan racun, garam yang terlarut. Kelihatan sebagai kristal padat berwarna kuning.
6. *Uranium Rhodium Germanium* (URhGe) merupakan penemuan pertama campuran yang menjadi konduksi dalam lingkungan elektromagnetik.
7. *Uranium Karbonat* ( $\text{UO}_2 (\text{CO}_3)$ ) ditemukan diantara mineral dan fraksi organik dari batubara dan abunya. Dan, merupakan komponen utama dari uranium dalam penambangan
8. *Uranium Trihidrit* ( $\text{UH}_3$ ) merupakan serbuk hitam, sangat reaktif dan *pyrophoric*. (Anonim, 2006)

**e. Isotop**

Bentuk alami dari uranium terbentuk atas 3 macam isotop,  $\text{U}^{238}$ ,  $\text{U}^{235}$ , dan  $\text{U}^{234}$ , dengan  $\text{U}^{238}$  menjadi lebih banyak (99,3% perbanyakan alami). Semua 3 isotop merupakan radioaktif, menghasilkan radioisotop, dengan perbanyakan dan stabilitas  $\text{U}^{238}$  dengan waktu paro  $4,5 \times 10^9$  tahun,  $\text{U}^{235}$  dengan waktu paro  $7 \times 10^8$  tahun, dan  $\text{U}^{234}$  dengan waktu paro  $2,5 \times 10^5$  tahun.  $\text{U}^{238}$  merupakan  $\alpha$  emitter, sisanya termasuk sisa uranium alami masuk kedalam seri timbal (Pb).

Isotop uranium bisa dipisahkan untuk meningkatkan konsentrasi dari satu isotop relatif ke isotop yang lain. Proses ini dinamakan peningkatan atau pengkayaan. Untuk memperkirakan fraksi  $\text{U}^{235}$  ditingkatkan untuk memperbesar signifikansi dari 0,711% (oleh berat) (tipikal untuk level dari 3% sampai 7%).  $\text{U}^{235}$  merupakan tipe utama material fisi untuk reaksi tenaga nuklir. Kedua  $\text{U}^{235}$  atau  $\text{Pu}^{239}$  digunakan sebagai senjata perang. Prosesnya menghasilkan sejumlah besar uranium yang didepleksi dari  $\text{U}^{235}$  dan dengan hubungan peningkatan fraksi dari  $\text{U}^{238}$  disebut depleksi uranium. Untuk memperkirakan depleksi, konsentrasi isotop  $\text{U}^{235}$  diturunkan menjadi signifikan kurang dari 0,711% (oleh berat). Tipikal jumlah dari  $\text{U}^{235}$  tinggal dalam depleksi uranium adalah 0,2% sampai 0,3%. Hal ini, menyatakan dimana dari 28% sampai 42% dari fraksi asli dari  $\text{U}^{235}$ . (Anonim, 2006)

### **3. Antioksidan dan Radikal Bebas**

#### **a. Antioksidan**

Antioksidan merupakan senyawa kimia yang mereduksi kecepatan reaksi oksidasi dalam konteks yang spesifik, dimana reaksi oksidasi merupakan reaksi kimia yang membawa transfer elektron dari substansi agen oksidasi. Semua makhluk hidup menjaga lingkungan intraselnya dari penurunan, semua sel berisi sistem dari antioksidan untuk mencegah kerusakan kimia kedalam komponen sel akibat oksidasi. Antioksidan ini termasuk glutathion, asam askorbat dan beberapa substrat enzim seperti peroksidase dan oksido reduktase.

Antioksidan memiliki mekanisme mereduksi kerusakan oksidatif sel dan biomolekuler. Penelitian menemukan korelasi yang tinggi antara kerusakan oksidatif dengan kejadian penyakit. Sebagai contohnya: oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) berhubungan langsung dengan penyakit kardiovaskular. Proses yang berlanjut ke aterogenesis, aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lengkap, membawa senyawa kesemua bagian dan jaringan, akan tetapi prekursor oksidasi LDL oleh radikal bebas, menghasilkan pada inflamasi dan bentuk plak.

Penelitian ini berkeyakinan bahwa mengkonsumsi makanan kaya antioksidan menurunkan kerusakan sel dan biokimia dari radikal bebas. Mungkin secara pelan, merusak bahkan mengembalikan penyakit dari kerusakan, dan mungkin memperlambat penuaan. Hal tersebut merupakan dasar dari teori radikal bebas terhadap umur.

Beberapa reaksi dalam tubuh manusia menghasilkan radikal bebas dengan membawa ion logam. Beberapa antioksidan, seperti tanin dalam kacang dan teh, akan membentuk kelat dengan ion logam. Semua itu tidak hanya mengurangi bentuk dari ion radikal bebas, tapi juga mencegah logam dari oksidasi sel dan biokimia secara langsung.

Dengan melakukan penghancuran radikal bebas dan mereduksi kerusakan sel, antioksidan, sebagai kelompok, bisa:

- 1) Memelihara kesehatan mata dan mencegah makular degenerasi, katarak dan degenerasi mata lainnya.
- 2) Menjaga sistem imunitas.

- 3) Mencegah penuaan dini, dan degenerasi syaraf penyerta, seperti penurunan fungsi otak dan syaraf.
- 4) Mencegah kerusakan DNA dan mempunyai efek anti karsinogenik.
- 5) Mempunyai efek antiteratogenik, yang menjaga kesehatan jantung dan mencegah aterosklerosis, serangan jantung, stroke dan penyakit jantung lainnya.
- 6) Antioksidan menurunkan LDL, meningkatkan HDL dan hipotensi. Mekanismenya sampai sekarang belum diketahui sepenuhnya, dan pada kasus diet tinggi, antioksidan bisa mengurangi kolesterol. (Diaz et al, 1999)

Semua organisme hidup terdiri atas sistem yang komplek dari enzim antioksidan dan kimia. Beberapa sistem, seperti thioiredoksin, merupakan perlindungan yang menyangkut seluruh evolusi dan dibutuhkan dalam hidup. Antioksidan dalam sistem biologis memiliki banyak keuntungan, termasuk melawan kerusakan oksidatif dan berperan dalam kehidupan sel.

Mekanisme aksi umum dalam antioksidan dalam sel adalah mencegah kerusakan melalui mekanisme aksi spesies oksigen reaktif. Spesies oksigen reaktif termasuk hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), anion superoksida ( $O_2^-$ ) dan radikal bebas seperti radikal hidroksil ( $*OH$ ). Molekul ini tidak stabil dan bereaktif tinggi, dan bisa merusak sel dengan cara reaksi kimia berantai seperti peroksidasi lipid, atau formasi DNA yang mengakibatkan potensi kanker atau kematian sel.

Antioksidan merupakan senyawa penting didalam mitokondria dari sel eukariotik, sejak penggunaan oksigen sebagai bagian dari proses regenerasi energi menghasilkan species oksigen reaktif. Proses dari metabolisme aerob membutuhkan oksigen karena untuk memperoleh tempat untuk elektron dalam tahap oksidasi dari siklus asam sitrat (sebagai contoh: oksigen merupakan tempat akhir dari reaksi redoks). Bagaimanapun juga, anion superoksida diproduksi sebagai produk dari reduksi oksigen pada rantai transport elektron. Khususnya, reduksi dari koenzim Q pada kompleks III merupakan sumber utama anion superoksida, sejak radikal bebas reaktif tinggi membentuk intermediet ( $Q^{\bullet-}$ ). radikal yang tidak stabil ini membuat bocor; kemudian elektron loncat ke arah molekul oksigen dan membentuk anion superoksida.

Contoh penting dari sistem bahwa sel memiliki regulasi keadaan redoks dan berfungsi sebagai proteksi dari spesies oksigen reaktif meliputi:

1. Sistem thioredoksin, termasuk thioredoksin dan reduktase thioredoksin. Thioredoksin merupakan 12-kDa protein yang tampak pada semua sekuen organisme kecuali *Tropheryma whippei* (bakteri penyebab penyakit *wipple*). Bagian aktif dari thioredoksin terdiri dari dua sistein bertetangga, sebagai bagian dari perlindungan motif CXXC, yang bisa mengedarkan ditiol aktif (tereduksi) dan bentuk oksidasi disulfida. Dalam keadaan aktif, aksi thioredoksin merupakan agen reduksi yang efisien, membersihkan spesies oksigen reaktif dan protein lainnya pada keadaan reduksi. Setelah oksidasi, thioredoksin aktif diregenerasi oleh thioredoksin reduktase, dan direduksi balik oleh NADPH.
2. Sistem glutathion, termasuk glutathion, glutathion reduktase dan glutathion peroksidase. Glutathion reduktase merupakan enzim dengan empat selenium - terdiri beberapa grup yang mengkatalisis kerusakan dari hidrogen peroksida dan melindungi lipid dalam dinding sel dari peroksidasi. Ada setidaknya empat gen perbedaan glutathion peroksidase dalam hewan. Glutathion peroksidase 1 berjumlah banyak dan sangat efisien membersihkan  $H_2O_2$ , dimana glutathion peroksidase 4 merupakan pembersih utama dari lipid hidroperoksida. Glutathion merupakan kebutuhan hidup binatang, gen pengatur tikus biosintesis glutathionnya dihentikan sebelum lahir. Bagaimanapun, glutathion peroksidase 1 merupakan hal yang tidak harus dimiliki: gen pengatur tikus untuk kekurangan enzim ini bisa hidup dengan normal.
3. Superoksida dismutase (SOD), kelas dari penutup hubungan enzim yang mengkatalisis kerusakan dari anion superperoksida tinggi kedalam oksigen dan hidrogen peroksida. Protein SOD tampak pada hampir keseluruhan sel aerob dan pada cairan ekstraseluler. Tiap-tiap molekul dari superoksida dismutase terdiri dari atom-atom tembaga, seng, mangan atau besi. SOD yang dibentuk di mitokondria terdiri mangan (MnSOD). SOD ini disintesis pada matriks dari mitokondria. SOD yang dibentuk pada sitoplasma dari sel terdiri atas tembaga dan seng (CuZnSOD). Ada juga bentuk ketiga dari SOD pada cairan ekstraseluler, berisi EC-SOD (juga berisi tembaga dan seng pada sisi

aktif). MnSOD nampak penting secara biologis sejak tikus kekurangan gen mati segera sesaat setelah lahir. Tikus kekurangan CuZnSOD mempunyai masa hidup pendek, tetapi kekurangan EC-SOD tikus memiliki efek minimal.

4. Katalase, bentuk enzim terluas yang terdiri atas empat atom besi pada 500 atom asam amino protein. Perubahan katalisis katalase dari hidrogen peroksida pada air dan oksigen berkisar diatas 6 juta permenitnya. Katalase memiliki perputaran kedua racun oksidasi termasuk formaldehid, asam format dan alkohol. Hitungan putaran katalase pada hewan sampai saat ini masih diperdebatkan sejak manusia dengan defisiensi katalase genetik (acatalesmia) mengalami beberapa efek sakit dan delesi genetik dari katalase pada gen tikus tidak merugikan keduanya sama sekali.
5. Peroksiredoksin katalis reduksi dari hidrogen peroksida, alkil peroksida, hidroperoksida seperti peroksininitrit. Ada 6 perbedaan peroksiredoksin yang diketahui. Ablasi genetik dari peroksiredoksin 1 atau 2 kasus masa hidup pendek dan anemia hemolitik pada tikus.
6. Asam urat merupakan antioksidan pada konsentrasi tertinggi pada cairan ekstraseluler pada manusia dan primata. Hal ini, mungkin memiliki parsial pengganti vitamin C pada evolusi manusia. (Diaz *et al*, 1999 *cit* Anonim, 2006)

#### b. Radikal bebas

Atom umumnya bersifat stabil pada keadaan *ground state*. Sebuah atom tertimbang ke *ground* ketika setiap elektron pada lapisan terluar ditambahkan elektron spin pada lawannya. Berdasar definisi sebuah radikal bebas merupakan beberapa atom (seperti: oksigen, nitrogen) dengan setidaknya satu elektron tidak berpasangan pada lapisan terluar, dan kemampuan berdiri sendiri. Radikal bebas mudah terbentuk ketika ikatan kovalen antara satuan itu putus dan satu elektron meninggalkan dengan setiap atom barunya membentuk atom. Radikal bebas memiliki reaktifitas tinggi selama ada elektron tak berpasangan. Literatur menyatakan bahwa radikal hanya mempunyai sebuah pusat oksigen. Beberapa radikal bebas pembawa oksigen bisa berpengaruh menjadi sebuah spesies oksigen reaktif (ROS; *Reactive Oxygen Species*). Oksigen pusat terdiri atas dua elektron bebas diluar lapisannya. Ketika radikal bebas diambil elektronnya dari senyawa

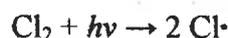
aktif disekitarnya atau molekul sebuah radikal bebas terbentuk. Pada pembentukan radikal bebas baru lalu kembali ke *ground state* dengan mengambil elektron dengan spin anti paralel dari struktur sel atau molekul. Kemudian rantai reaksi berlanjut dan bisa terus berlanjut.

ETC (*Electron Transport Chain*), dimana ditemukan pada membran dalam mitokondrial, menggunakan oksigen untuk mengatur energi dalam bentuk ATP. Aksi oksigen sebagai terminal aseptor dengan ETC. Literatur meyakini bahwa 2% - 5% dari total oksigen diambil selama istirahat dan pengambilannya memiliki kemampuan untuk membentuk radikal superoksida berbahaya *via* pelepasan elektron. Selama pengambilan elektron meningkat 10 sampai 20 berlipat hingga 35 -70 ml/ kg/ menit. Kemudian, elektron meninggalkan ETC yang selanjutnya meninggi. Lalu, setelah dijumlahkan, 6 sampai 3,5 ml/ kg/ menit dari total energi diambil selama pengambilan berkemampuan membentuk radikal bebas. Elektron nampak meninggalkan ETC pada sitokrom *ubikon* level C.

Ada beberapa nomer tipe dari radikal bebas yang bisa dibentuk dari dalam tubuh, bagian ini hanya berlangsung pada ROS. Umumnya, ROS termasuk anion superoksida ( $O_2^-$ ), radikal hidroksil ( $^*OH$ ), singlet oksigen ( $^1O_2$ ), dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Anion superoksida terbentuk ketika oksigen ( $O_2$ ) mendapat tambahan elektron, meninggalkan molekul dengan hanya satu elektron bebas. Dengan mitokondria  $O_2^-$ , yang merupakan bentuk lanjutan, kecepatan dari formasi tergantung pada jumlah dari oksigen yang masuk dalam mitokondria pada waktu pemberian. Radikal hidroksil berumur pendek, tetapi merupakan radikal penghancur dalam tubuh. Tipe dari radikal bebas bisa dibentuk dari  $O_2^-$  dan  $H_2O_2$  *via* reaksi Harber-Weiss. Interaksi dari tembaga atau besi dan  $H_2O_2$  juga memproduksi  $OH^*$  sebagai observasi pertama oleh Fenton. Reaksi ini signifikan sebagai substrat yang ditemukan pada tubuh dan mudah berinteraksi. Hidrogen peroksida diproduksi *in vivo* pada beberapa reaksi. Hidrogen peroksida merupakan senyawa unik karena bisa diubah menjadi radikal hidroksil yang bersifat merusak pada tingkat tinggi atau dikatalisis dan diekskresi sebagai air. Glutation peroksida esensial untuk perubahan dari glutation ke glutation teroksidasi, selama dimana  $H_2O_2$  diubah menjadi air. Jika  $H_2O_2$  tidak diubah menjadi air akan terbentuk  $^1O_2$ .

Oksigen singlet bukan merupakan radikal bebas, tapi bisa terbentuk selama reaksi radikal dan bisa menyebabkan reaksi lanjut. Singlet oksigen melanggar aturan Hund tentang pengisian elektron yang mempunyai delapan elektron terluar berada pada pasangan meninggalkan satu orbital dari level energi kosong yang sama. Ketika energi oksigen tereksitasi satu dari elektron bisa melompat ke orbital kosong ke molekul yang baru dan beraksi sebagai katalis untuk pembentukan radikal bebas. Molekul juga bisa berinteraksi dengan molekul yang lainnya membentuk radikal bebas yang baru.

Pada penulisan kimia, radikal bebas merupakan dituliskan frekuentif dengan titik disebelah kanan simbol atom atau molekular formula seperti :



Mekanisme reaksi radikal menggunakan satu anak panah untuk menggambarkan pergerakan elektron singel:



Gambar 1. Mekanisme pergerakan electron single. (Anonim, 2006)

Pemutusan homolitik dari putusnya ikatan digambarkan dengan panah “kail” untuk mengenalkan pergerakan dari dua elektron digambarkan oleh panah lurus. Harus dicatat bahwa elektron sekunder dari ikatan yang putus juga bergerak berpasangan dengan serangan radikal elektron, namun hal ini bukan merupakan indikasi dalam kasus ini.

Dalam kimia, radikal bebas mengambil bagian pada tambahan radikal dan radikal substitusi sebagai reaktif intermediet. Reaksinya membawa radikal bebas selalu bisa dipisah kedalam 3 proses, yaitu:

- a. Inisiasi, reaksi dimana hasilnya meningkat pada nomer radikal bebas. Mereka mungkin membawa formasi dari radikal bebas dari spesies stabil sebagai reaksi 1 diatas atau akan membawa reaksi dari radikal bebas dengan spesies stabil untuk membentuk radikal bebas.
- b. Propagasi reaksi merupakan reaksi yang membawa radikal bebas dimana total nomer dari radikal bebas sama tinggalnya.

- c. Terminasi reaksi merupakan reaksi menghasilkan penurunan nomer dari radikal bebas. Tipikal 2 radikal bebas berkombinasi untuk membentuk spesies yang lebih stabil, sebagai contoh:  $2\text{Cl}\cdot \rightarrow \text{Cl}_2$ . (Diaz *et al*, 1999 cit Anonim, 2006)

Radikal umur panjang bisa dikategorikan:

#### 1. Radikal yang stabil

Radikal organik murni bisa berumur panjang jika terjadi pada sistem konjugasi, seperti radikal derivat dari vitamin E. Ada beberapa ratus yang diketahui contoh dari radikal tiazil heterosiklik dimana menunjukkan pergerakan dan stabilitas termodinamika, dan hanya dengan keberadaan  $\pi$  stabilitas resonansi yang terbatas.

#### 2. Radikal persisten

Bahan aktif persisten radikal memiliki kumpulan sterik yang panjang disekitar pusat radikal dan secara fisik membuatnya susah bereaksi dengan molekul lainnya. Contohnya termasuk radikal Gomberg (trifenilmetil), garam Fremy (Potasium Nitrodisulfonate,  $(\text{KSO}_3)_2\text{NO}^*$ , nitroksida (rumus umum  $\text{R}_2\text{NO}^*$ ) seperti verdasil, nitronil nitroksida dan azefenilenil. Radikal bebas umur panjang adalah melanin, dimana bisa berusia jutaan tahun.

#### 3. Biradikal

Biradikal merupakan molekul yang terdiri dari dua pusat radikal.

Radikal multi center bisa eksis dalam sebuah molekul. Radikal alkil intermediet terstabilkan oleh karbokation: semakin diganti akan semakin stabil sebuah pusat radikal. Hal ini akan melangsungkan reaksinya: pembentukan tersier radikal ( $\text{R}_3\text{C}\cdot$ ) merupakan hasil dari sekunder ( $\text{R}_2\text{HC}\cdot$ ) atau primer ( $\text{RH}_2\text{C}\cdot$ ). Bagaimanapun juga, radikal selanjutnya membentuk gugus fungsi seperti, karbonil, nitril dan radikal yang lebih stabil dari radikal alkil tersier. Radikal menyerang ikatan rangkap, tetapi tidak seperti ion yang sama, mereka lebih langsung oleh interaksi elektrostatis. Sebagai contoh, reaktifitas dari ion nukleofilik dengan  $\alpha,\beta$ -komposisi tak tersaturasi ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ) merupakan efek penyeimbang elektron langsung dari oksigen, menghasilkan pada muatan parsial positif pada karbonil karbon. Ada dua reaksi yang ada pada kasus ionik: karbonil diserang pada penambahan langsung karbonil, atau molekul diserang pada

konjugasi tambahan, dan pada kasus lain, muatan nukleofil diambil oleh oksigen. Radikal bertambah cepat ke ikatan rangkap, dan menghasilkan karbonil alfa radikal yang bersifat relatif stabil. Setidaknya, karakter elektrofilik atau neutrofilik dari radikal ditampakkan pada variasi desakan (contohnya: tendensi alternatif dari kopolimerisasi dari *maleic anhidrida* (elektrofilik) dan *styrene* (sangat nukleofilik).

Pada reaksi intramolekuler, kontrol presisi bisa dicapai pada reaktivitas yang ekstrim dari radikal. Radikal akan menyerang sisi reaktif yang terluar yang terbaca. Ketika ada pilihan, preferensi untuk lima anggota cincin diobservasi: empat anggota cincin terbalik, dan benturan dengan lima karbon atau lebih pada rantai bersifat infrekuentif.

Radikal bebas memainkan peranan penting dalam proses biologi makhluk hidup, beberapa dibutuhkan untuk kelangsungan hidup, seperti kematian intraseluler pada bakteri oleh netrofil granulosit. Radikal bebas juga mengimplikasi pada proses penandaan sel. Dua senyawa yang penting pada radikal bebas dengan pusat oksigen adalah superoksida dan radikal hidroksil. Mereka diturunkan dari molekular oksigen dibawah kondisi pengurangan. Bagaimanapun, karena reaktivitasnya, radikal bebas yang sama bisa berpartisipasi pada reaksi samping yang tidak diinginkan menghasilkan kehancuran sel. Beberapa bentuk kanker merupakan hasil reaksi antara radikal bebas dengan DNA, menghasilkan mutasi yang bisa menimbulkan efek samping siklus sel dan berpotensi pada maligna. Beberapa simptom bermunculan seperti aterosklerosis juga ditandai untuk induksi oksidasi radikal bebas dari beberapa senyawa kimia mengubah tubuh. Tambahan radikal bebas mengkontribusikan pada alkohol meningkatkan kerusakan hati, mungkin lebih dari alkoholnya sendiri. Radikal bebas pada asap rokok bisa mengimplikasi pada inaktivasi dari alfa 1-antitripsin pada paru-paru. Proses ini menyebabkan adanya emfisema.

Karena radikal bebas dibutuhkan dalam hidup, tubuh memiliki beberapa mekanisme untuk meminimalisir kerusakan radikal bebas dan untuk memperbaiki dimana terjadi, seperti dismutasi enzim superoksida, katalase, glutathion peroksidase dan glutathion oksidase. Pada penambahan, antioksidan memainkan kunci pada mekanisme pertahanan. Ada tiga vitamin (A, C, dan E) dan

antioksidan polifenol. Selanjutnya, ada bilirubin dan asam urik bisa beraksi sebagai antioksidan untuk menetralkan radikal bebas. Bilirubin berasal dari rusaknya isi sel darah, dimana asam urik adalah produk rusak dari purin.

Bilirubin yang banyak, bisa menyebabkan jaundice, dimana merusak sistem syaraf pusat, dimana terlalu banyak asam urat menyebabkan gout. (Anonim, 2006)

Teknik diagnosa radikal bebas meliputi:

1. Resonansi elektron spin,

Teknik yang digunakan secara umum dalam studi radikal bebas, dan spesies paramagnetik lainnya, adalah Spektroskopi Elektron Spin (SES). SES merupakan pengaruh alternatif sebagai Spektroskopi Resonansi Elektron Paramagnetis (REP). Hal ini juga merupakan konsep yang berhubungan pada resonansi nuklir magnetis, meliputi resonansi elektron dengan area frekuensi yang tinggi pada pemberian campuran area magnetik daripada beberapa banyak nuklei.

2. Resonansi Nuklir Magnetik,

Teknik ini menggunakan fenomena yang disebut CIDNP

3. Label Kimia,

Label kimia dengan menggunakan radikal bebas, sebagai contoh dengan NO atau DPPH, berdasar pada metode spektroskopi seperti Spektroskopi X-ray Fotoelektron (XPS) atau Spektroskopi Serapan (absorpsi).

4. Menggunakan penanda radikal bebas,

Stabil, pembagian secara spesifik atau tidak pada substansi fisiologi bisa diukur, sebagai contohnya: hasil peroksidasi lipid (meta-tirosin, orto-tirosin, hidroksi-Leu, ditirosin, dan lainnya), hasil oksidasi peptida (oksidasi glutation-GSSG).

5. Metode Tak Langsung,

Pengukuran atas penurunan jumlah antioksidan (contohnya: TAS, reduksi glutation-GSH). (Anonim, 2006)

**c. Mekanisme antioksidan**

Antioksidan berarti melawan oksidasi. Anti oksidan bekerja untuk memproteksi lipid dari peroksidasi oleh radikal. Antioksidan efektif karena menyerahkan elektronnya untuk radikal bebas. Ketika radikal bebas mendapat

elektron dari antioksidan, tidak memerlukan waktu lama untuk menyerang sel dan rantai reaksi dari oksidasi rusak. Setelah mendonasi elektron, antioksidan menjadi radikal bebas oleh definisinya. Antioksidan pada keadaan ini tidak berbahaya karena untuk mengakomodasi perubahan pada elektron tanpa menimbulkan reaksi. Tubuh manusia memiliki elaborasi sistem pertahanan antioksidan. Antioksidan dibuat pada tubuh dan juga diekstraksi dari makanan yang dikonsumsi seperti buah, sayur, biji-bijian, kacang, daging dan minyak.

Ada 2 cara pertahanan antioksidan pada sel. Cara pertama, ditemukan pada membran sel larut lemak terdiri dari vitamin E, beta karotin dan koenzim Q. Dari hal tersebut, vitamin E dipertimbangkan sebagai senyawa perusak rantai antioksidan pada membran dari sel. Didalam sel larut air antioksidan sebagai pembersih. Termasuk vitamin C, glukosa peroksidase, superoksida dismutasi (SOD), dan katalase. Hanya antioksidan yang merupakan suplemen (vitamin A, C, E dan mineral selenium) yang di tulis dalam literatur. (Ozawa, 1999 *cit* Anonim, 2006)

Vitamin E dan C, memproteksi tubuh dalam melawan efek merugikan dari radikal bebas. Antioksidan menetralkan radikal bebas dengan mendonorkan satu elektronnya. Nutrien antioksidan tidak menjadi radikal bebas dengan mendonorkan elektron karena akan stabil dalam bentuk lain. Aksinya sebagai pembersih, penolong untuk mencegah kerusakan sel dan jaringan yang menyebabkan kerusakan sel dan penyakit.

Vitamin E merupakan senyawa antioksidan larut lemak dalam tubuh. Salah satu perusak rantai reaksi antioksidan efektif yang ada. Penahan utama pelawan oksidasi dan pelawan lipid peroksidasi (menciptakan molekul tak stabil yang selalu berisi oksigen).

Vitamin C merupakan senyawa antioksidan larut air dalam tubuh. Aksi utamanya pada cairan seluler. Partikel pada perlawanan radikal bebas yang disebabkan polusi dan asap rokok. Juga membantu mengembalikan vitamin E pada bentuk aktifnya. (Jha P *et al*, 1995 *cit* Anonim, 2006)

#### 4. Hepatoprotektor

Senyawa yang bersifat hepatoprotektif memiliki mekanisme kerja yang bermacam-macam; beberapa diantaranya bekerja dengan menghambat pembentukan malonaldehid, suatu produk yang bersifat toksik yang merupakan hasil interaksi antara radikal bebas dengan materi biologi membran sel hepatosit. (Barnes, 2002)

Senyawa hepatoprotektor yang digunakan secara luas oleh masyarakat luas sebaiknya bersifat kuratif, preventif dan suportif. Bersifat kuratif artinya menunjukkan keaktifan antiradang dan perangsangan regenerasi sel. Bersifat preventif berarti harus dapat menunjukkan kemampuan mencegah dan melindungi sel hati terhadap serangan virus atau senyawa endogen maupun eksogen yang berpotensi sebagai hepatotoksin hierarki. Dan, bersifat suportif, lebih dikaitkan dengan kemampuannya sebagai pemasok energi. (Donatus, 1992)

Senyawa hepatoprotektor, misalnya senyawa klofibrat, memiliki mekanisme menginduksi proliferasi peroksisom. Yang termasuk senyawa peroksisom adalah  $H_2O_2$  dari hasil respirasi,  $\beta$ -oksidasi asam lemak, dan metabolisme kolesterol. Aktivasi suatu reseptor yang mengaktifasi proliferasi peroksisom yang terdapat pada hepatosit, kardiomyosit, enterosit, dan sel-sel tubulus proksimal atau yang sering disebut *peroxisome proliferation activated receptor- $\alpha$*  (PPAR- $\alpha$ ) sangat erat kaitannya dengan proliferasi peroksisom dan kanker hati. Dalam hal ini mekanisme seluler hepatoprotektor klofibrat tidak hanya bergantung pada kemampuannya mengaktifasi reseptor PPAR- $\alpha$  saja, tetapi ada beberapa mekanisme lainnya yang berpotensi melatar belakangi efek hepatoprotektor yang dimilikinya, antara lain :

1. Meningkatkan antioksidan dan enzim peredam oksiradikal (misalnya: katalase) untuk menghambat oksiradikal yang menyebabkan kematian sel.
2. PPAR- $\alpha$  mendorong sintesis berbagai macam protein, dengan mengurangi proses arilasi secara selektif atau meningkatkan integrasi selular.
3. Aktivasi PPAR- $\alpha$  kemungkinan adalah mencegah kematian sel dengan meningkatkan resistensi hepatosit atau mencegah kematian sel dari faktor eksternal senyawa protein mati yang diproduksi oleh sel yang rusak melalui penghambatan proses kematian senyawa protein.

4. Aktivasi PPAR- $\alpha$  menstimulasi proliferasi sel untuk menghambat perkembangan kerusakan hati, sehingga memperlambat kerusakan jaringan dengan cara regenerasi sel yang rusak dengan yang baru. (Harihara, 2006)

#### a. Glukosa

Meskipun glukosa bukan merupakan senyawa antioksidan, senyawa ini memiliki peranan penting dalam siklus kehidupan makhluk hidup. Glukosa bisa terbentuk dari formaldehid dibawah kondisi abiotik, jadi kemungkinan tersedia dengan baik untuk sistem biokimia lama. Kemungkinan pentingnya senyawa glukosa pada kehidupan adalah tendensi yang rendah dari glukosa, dengan perbandingan pada gula heksosa lainnya, pada reaksi non-spesifik dengan gugus amino dari protein. Reaksi ini (glikasi) mereduksi atau menghancurkan fungsi dari beberapa enzim. Kecepatan yang rendah dari glikasi merupakan preferensi glukosa untuk sedikit isomer siklik reaktif. Namun, beberapa komplikasi jangka lama dari diabetes merupakan kemungkinan glikasi dari protein atau lemak. Sebaliknya, hubungan penambahan glukosa pada protein oleh enzim adalah penting untuk fungsinya. Penambahan gula seperti glukosa pada molekul lain dibawah enzim disebut glikosilasi.

Glukosa diproduksi secara alami oleh makhluk hidup, melalui mekanisme:

1. Glukosa merupakan produk fotosintesis pada tanaman dan beberapa prokariotik.
2. Pada hewan dan jamur, glukosa merupakan hasil pecahan glikogen, sebuah proses yang dikenal dengan glikogenolisis. Pada tanaman - substrat pecahan adalah pati atau kanji.
3. Pada hewan, glukosa disintesis dalam hati dan ginjal dari non-karbohidrat intermediet, seperti piruvat dan gliserol, oleh proses glukoneogenesis.

#### b. Karbohidrat

Pada dasarnya karbohidrat sama halnya dengan senyawa glukosa. Bukan merupakan senyawa antioksidan, akan tetapi memiliki peranan penting dalam kehidupan organisme. Pati merupakan polimer dari glukosa. Terdapat 2 tipe, yang pertama adalah amilosa yang terdiri atas rantai-rantai beberapa ratus unit glukosa (disebut juga residu) yang linier dan tak bercabang.

Residu-residu glukosa terikat pada atom karbon nomer 1 dan nomer 4. yang kedua adalah amilopektin yang memiliki cabang yang banyak. Pada kira-kira tiap residu ke 30 dari rantai tersebut terdapat cabang pendek yang terikat pada atom karbon nomer 6 (karbon yang berada diatas cincin). Tiap cabang pendek mengandung kira-kira 24 residu glukosa. Jumlah seluruh residu glukosa didalam satu amilopektin ada beberapa ribu.

Pati yang tak larut dalam air jadi dapat dimanfaatkan sebagai depot penyimpanan glukosa. Tumbuhan yang kelebihan glukosa merubahnya menjadi pati sebagai simpanan.

Sebelum pati dapat masuk atau keluar sel, maka pati tersebut harus dicerna dahulu, artinya rantai yang panjang itu harus dirombak kembali menjadi ikatan gula semula. Dalam proses hidrolisis, diperlukan air dan suatu enzim pencerna pati yang disebut amilase. Dengan bantuan amilase, molekul ini masuk dalam ikatan 1 – 4, dan dengan demikian memutuskan rantai. Amilase yang dihasilkan oleh alat pencernaan manusia menghidrolisis pati menjadi campuran glukosa dan maltosa.

Hewan menyimpan kelebihan glukosa dengan mempolimerisasinya untuk membentuk glikogen. Struktur glikogen sama dengan struktur amilopektin, tetapi cabangnya pada glikogen lebih pendek dan lebih banyak. (Kimball, 2001)

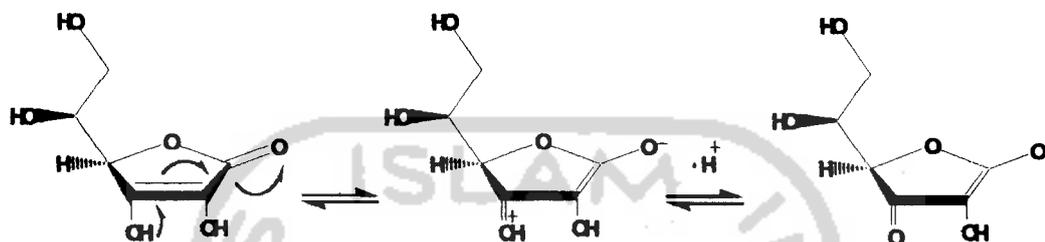
### c. Vitamin C

Asam askorbat merupakan asam organik dengan sifat antioksidan. Berbentuk kristal atau serbuk dengan warna putih atau kuning menyala dan bersifat larut air. L-enantiomer dari asam askorbat dikenal dengan vitamin C. Namanya merupakan turunan dari *a-* dan *scorbuticus* sebagai kependekan dari molekul yang memicu sariawan dalam perut.

Sifat asam vitamin C bisa dilihat melalui hidroksil (OH) yang bergerak ke bawah ikatan rangkap merupakan enol. Satu enol kehilangan pasangan elektron, menjadi gugus oksonium ( $=\text{OH}^+$ ), dengan menghasilkan ikatan rangkap pada karbon. Simultasinya, karbon-karbon ikatan rangkap (diantara enol) mentransfer elektronnya untuk membentuk ikatan rangkap pada (dua oksigen) karbon selanjutnya. Kemudian, elektron ikatan rangkap dari karbonil diterima oleh oksigen karbonil, untuk memproduksi enolat. Oksonium mendorong deprotonasi

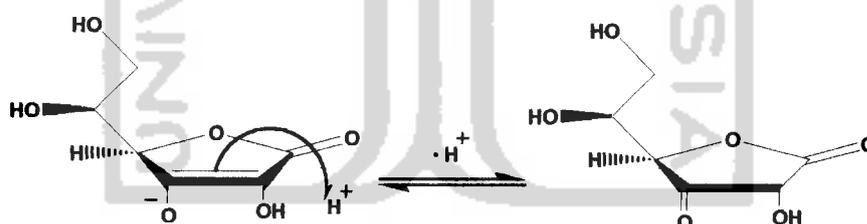
untuk memproduksi sebuah karbonil, dan kehilangan proton memberikan asam askorbat keasamannya. Reaksi merupakan deprotonasi enol untuk memproduksi enolat, dimana kutub negatif dari hasil penghambatan enolasi didelokalisasi diatas sistem karbonil (C=O) dan ikatan rangkap (C=C). Delokalisasi membuat hambatan stabil dan sedikit seperti mendapatkan kembali proton.

Proses pergerakan pasangan elektron pada deprotonasi



Gambar 2. Proses pergerakan elektron pada deprotonasi. (Anonim, 2006)

Tautomer dari asam askorbat juga berubah dengan cepat ke dalam dua tautomer diketon yang tak stabil oleh transfer proton, meskipun bentuk terstabilkan pada bentuk enol. Proton dari enol menghilang, dan mendapat kembali oleh elektron dari ikatan rangkap, untuk memproduksi diketon. Hal tersebut merupakan reaksi enol. Ada dua kemungkinan bentuk; 1,2-diketon dan 1,3-diketon.



Gambar 3. Reaksi serangan enol askorbat pada proton. (Anonim, 2006)

Reaksi tersebut menunjukkan serangan dari enol askorbat pada proton untuk memberikan 1,3-diketon.

Konsentrasi larutan dari asam askorbat bisa dideterminasi dengan berbagai cara, umumnya menggunakan cara titrasi dengan senyawa oksidasi.

Metode titrasi yang digunakan untuk menganalisa senyawa asam askorbat, diantaranya:

- a) DCPIP, umumnya menggunakan senyawa oksidasi warna 2,6-diklorofenol-indofenol, atau DCPIP. Warna biru akan tampak pada larutan asam askorbat sampai berwarna merah muda selama 15 detik.

- b) Iodium, metode lainnya adalah menggunakan iodium dan indikator pati, iodium bereaksi dengan asam askorbat dan ketika semua asam askorbat bereaksi iodium lalu membentuk warna biru atau hitam dengan indikator pati. Ini mengindikasikan akhir dari titrasi.
- c) Iodat dan Ion Iodium, metode diatas termasuk metode yang membutuhkan standarisasi larutan iodium. Satu cara diantaranya memberikan iodium pada asam askorbat dengan reaksi iodat dan ion iodida pada larutan asam.
- d) N-Bromosuccinimida, penggunaan senyawa oksidasi N-Bromosuccinimida (NBS). Pada titrasi NBS mengoksidasi asam askorbat (adanya potassium iodida dan pati). Dimana NBS ada (bereaksi sempurna), ia membebaskan iodium dari potassium iodida dimana lalu membentuk kompleks warna biru atau hitam dengan pati, indikasi nilai akhir dari titrasi. (Karlsson, 1997 *cit* Anonim, 2006)

## 5. Hati

Hati merupakan organ dalam kehidupan. Hati memainkan peranan dalam metabolisme dan memiliki beberapa fungsi didalam tubuh termasuk suplai glikogen, sintesis protein plasma dan detoksifikasi obat. Organ ini juga merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia. Hati memproduksi empedu, dimana sangat penting dalam digesti. Hati menjalankan dan meregulasi varietas yang luas dari cairan volume tinggi reaksi biokimia yang dibutuhkan oleh jaringan tertentu.

### a. Anatomi hati

Hati manusia dewasa normalnya memiliki berat antara 1,3 kg – 3,0 kg, lembut, berwarna merah kecoklatan, membentuk sudut seperti bumerang. Merupakan organ terbesar kedua setelah kulit dan kelenjar terbesar pada tubuh manusia. Posisi anatomi kira-kira dibawah diafragma pada sisi kanan abdomen atas. Hati terletak pada perut bagian kanan dan membuat sejenis tempat untuk pankreas (pensuplai empedu).

Hati di suplai oleh dua aliran darah utama pada lobe kanan: arteri hepatic dan vena portal. Arteri hepatic normalnya meninggalkan batang *celiac*. Vena portal membawa darah vena dari limpa, pankreas dan pencernaan, jadi hati bisa memproses nutrisi dan produk dari digesti makanan. Vena hepatic langsung mengalirkan ke dalam vena cava inferior.

Empedu yang diproduksi dalam hati di kumpulkan dalam saluran empedu, dimana bersatu untuk membentuk saluran empedu. Hal tersebut dialirkan ke dalam saluran kiri dan kanan saluran hati, dimana dia terbentuk untuk membentuk saluran hepatic umum. Sistik saluran (dari pankreas) bersatu dengan saluran hepatic untuk membentuk saluran empedu. Empedu bisa mengalirkan secara langsung ke dalam duodenum melewati saluran empedu atau suplai temporer pada pankreas yang masuk ke duodenum bersama pada ampula dari *vater*. Cabang dari empedu umumnya digunakan pada seting ini.

Hati merupakan sedikit diantara organ manusia yang memiliki kemampuan regenerasi alami dari kehilangan jaringan; contoh kecilnya 25% dari sisa hati bisa regenerasi menjadi bentuk hati lagi. Hal ini lebih banyak pada aksi hepatosit sebagai unipotensial batang sel (misalnya: hepatosit tunggal bisa berpisah dalam dua sel anak hepatosit). Ada beberapa evidensi dari bipotensial batang sel, disebut sel oval, dimana bisa berdiferensiasi kedalam hepatosit lain atau kolangiosis (sel yang menggarisi saluran empedu). (Chopra, 2002 *cit* Anonim, 2006)

#### 1. Anatomi permukaan

Bagian dari tabung dimana terhubung pada diafragma, hati di lapis dalam oleh visceral peritonium, tipis, membran lapis dua yang mereduksi perlawanan friksi organ lain. Lipatan peritonium terlipat membentuk *falciform ligamen* dan kiri kanannya *triangular ligamen*. Ligamen ini tidak terhubung pada anatomi ligamen sejati pada hubungannya, dan memiliki esensial bukan fungsi penting, tetapi merupakan sesuatu yang mudah dikenal permukaannya. Secara anatomis tradisional, hati dibagi menjadi empat *lobus* berdasar pada permukaan. *Falciform ligamen* nampak pada depan (bagian anterior) hati. *Falciform ligamen* membagi hati menjadi lobus anatomik kiri dan lobus anatomik kiri.

Jika hati dilipat, untuk dilihat dari belakang (permukaan *visceral*), ada dua tambahan lobus diantara kiri dan kanan. Ada lobus kaudatus (lebih besar), dan dari belakang, lobus dipisahkan oleh *venosum ligamentum* dan *teres ligamentum* (sebelah kiri dari lobus kiri), belahan transversi (porta hepatis) membelah kaudatus dari lobus kaudatus, dan sebelah kanan *sagittal fosa*, dimana vena cava inferior berada, memisahkan dua lobus dari lobus kanan.

## 2. Anatomi fungsional

Untuk tujuan seperti pembedahan hati, merupakan hal penting untuk mengetahui hal fundamental hati pada suplai darah dan sistem alir empedu. Wilayah pusat dimana pankreas, vena portal dan arteri hepatis masuk hati merupakan *hilum* atau porta hepatis. Pankreas, vena dan arteri pisah pada cabang kiri dan kanan, dan porsi hati disuplai oleh cabang-cabang ini menyusun fungsi kiri dan kanan lobus. Fungsi lobus dipisahkan oleh penghubung datar fosa kantung empedu ke vena cava inferior. Luasnya, menggunakan *Couinaud* atau sistem Perancis, fungsi lobe juga dipisahkan totalnya delapan semen berdasarkan pada cabang kedua dan ketiga dari suplai darah.

### b. Fisiologi hati

Fungsi dari hati dikeluarkan oleh sel hati atau hepatosit:

- 1) Hati memproduksi dan eksresi empedu yang dibutuhkan untuk melarutkan lemak. Beberapa aliran empedu langsung ke duodenum, beberapa disuplai ke kantung empedu.
- 2) Hati menunjukkan peranan penting pada metabolisme karbohidrat:
  - a. Glukoneogenesis (formasi gula dari asam amino, laktat atau gliserol).
  - b. Glikogenolisis (formasi dari glukosa dari glikogen). Jaringan otot juga bisa melakukan hal tersebut.
  - c. Glikogenesis (formasi dari glikogen dari glukosa).
  - d. Penghancur insulin dan hormon lainnya.
- 3) Hati juga berespon pada metabolisme protein.
- 4) Hati juga menunjukkan peranan penting pada metabolisme lemak :
  - a. Sintesis kolesterol.
  - b. Produksi trigliserida (lemak).

- 5) Hati memproduksi faktor koagulasi I (fibrinogen), II (protrombin), V, VII, IX, X dan XI, seperti protein C, protein S dan atitrombin.
- 6) Hati merusak hemoglobin, menciptakan metabolit yang ditempatkan pada empedu sebagai pigmen.
- 7) Hati merusak substansi racun dan semua produk kesehatan pada proses metabolisme obat. Sewaktu-waktu menghasilkan toksikasi, dimana metabolit lebih toksik daripada prekusornya.
- 8) Hati mengubah amonia menjadi urea.
- 9) Hati mensuplai beberapa bentuk substansi, termasuk glukosa dalam bentuk glikogen, vitamin B 12, besi dan tembaga.
- 10) Pada kehamilan trisemester pertama, hati merupakan bagian penting dari produksi sel darah merah. Pada minggu ke-32 gestasional, tulang belakang mengambilnya.
- 11) Hati berespon terhadap efek imunologis, sistem retikuloendotelial dari hati terdiri atas beberapa sel aktif imunologis, aksinya sebagai saringan untuk pembawa antigen melewati sistem portal. (Sherlock and Dooley, 2002 *cit* Anonim, 2006)

Umumnya, tidak ada organ artifisial atau alat yang mampu mengemulasi fungsi dari hati. Beberapa fungsi bisa diemulasi oleh dialisis hati, percobaan pengobatan untuk gagal hati.

### c. Perkembangan hati

Hati dibangun sebagai kantung endodermal dari *foregut* yang disebut hepatic divertikulum. Inisial suplai darah berasal dari vena vetelin yang mengalirkan dari *yolk sac*. Bagian superior dari hepatic divertikulum memberikan hepatosit dan saluran empedu, dimana bagian inferior menjadi kantung empedu dan mengasosiasi saluran sistik.

Pada pertumbuhan janin, sumber utama darah pada hati adalah vena umbilikal dimana mensuplai nutrisi untuk pertumbuhan janin. Vena umbilikal masuk ke dalam perut pada umbilikus, melewati batas bebas sisi *falsiform ligamen* hati ke permukaan inferior hati. Kemudian bergabung dengan cabang kiri dari vena portal. Duktus venosus membawa darah dari portal vena kiri ke vena

hepatik kiri dan kemudian ke vena cava inferior melewati darah plasenta untuk melewati hati.

Pada janin, hati dibentuk pada kehamilan normal, dan tidak menampilkan filtrasi normal dari hati bayi. Hati tidak menampilkan proses digestif karena janin tidak mengonsumsi makanan secara langsung, tetapi menerima nutrisi dari induk lewat plasenta. Fetal hati mengeluarkan beberapa batang sel darah yang bermigrasi ke fetal timus, jadi inisial limfosit, disebut sel T, dihasilkan dari batang sel fetal hati. Sekali janin dikirimkan, bentuk sel batang darah pada bayi berpindah pada tulang belakang muda.

Setelah kelahiran, vena umbilikal dan duktus venosus dihilangkan sempurna dua sampai lima hari *postpartum*, pembentukan menjadi ligamentum teres dan terakhir menjadi ligamentum venosum. Pada kondisi penyakit sirosis dan hipertensi portal, vena umbilikal bisa terbuka kembali. (Sherlock and Dooley, 2002 *cit* Anonim, 2006)

#### **d. Penyakit hati**

Beberapa penyakit hati dihantarkan oleh penyakit kuning disebabkan oleh kenaikan level bilirubin pada sistem. Bilirubin dihasilkan pada rusaknya hemoglobin dari matinya sel darah merah; normalnya, hati menghilangkan bilirubin dari darah dan mengekskresikan kedalam empedu.

- a) Hepatitis, inflamasi dari hati, disebabkan oleh virus tapi juga beberapa racun, otoimun atau kondisi hereditas. Sirosis merupakan formasi dari jaringan fiber dalam hati, mengganti sel yang mati. Kematian dari sel hati bisa sebagai contoh disebabkan oleh viral hepatitis, alkoholis atau berhubungan dengan senyawa hepatotoksik lainnya.
- b) Hemokromatis, penyakit turunan disebabkan karena akumulasi dari besi pada tubuh, dan menyebabkan kerusakan hati.
- c) Kanker hati, (utamanya hepatoseluler karsinoma atau kolangio karsinoma dan kanker metastatik, selalu berasal dari bagian lain sistem pencernaan.).
- d) Penyakit Wilson, penyakit turunan dimana menyebabkan tubuh menerima tembaga.
- e) Skerosis kolangitis, penyakit inflamasi dari saluran empedu, otoimun alami.
- f) Sirosis empedu, penyakit otoimun saluran kecil empedu.

- g) Sindrom *Budd-Chiari*, obstruksi vena hepatic.
- h) Sindrom *Gilbert*, penyakit genetik dari metabolisme bilirubin, ditemukan pada 5% populasi. (Sherlock and Dooley, 2002 *cit* Anonim, 2006)

Ada beberapa penyakit hati pada manusia, termasuk biliari atresia, defisiensi alfa-1 antitripsin, sindrom *allagile* dan perubahan intra hepatic kolestasis. Beberapa tes fungsi hati tersedia untuk menguji fungsi dari hati. Tes ini untuk mengetahui adanya enzim dalam darah yang normalnya ada pada jaringan hati, metabolit atau produk.

Berikut ini adalah urutan proses kerusakan sel hepatosit dari yang ringan sampai yang terparah akibat paparan senyawa radiotoksik yang diikuti dengan kerusakan difus (insufisiensi hati/sirosis hepatitis):

1. Perlemakan hati (*degenerasi vacuoler*)

Penyakit perlemakan hati non alkoholik (NAFLD) merupakan kondisi antara hati yang terpapar atau makhluk hidup yang mengkonsumsi sedikit atau tidak sama sekali senyawa alkohol.

Tipe ringan dari perlemakan hati sederhana (steatosis), penambahan lemak dalam hati yang selalu menyebabkan kerusakan hati. Potensi kerusakan paling parah, nonalkoholik steatohepatitis (NASH), berhubungan dengan inflamasi kerusakan hati dan beberapa, formasi jaringan ikat. Dalam kasus lain bisa meningkatkan pada sirosis, dimana menyebabkan progresif dan luka hati irreversibel, atau kanker hati.

NAFLD lebih banyak menginfeksi wanita ketimbang pria dan ditemukan pada semua umur, termasuk anak-anak. Kemudian pada usia menengah yang mengalami obesitas, dan juga memiliki diabetes dan kenaikan kolesterol dan hiperlipidemia. Dengan peningkatan insidensi dari obesitas dan diabetes di negara barat, NAFLD menjadi masalah penting. Meskipun kejadian nyatanya tidak diketahui, beberapa anggapan yakin bahwa NAFLD siap menyerang sepertiga dari penduduk dewasa di Amerika.

Merupakan hal penting yang menyebabkan penyakit perlemakan hati nonalkoholik. Beberapa penelitian membuktikan yakin bahwa sindrom metabolik -sebuah sekelompok penyakit atau kelainan yang meningkatkan resiko diabetes,

penyakit hati dan stroke- mungkin memainkan peranan penting pada perkembangannya. Simptom dari metabolik sindrom termasuk:

- a) Obesitas, partikel disekeliling pinggang (obesitas abdominal).
- b) Tekanan darah tinggi (hipertensi).
- c) Satu atau lebih level abnormal kolesterol -level tinggi dari trigliserida, sebuah tipe dari darah lemak, atau level rendah dari HDL.
- d) Resistensi insulin (Anonim, 2006)

Dari hal tersebut, resistensi insulin mungkin merupakan pengikat dari lemak hati sederhana (steatosis) dan steatohepatitis nonalkoholik (NASH). Sejak kondisi keduanya stabil pada beberapa tahun, menyebabkan sedikit sakit, penelitian memiliki usulan bahwa pengobatan kedua pada hati mungkin mengikat progresi pada sirosis. Kemungkinan mengikat termasuk infeksi viral, akumulasi eksese besi pada hati (hemokromatosis) dan konsumsi moderat alkohol. Hal tersebut juga merupakan hal tepat bagaimana hati menjadi perlemakan. Lemak mungkin datang dari bagian tubuh, atau hati menyerap jumlah lemak yang meningkat dari saluran pencernaan. Kemungkinan penyebab lain adalah hati kehilangan kemampuan untuk mengubah lemak dalam bentuk yang tidak bisa dieliminasi. Tapi satu hal, makan makanan berlemak tidak menyebabkan perlemakan hati.

Penyebab perlemakan patologik hati ialah hipoksemi oleh karena hati tidak dapat membakar lemak atau oleh karena senyawa racun menghilangkan fungsi lipolitik hati. Perlemakan hipoksemik biasanya terlihat pada gangguan peredaran darah yaitu pada hambatan alir darah, juga anemi dan kaheksi karena gangguan-gangguan gizi atau penyakit-penyakit menular (tuberkulosis) dapat menyebabkan perlemakan ini. Alkohol, fosfor, arsen dan racun lain hati memerlukan banyak oksigen sehingga lemak tinggal tak terbakar. Racun lain yang dapat menyebabkan perlemakan toksik ialah antimoni, arsen, kloroform, juga bahan-bahan septik atau toksik yang dapat menyebabkannya.

Perlemakan terlihat pada tepi, di pusat, di daerah pertengahan atau di seluruh lobuli. Yang akhir ini terjadi karena perlemakan sentral atau periferi meluas. Tiap-tiap perlemakan patologik menunjukkan adanya kerusakan sel-sel. Kerusakan dapat bersifat ringan dan tidak mengubah bentuk hati seperti terlihat pada

pemeriksaan mikroskopik. Akan tetapi, disamping itu dapat ditemukan juga perubahan-perubahan mikroskopik jelas misalnya piknosis, karyoreksis, kareolisis dan sebagainya. Bila perubahan bersifat ringan, maka proses itu reversibel. (O'Keefe *et al*, 1996 *cit* Anonim, 2006)

Beberapa test yang dilakukan untuk mengetahui adanya perlemakan hati:

- a. Test darah fungsi hati, kerusakan hati karena membutuhkan beberapa enzim. Jika tes menunjukkan bahwa enzim meningkat sedikit, mungkin menandakan bahwa hati sudah rusak.
- b. Ultrasonografi (ultrasound), tes non invasif ini menggunakan gelombang suara untuk menghasilkan gambar dari internal organ, termasuk hati.
- c. Computer Tomography, tes ini menggunakan X-ray untuk memproduksi gambar bagian silang dari tubuh.
- d. Magnetic Resonance Imaging, dibandingkan X-ray, MRI menciptakan gambar menggunakan medan magnet dan gelombang radio. Beberapa pewarna kontras juga digunakan.
- e. Liver Biopsy, meskipun beberapa tes bisa menyediakan informasi yang bagus tentang keadaan dan tipe dari kerusakan hati, biopsi merupakan cara satu-satunya untuk mendefinitifkan penyakit perlemakan hati non alkoholik. Dalam prosedur ini, sedikit sampel dari jaringan diambil dari hati dan diperiksa dibawah mikroskop. (Chopra, 2002 *cit* Anonim, 2006)

## 2. Nekrosa hati

Kematian sel dan kematian jaringan pada tubuh yang hidup disebut nekrosis. Kematian sel/jaringan dapat dikenali karena sel / jaringan menunjukkan perubahan-perubahan tertentu. Istilah nekrobiosis digunakan untuk kematian yang sifatnya fisiologik dan terjadi terus menerus (kontinyu). Nekrobiosis misalnya terjadi pada sel-sel darah dan epidermis.

Ciri dari adanya nekrosis hati adalah adanya perubahan pada jaringan. Jaringan atau alat tubuh yang nekrotik nampak pucat, tidak cerah lagi, dan berwarna putih abu-abu. Secara mikroskopik jaringan nekrotik seluruhnya berwarna kemerahan tanpa warna zat hematoksilin. Pada nekrosis, perubahan terutama tampak pada inti, berbeda dengan degenerasi yang perubahannya hanya tampak pada sitoplasma.

Perubahan inti diantaranya adalah:

- a) Hilangnya gambaran kromatin,
- b) Inti tampak menjadi keriput, tidak vesikuler lagi,
- c) Inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam (*pyknosis*),
- d) Inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (*karyorrhexis*),
- e) Inti tidak dapat lagi mengambil warna banyak, karena itu pucat, tidak nyata (*karyolysis*).

Nekrosa setempat secara histopatologis terlihat teratur tersebar diseluruh hati, akan tetapi dengan adanya pengaruh kadar racun yang kuat maka menyebabkan gambar nekrosa terpecah. Nekrosa *trofopatik* lebih banyak membutuhkan banyak waktu untuk berkembang, akan tetapi memerlukan waktu yang sedikit untuk menimbulkan gejala-gejala klinis. Secara histologis terlihat gambar nekrosa yang teratur dan merata, yang dinamakan jaringan nekrosa masif. Dalam keadaan tersebut harus diingat bahwa nekrosa tropofatik yang disebabkan oleh kekurangan O<sub>2</sub> dapat berlangsung cepat, sedangkan sifat mikroskopik yang ditimbulkan umumnya bersifat setempat. Yang sering terlihat adalah bahwa nekrosa *trofopatik* terjadi secara sekunder pada keracunan (nekrosa *toksopatik*). Dalam kondisi ini, sel parenkim membengkak dan mempersulit sirkulasi darah dalam sinusoid yang mengakibatkan gangguan sirkulasi nutrisi makanan pada sel sehingga sel kekurangan makanan dan mengalami bionekrosa atau nekrosa. (Ressang, 1984)

Penyebab nekrosa hati dapat dibagi dalam :

- a. Toksopatik, kerusakan toksopatik disebabkan oleh pengaruh langsung agen yang bersifat toksik (zat kimiawi atau toksin kuman-kuman). (Misalnya: kerusakan hati oleh arsen atau fosfor).
- b. Trofopatik, kerusakan trofopatik disebabkan oleh kekurangan langsung atau tidak langsung faktor-faktor yang penting untuk kehidupan sel-sel, misalnya oksigen atau zat-zat makanan. (Contohnya: kerusakan hati oleh kekurangan kistin, tokoferol).

Nekrosa bersifat reversibel dengan regenerasi sel-sel hidup bila gejala-gejalanya dihilangkan. Nekrosa biasanya terjadi pembentukan jaringan ikat. Maka terjadilah sirosis yang memperlihatkan tempat proliferasi (*postnecrotic scaring*).

Sirosis semacam ini dapat terjadi sesudah nekrosa hati yang bersifat merata (massif).

Secara mikroskopik nekrosa juga dapat dibagi menjadi:

- a. Nekrosa centrolobuler, Nekrosa centrolobuler memperlihatkan kerusakan sel-sel pada sentrum lobuli. Sel-sel yang masih hidup pada periferi lobuli ini membengkak dan menyulitkan sirkulasi darah dalam sinusoid-sinusoid hati. Sewaktu darah dari perifer lobuli tiba pada pertengahan pulau hati, ia telah kekurangan zat-zat makanan dan oksigen, sebagai akibat gangguan (perlambatan) sirkulasi darah itu, akibatnya adalah bionekrosa atau nekrosa pada sel-sel hati di tengah lobuli. Bila dosis racun tadi ditambah maka biasanya terjadi nekrosa merata di dalam lobuli hati.
- b. Nekrosa perilobuler, Nekrosa perilobuler jaringan terlihat misalnya pada penularan kuman *Proteus Vulgaris*. Endotoksin kuman-kuman ini langsung merusak sel-sel hati pada periferi lobulus. Dalam sel-sel hati itu, pertengahan lobulus tidak rusak karena sirkulasi dan pemberian darah ke daerah-daerah ini tidak terganggu. (Ressang, 1984)

### 3. Peradangan sel hepatosit

Peradangan sel hepatosit terjadi sebagai radang besar dalam hati (*hepatitis diffusa*) atau radang setempat (*hepatitis cicymscripta*). Secara mikroskopis hati normal atau hati membesar karena degenerasi. Di bawah kapsula tersebar banyak kantung submiliaris dan miliaris yang berwarna kuning gelap. Pada bidang melintang sayatan, kantung ini juga terlihat dibagian dalam hati.

Secara histologis kantung-kantung dibagi menjadi :

- a) Kantung yang terdiri dari sel RES, sel endotel dan sel Kupffer.

Kantung-kantung ini umumnya terletak interlobuler. Sel-sel tersebut secara mikroskopis tidak berbeda dari sel epiteloid (inti besar, mengandung sedikit kromatin). Kantung ini juga terletak dalam parenkim. Sel-sel epiteloid berkembang diantara blok-blok hati dan menimbulkan atropi tekanan. Ditengah kantung sering terlihat permulaan bionekrosa dan nekrosa, dan kantung-kantung ini menyerupai kantung tuberkolosis.

b) Kantung yang seluruhnya mengalami nekrosa koagulasi karena toksin.

Kantung ini terletak dalam parenkim tanpa menimbulkan reaksi radang yang jelas pada jaringan. Beberapa kantung-kantung menunjukkan periferinya pada kelompok-kelompok sel-sel endotel aktif (membesar dan terbagi-bagi). Disamping perubahan-perubahan pada sel-sel hati juga ditemukan tanda-tanda sepsis, artritis dan enteritis.

#### 6. Tebu (*Saccharum officinarum*, L.)

Tanaman tebu dalam sistematika (taksonomi tumbuhan) diklasifikasikan sebagai berikut:

- |               |                                   |
|---------------|-----------------------------------|
| 1) Kingdom    | : Plantae                         |
| 2) Subkingdom | : Tracheobionta                   |
| 3) Division   | : Magnoliophyta                   |
| 4) Class      | : Liliopsida                      |
| 5) Subclass   | : Commelinidae                    |
| 6) Order      | : Poales (Glumiflorae)            |
| 7) Family     | : Poaceae                         |
| 8) Genus      | : <i>Saccharum</i> L.             |
| 9) Species    | : <i>Saccharum officinarum</i> L. |

Tebu merupakan genus dari 6 hingga 37 spesies (tergantung pada interpretasi taksonomi) dari rumput tinggi (famili poaceae, *tribe* andropogoneae), tersebar pada wilayah suhu panas ke wilayah tropis dunia. Tebu memiliki buku, sambungan, ruas batang yang kaya akan gula dan ukuran batangnya 2 hingga 6 meter tingginya. Semua spesies tebu menghasilkan, dan umumnya dipanen secara hibrida kompleks.

Tebu termasuk kedalam bangsa poales yang hanya terdiri atas satu suku, yaitu poaceae atau gramineae yang warganya berupa terna annual atau perennial, kadang-kadang berupa semak atau pohon yang tinggi. (Tjitrosoepomo, 2000)

**a. Batang tanaman**

Batang dengan posisi yang bermacam-macam ada yang tegak lurus, ada yang tumbuh serong keatas, ada yang berbaring atau merayap, kadang-kadang dengan rimpang didalam tanah. Bentuk batang kebanyakan seperti silinder panjang, jelas berbuku-buku dan beruas-ruas, ruas-ruas berongga, bersekat pada buku-bukunya.

**b. Daun**

Daun kebanyakan bangun pita, panjang bertulang sejajar, tersusun sebagai rozet akar atau berseling dalam 2 baris pada batang, umumnya terdiri atas helaian, upih, ada lidah-lidah, jarang antara helaian dan upih terdapat tangkai. Panjang daun dapat mencapai panjang 1 - 2 meter dan lebar 4 - 8 centimeter dengan permukaan kasar dan berbulu.

**c. Bunga**

Bunga tebu berupa bunga majemuk yang berbentuk m,-t 1 ai di puncak sebuah poros gelagah. Bunga umumnya banci, kadang-kadang berkelamin tunggal, kecil dan tidak menarik. Tiap bunga terdapat dalam ketiak daun pelindung yang pada suku ini disebut *palea inferior*.

Kelopak telah berubah menjadi badan yang disebut "palea superior" terdiri atas 2 daun kelopak yang berlekatan, berhadapan dengan palea inferior, mahkota terdiri atas 2 daun mahkota (jarang 3), yang telah berubah menjadi badan seperti sisik kecil dan dapat membengkak dan dinamakan *lodricula*.

Benang sari 1 - 6, jarang lebih, biasanya 3, tangkai sari halus, kepala sari beruang 2, biasanya membuka dengan celah membujur. Bunga demikian itu disebut bunga semu (*floret*) yang terpisah-pisah atau bersamaan dengan *floret* lain, tersusun dalam 2 baris pada suatu tangkai, membentuk suatu bulir kecil yang pada pangkalnya mempunyai 2 daun pelindung tanpa bunga dalam ketiaknyanya yang disebut *gluma*.

Satu floret atau lebih dengan *gluma* membentuk suatu bulir kecil, yang terangkai dalam bunga majemuk berganda dengan berbagai ragam susunan, malai, tandan, atau bulir. Dalam setiap *floret* bakal buahnya menumpang, beruang 1 dengan bakal biji *anatrop* yang seringkali menempel pada sisi daun buah yang

menghadap sumbu. Tangkai putik biasanya 2, jarang hanya 1 atau 3, kepala putik seperti bulu.

#### d. Buah

Buah biasanya berupa berupa buah padi (*caryopsis*), yaitu buah dengan 1 biji yang bijinya berlekatan dengan kulit buah, jarang berupa buah buni atau buah keras. Biji dengan endosperm, lembaga terdapat pada sisi yang jauh dari sumbu. (Tjitrosoepomo, 2000)

#### e. Kandungan senyawa dalam tanaman tebu

Per 100 g, umumnya kebanyakan dilaporkan terdapat 25 kalori; 91,0 g air; 4,6 g protein; 0,4 g lemak; 3,0 g total karbohidrat; 1,0 abu atau sisa; 40 mg kalsium; 80 mg fosfat; 2,0 mg besi; 0  $\mu$ g  $\beta$ -Karotin ekuivalen; 0,08 tiamin, dan 50 mg asam askorbat. Pada daun tebu, dilaporkan terdiri dari 75 kalori; 77,5 g air; 1,8 g protein; 0,8 g lemak; 17,7 g total karbohidrat; 3,0 g serat; dan 2,0 g abu. Pada batang tebu, per 100g dilaporkan terdiri dari 62 kalori; 82,5 g air; 0,6 g protein; 0,1 g lemak; 16,5 total karbohidrat; 3,1 g serat; 0,3 g abu (sisa); 8 mg kalsium; 6 mg fosfat; 1,4 mg besi; 0  $\mu$ g  $\beta$ -Karotin ekuivalen; 0,02 mg tiamin; 0,01 g riboflavin; 0,10 mg niacin; dan 3 mg asam askorbat. (Duke and Atchley, 1984)

Tabel I. Kandungan senyawa dalam 100 g tebu. (Duck and Atchley, 1984)

No	Nama senyawa	Batang	Daun	Jerami
1.	Kalori	62	75	-
2.	Air	82.5 g	77.5 g	-
3.	Protein	0.6 g	1.8 g	2.6 g
4.	Lemak	0.1 g	0.8 g	1.2 g
5.	Karbohidrat	16.5 g	17.7 g	92.1 g
6.	Abu (sisa)	0.3 g	2.0 g	4.1 g
7.	Kalsium	8 mg	-	3600 mg
8.	Fosfat	6 mg	-	-
9.	Besi	1.4 mg	-	-
10.	$\beta$ -Karotin ekuivalen	0 $\mu$ g	-	-
11.	Tiamin	0.02 mg	-	-
12.	Asam askorbat (vit. C )	3mg	-	-
13.	Fiber (serat)	-	3.0 g	43.1 g
14.	Niacin	0.10 mg	-	-
15.	Riboflavin	0.01 g	-	-

Untuk daun tebu yang telah dikeringkan atau jeraminya, pada kondisi basis airnya nol, terdiri atas 2,6 g protein; 1,2 g lemak; 92,1 g total karbohidrat; 43,1 g serat; 4,1 g abu; dan 3600 mg kalsium. (Miller, 1958)

#### f. Toksisitas

Tanaman tebu mengandung asam hidrosianik. Tebu dikenal teratogenik, dan dikenal menstimulasi mutasi somatik (anuploid dan poliploid) dalam tanaman. (Lewis and Elvin-Lewis, 1977)

Molase, dikonsumsi langsung atau dalam jumlah besar bersama makanan lain, akan menyebabkan diare, kolik, iritasi ginjal, urtikaria, eksantema, laminitis, malander, boros keringat dan kelumpuhan, pada turunan local. Hewan kuda, kelihatan sangat mudah, 1 ; 25 kg sehari selama 3 minggu, membuktikan pada beberapa, gula yang tidak dibersihkan, juga bersifat toksik pada kuda, dan mungkin bersifat mematikan. 20% - 50% dari gula yang tidak dibersihkan yang ditambahkan pada gandum akan menyebabkan kulit bengkak, kelemahan di bagian belakang kepala, kelumpuhan dari sistem urinaria, lemah jantung, dan beberapa menyebabkan kematian. (Watt and Breyer-Brandwijk, 1962)

#### g. Faktor biotik

Tanaman tebu mudah ditumbuhi oleh beberapa virus: mosaik ketimun, flek maize daun, moasik tebu, pecah tulip, sereh, dll. Fungi pada tanaman tebu yang dilaporkan terdiri atas: *Allantospora radiciala*, *Alternaria* sp., *Apiospora camtospora*, *Arthrobotrys suberba*, *Aspergillus* sp., *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. herbariorum*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. penicillioides*, *A. repens*, *A. sydowii*, *A. terreus*, sebuah bentuk dari *A. flavus* didesain sebagai *A. parasiticus* pada serangga peinfeksi tanaman tebu, *Asterostroma cervicolor*, *Ceratostomella adiposum*, *C. paradoxa*, *Cercospora koepkei*, *C. vaginae*, *Chytridium* sp., *Cladosporium herbarum*, *Clathrus columnatus*, *Colletotrichum falcatum*, *C. graminicola*, *C. lineola*, *Corticium sasakii*, *Curvularia* sp., *Cytospora sacchari*, *Endoconidiophora adiposa*, *E. paradoxa*, *Eriosphaeria sacchari*, *Fusarium* spp., *Gibberella fujikuroi*, *Gloeocercospora sorghi*, *Gnomonia iliau*, *Graphium sacchari*, *Helminthosporium sacchari*, *H. stenospilum*, *Himantia stellifera*, *Hormiactella sacchari*, *Hypocrea gelatinosa*, *Ithyphallus rubicundis*, *Leptosphaeria sacchari*, *Ligniera vascularum*, *Lophodermium sacchari*,

*Macrophoma sacchari*, *Marasmius sacchari*, *M. stenophyllus*, *Melanconium sacchari*, *Microdiplodia melaspora*, *Mycosphaerella sacchari*, *M. striatiformans*, *Myriogenospora aciculisporeae*, *Nectria* spp., *Neurospora sitophila*, *Nigrospora oryzae*, *Odontia saccharicola*, *Olpidium sacchari*, *Papularia sphaerosperma*, *P. vinosa*, *Periconia sacchari*, *Phyllosticta sorghina*, *Physalospora rhodina*, *P. tucumanensis*, *Phytophthora erythroseptica*, *Plectospora gemmifera*, *Polyporus* spp., *P. occidentalis*, *P. sanguineus*, *P. tulipiferus*, *Poria ambigua*, *Psilocybe atomatoides*, *Pythium* spp., *P. arrhenomanes*, *P. graminicola*, *P. aphanidermatum*, *P. artotrogus*, *P. debaryanum*, *P. dissotocum*, *P. helicoides*, *P. irregulare*, *P. mamillatum*, *P. monospermum*, *P. periilum*, *P. rostratum*, *P. splendens*, *P. ultimum*, *P. vexans*, *Rhizoctonia ferruginea*, *R. pallida*, *R. solani*, *Rosellinia paraguayensis*, *R. pulveracea*, *Saccharomyces zopfii*, *Schizophyllum commune*, *Scirrhia lophodermioides*, *Sclerotium rolfsii*, *Trichoderma lignorum*, *Tubercularia saccharicola*, *Vermicularia graminicola*, *Xylaria apiculata*, *Nectria flavociliata*, *N. laurentiana*. Beberapa nematoda yang juga dilaporkan terdapat pada tanaman tebu : *Anguina spermophaga*, *Helicotylenchus* sp. *Heterodera* spp., *Hoplolaimus* sp., *Meloidogyne* sp., *Pratylenchus* spp., *P. pratensis*, *Rotylenchus* spp., *R. similes*, *Scutellonema* spp., *Trichodorus christie*, dan *Tylenchorhynchus* spp. Termasuk beberapa bakteri: *Bacillus megatherium*, *B. mesentericus*, *Xanthomonas albilineans*, *X. rubrilineans*, *X. rubrisubalbicans*, dan *X. vasculorum*. (Anonim, 1960)

## B. KETERANGAN EMPIRIS

Penelitian ini bersifat eksploratif, yaitu untuk mendapatkan jawaban tentang:

1. Efek toksik yang timbul pada organ hati akibat pemberian senyawa radiotoksik berupa uranium melalui pengamatan preparat histopatologi.
2. Potensi perasan batang tebu dalam memperlambat maupun menghambat proses kerusakan sel-sel hepar.

### **BAB III**

#### **METODE PENELITIAN**

Metode penelitian yang digunakan adalah pendekatan secara eksperimental dengan menggunakan hewan percobaan tikus putih.

##### **A. Bahan dan Alat**

###### **1. Bahan**

- a. 15 ekor tikus putih jantan galur wistar yang didapatkan dari “Pengembangan Hewan Percobaan Mandiri” Kabupaten Sleman, Jogjakarta.
- b. Makanan formula 521.
- c. Batang tebu yang didapatkan di perkebunan dan budidaya tanaman tebu PG Madukismo, Bantul.
- d. Uranium dalam bentuk garam (uranil nitrat) yang diperoleh di laboratorium BATAN (Badan Tenaga Atom Nasional) Yogyakarta.
- e. Formalin 10 % untuk fiksasi organ, hematoxilin eosin sebagai larutan pewarna dan lain-lain, untuk pemeriksaan histologik.

###### **2. Alat**

- a. Timbangan.
- b. Mikroskop cahaya.
- c. S spuit injeksi.
- d. Stop watch.
- e. Seperangkat alat bedah (gunting, pinset).
- f. Mikrofilter 20  $\mu$ m.

##### **B. Cara Penelitian**

###### **1. Determinasi tanaman**

Tanaman tebu yang didapat dari perkebunan dan budidaya tanaman tebu PG Madukismo Bantul langsung dibawa ke laboratorium Biologi Farmasi UII untuk dideterminasi. Dalam melakukan determinasi, digunakan buku determinasi

tumbuhan (ditulis kembali oleh FMIPA UII), yang pada pelaksanaannya dibimbing langsung oleh Dra. Iyok Budiarti.

## **2. Pemilihan hewan uji**

Penelitian menggunakan tikus putih jantan galur wistar sehat umur 3 - 4 bulan, berat 300 - 400 gram sebanyak 15 ekor dan makanan formula 521 yang diberikan sebanyak ad libitum. Hewan ini dipilih karena harganya murah, mudah ditangani. Selain itu terdapat banyak data toksikologi tentang hewan uji ini.

Binatang percobaan ditempatkan didalam kandang yang terbuat dari baskom yang ditutup dengan anyaman kawat.

## **3. Pengelompokan hewan uji**

Lima belas ekor hewan uji yang telah dipilih diadaptasikan di laboratorium selama seminggu. Selanjutnya kelima belas ekor tikus jantan tersebut dibagi menjadi 3 kelompok secara acak, masing-masing kelompok uji terdiri dari lima ekor tikus jantan. Perincian pembagian kelompok berdasarkan perlakuan adalah sebagai berikut:

- a. Kelompok I tanpa pemberian uranium sebagai blanko atau kontrol normal.
- b. Kelompok II diberi uranium kadar 8 ppm dengan dosis 1 ml/ 300 g BB i.v.
- c. Kelompok III diberi perasan batang tebu kadar 15% dengan dosis 1,2 ml / 300 g BB i.v. 15 menit sebelum diberi uranium kadar 8 ppm dengan dosis 1 ml / 300 g BB i.v.

## **4. Pembuatan larutan uji**

Uranium yang digunakan sudah diperoleh dalam konsentrasi 8 ppm, sehingga tidak perlu dilakukan pengenceran maupun pemekatan sebelum diujikan pada kelompok II dan III.

Perasan batang tebu konsentrasi 15% diperoleh dengan menyaring 150 gram parutan batang tebu, kemudian diberi aquades sampai 1000 mL. Selanjutnya perasan yang diperoleh disaring kembali menggunakan mikrofilter dengan diameter pori 20  $\mu$ m untuk mengeleminir kandungan mikroba yang dapat menimbulkan penyimpangan hasil.

## 5. Tata cara pemejanaan

Sebagai senyawa radiotoksik, digunakan uranium dosis 8 ppm yang diberikan secara intravena melalui pembuluh darah di bagian ekor tikus pada kelompok II sebagai kontrol. Sedangkan pada kelompok I sebagai blanko, hewan uji hanya dipelihara dalam kandang dengan makanan dan minuman yang sama dengan kelompok lain tanpa pemejanaan uranium maupun senyawa uji.

Senyawa uji berupa larutan perasan tebu dengan kadar 15% diinjeksikan pada tikus jantan (kelompok III) dengan dosis 1,2 ml/ 300 g BB secara intravena 15 menit setelah pemejanaan uranium.

## 6. Perhitungan dosis

Perhitungan dosis uranium dan senyawa uji dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Uranium dengan kadar 8 ppm diberikan per i.v. dengan dosis 1 ml / 300 g BB. Perhitungan ini berdasarkan pada dosis uranium yang tidak menimbulkan kematian pada hewan uji.
- b. Perasan batang tebu kadar 15%, diberikan per i.v. dengan dosis 1,2 ml / 300 g BB. Hal ini didasarkan pada literatur dan data hasil penelitian yang terdahulu. Selain itu, dosis yang diberikan merupakan kadar minimal yang cukup sebagai hepatoprotektif. (Kamal, 1984)

## 7. Pemeriksaan histopatologi

Hewan uji (15 ekor tikus jantan) yang masih hidup pada hari kelima setelah pemberian sediaan uji dikorbankan secara fisik dengan dislokasi leher setelah sebelumnya dipuaskan terlebih dahulu selama 24 jam. Kemudian dibedah pada bagian perut secara melintang. Selanjutnya dilakukan preparasi jaringan atau organ hepar pada hewan uji, dengan cara memisahkan hepar dari organ lain, dicuci dengan aquadest, difiksasi dengan formalin 10%, kemudian dikirim ke BPPV (Balai Penyelidikan dan Pengujian Veteriner), Wates, Yogyakarta untuk dibuat preparat histopatologi. Preparat histopatologi diinterpretasikan oleh Drh. Kurniasih, MVSc., PhD. di laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan UGM dengan cara membandingkan kelompok blanko, kontrol dan uji dibawah mikroskop cahaya.

Penilaian histopatologis sel hepar dilakukan dengan kriteria sebagai berikut:

- Dv : degenerasi vacuoler dalam jumlah *sedang*
- Dv< : degenerasi vacuoler dalam jumlah *sedikit*
- Dv> : degenerasi vacuoler dalam jumlah *banyak*
- NCL : nekrosis centrolobuler
- P : sel-sel radang di sekitar pembuluh darah

### C. Teknik Analisa Data

Data histologi masing-masing kelompok dikumpulkan, dianalisis dan dibandingkan satu sama lain secara kualitatif.



## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan efek inhibitor serosis hepatitis senyawa glukosa dalam batang tebu pada tikus jantan galur wistar yang terpapar senyawa radioaktif berupa uranium. Untuk mengetahui apakah senyawa glukosa yang terdapat pada batang tebu memiliki efek anti sirosis hepatitis, dilakukan penelitian daya hepatoprotektif perasan batang tebu sebanyak 15% dengan menggunakan uranium sebagai hepatoradiotoksin. Evaluasi terhadap efek hepatoprotektif tersebut didasarkan pada perbandingan tingkat kerusakan-kerusakan yang muncul pada sel hati (degenerasi vaskular, nekrosis centrolobuler, dan radang) pada masing-masing kelompok.

Langkah awal dalam penelitian ini adalah mendeterminasi tanaman yang akan digunakan. Tujuan determinasi tanaman adalah untuk mengetahui apakah tanaman tebu yang didapatkan dari perkebunan dan budidaya tanaman tebu PG Madukismo adalah benar-benar spesies *Saccharum officinarum, L.*

Setelah melakukan determinasi, tanaman tebu tersebut memiliki rumus kunci determinasi sebagai berikut:

1b – 2b – 3b – 4a – 5a	→	19. <i>Gramineae</i>
1b – 2b – 18a – 19a	→	18. <i>Saccharum</i>
1b	→	<i>Saccharum officinarum, L.</i>

Dari rumus kunci determinasi, dapat dinyatakan bahwa tanaman tebu yang didapatkan dari perkebunan dan budidaya tanaman tebu PG Madukismo merupakan spesies *Saccharum officinarum, L.*

Setelah melakukan semua prosedur penelitian, dari pemilihan hewan uji hingga pembuatan preparat histologi, langkah berikutnya adalah analisa histologi sel hepar. Analisis histologi sel hati dilakukan untuk mengetahui gambaran histologi kerusakan yang ditimbulkan oleh hepatotoksin terhadap sel hati secara mikroskopik. Adanya perbaikan sel hati pada tikus yang telah diberi praperlakuan sediaan uji, dapat dijadikan petunjuk sejauh mana daya hepatoprotektifnya. Hasil analisis histologi sel disajikan dalam bentuk foto mikroskopis sebagai data kualitatif. Hasil analisa histologi dipresentasikan dalam bentuk data yang

disajikan pada tabel II serta beberapa foto mikroskopis jaringan sel hati yang disajikan dalam beberapa gambar.

Gambar histologi sel hati normal dapat dilihat pada gambar 1, sedangkan gambar sel hati yang terpejan senyawa uranium dapat diamati pada gambar 2, gambar 3 dan gambar 4. Analisis histologi sel hati menunjukkan bahwa pada model hepatotoksin uranium, terdapat adanya nekrosis didaerah sentrolobuler. Disamping itu terdapat juga adanya degenerasi perlemakan tipe makrovesikuler, yaitu penimbunan lemak yang dapat mengakibatkan inti sel terdesak kearah perifer.

Tabel II. Hasil interpretasi data histopatologi sel hepar hewan uji

No	Kelompok I Blanko	Kelompok II Kontrol	Kelompok III Uji
1	-	Dv <	Dv <, P9, N6
2	-	Dv >, NCL	Dv <, P1
3	-	Dv <	Dv <, N
4	-	Dv <, P1	P1
5	-	P1	Dv <, P1

**Keterangan :**

- : sel normal
- Dv : degenerasi vocuoler dalam jumlah *sedang*
- Dv< : degenerasi vocuoler dalam jumlah *sedikit*
- Dv> : degenerasi vocuoler dalam jumlah *banyak*
- NCL : nekrosis centrolobuler
- N : nekrosis
- N9 : nekrosis berjumlah 9
- P : sel radang di sekitar pembuluh darah
- P1 : sel radang disekitar pembuluh darah berjumlah 1
- P9 : sel radang disekitar pembuluh darah berjumlah 9

Dari hasil penelitian, seperti yang disajikan pada tabel II dapat dinyatakan bahwa pada kelompok blanko, kerusakan sel yang berupa degeneratif vakuoler relatif tidak ada dibandingkan dengan kelompok lain. Kemudian, keadaan dari kelompok kontrol uranium yang diberi dengan senyawa uranyl nitrat 8 ppm dengan dosis 1ml / 300 g BB adalah sebaliknya, yaitu terdapat degeneratif vakuoler yang berjumlah banyak. Sedangkan untuk kelompok uji yang diberi perasan tebu kadar 15% dengan dosis 1,2 ml / 300 g BB 15 menit sebelum diberi dengan senyawa uranyl nitrat 8 ppm dengan dosis 1ml / 300 g BB, memiliki jumlah degeneratif vakuoler yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol uranium.



Gambar 4. Histologi sel hepar pada kelompok I dengan perbesaran 200x; kelompok hewan uji yang tidak diberi perlakuan apapun

Pada gambaran histologi diatas sel tampak normal. Letak inti sel tersebar merata di seluruh badan hati. Ukuran inti masih normal dan warnanya dari sel hati tampak cerah. Terdapat beberapa sedikit kandungan lemak disekitar ekstrasel hati

Lemak yang terdapat dalam ruang ekstraseluler masuk dalam sebagian besar sel hati. Beberapa diantaranya menyebabkan inti sel terdesak menuju bagian tepi sel dengan menggantikan kedudukan sitoplasma, sehingga sel mengalami pembengkakan. Pada kondisi ini sel mengalami piknosis yang ditandai dengan semakin padatnya bentuk inti disertai dengan warna inti yang menggelap. Hal ini, disebabkan karena adanya hambatan pada pembuluh darah sehingga suplai nutrisi sel mulai terganggu. Selanjutnya jumlah lemak yang menuju intrasel semakin banyak, dan kecepatan metabolismenya semakin kecil. Karena adanya penimbunan lemak yang terus menerus, dinding sel sudah tidak mampu mengimbangi besarnya tekanan yang ditimbulkan timbunan lemak, maka dinding sel akan pecah (lisis) dan membebaskan inti sel menuju ruang ekstrasel.



Gambar 6. Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1ml/ 300 g BB i.v.

Pada gambaran histologi kelompok II menunjukkan adanya penimbunan lemak pada pembuluh darah arteri (lingkaran kuning), dan sel mengalami nekrosis

sentrobuler (lingkaran hitam). Pembuluh darah akan mengalami pseudo vasokonstriksi karena adanya desakan dari sel-sel yang terus meradang dan mendesak pembuluh darah. Akibat ada desakan tersebut, suplai makanan dan oksigen mulai terganggu sehingga asupan untuk sel juga berkurang, sehingga menyebabkan kematian sel. Ditambahkan juga adanya gangguan juga pada metabolisme lemak, sehingga menyebabkan akumulasi lemak walaupun hewan percobaan sudah dikondisikan hipoglikemia dengan perlakuan puasa selama 24 jam.



Gambar 7. Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1ml/ 300 g BB i.v.

Gambar diatas, pada lingkaran kuning menunjukkan bahwa nekrosis hati. Ada sel hati yang mengalami pepadatan karena kretinasi sebagai akibat kekurangan suplai makanan dan oksigen yang diakibatkan terhambatnya pembuluh darah hepatoarteri. Warna-warna putih disekitar sel merupakan gambaran adanya akumulasi lemak diekstrasel hati. Terdapat juga inti yang tidak

memadat dan warna yang kelihatan pucat dikarenakan berkurangnya kemampuan mengikat perwarna hematoecillin eosin.



Gambar 8. Histologi sel hepar pada kelompok III dengan perbesaran 200x; kelompok hewan uji yang 15 menit sebelum pemejanaan uranium 8 ppm 1ml/ 300 g BB i.v.

Gambar diatas, menunjukkan sel yang mulai normal. Penimbunan lemak disekitar sel hati berkurang. Walaupun demikian, lemak disekitar pembuluh darah tetap ada, hal tersebut disebabkan bahan uji mengandung senyawa yang memiliki senyawa kaya energi, seperti glukosa dan karbohidrat. Asupan makanan yang terus menerus dan hanya dipuaskan selama 24 jam tidak menyebabkan hewan percobaan mengalami keadaan kelaparan, sehingga metabolisme energi masih sebatas normal. Lemak tersebut juga berasal dari glukogenesis dan asupan makanan. Walaupun demikian, perlemakan ini bersifat reversibel. Artinya, lemak tersebut bisa dikendalikan dengan perangsangan penggunaan energi, misalnya pengkondisian diet atau hipoglikemik pada hewan percobaan.



Gambar 9. Histologi sel hepar pada kelompok III dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang 15 menit sebelum pemejanaan uranium 8 ppm 1ml/ 300 g BB i.v.

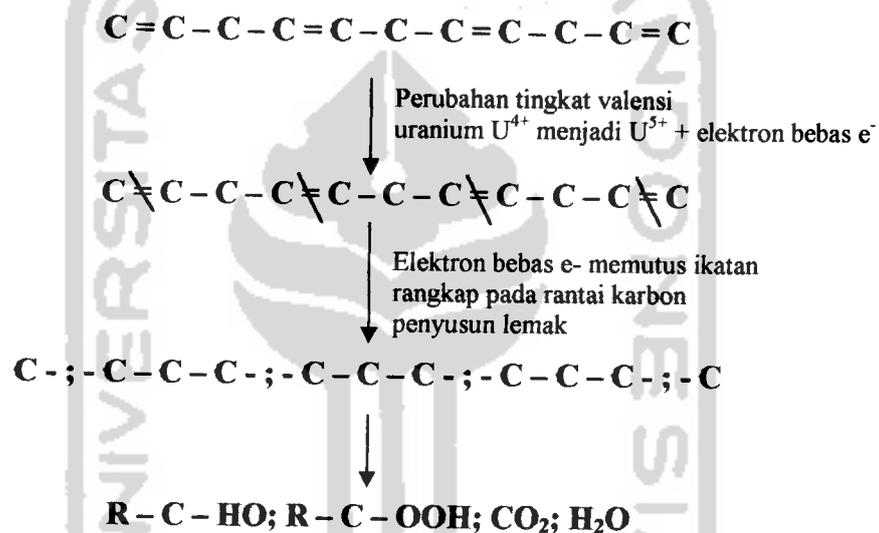
Gambar diatas menunjukkan bahwa inti sel yang mengalami lisis, berkelompok dan berpotensi memadat perlahan mulai berkurang dan menyebar. Hal tersebut, disebabkan karena adanya regenerasi sel yang berfungsi menggantikan sel-sel yang sudah mati dengan yang sel-sel yang baru.

Secara garis besar, mekanisme kerusakan sel berasal dari adanya kandungan lemak pada sel hepar (degenerasi vacouler) dalam jumlah yang cukup tinggi (lebih dari 5%) sehingga mendesak inti sel menuju tepi sel. Pada konsentrasi lemak yang terlalu tinggi (50 - 60%) dinding sel yang sudah tidak mampu menahan desakan lemak akhirnya pecah (lisis), sehingga nukleus mengalami translokasi menuju ruang ekstrasel (nekrosis). Tahap ini kemudian diikuti dengan terbentuknya sel radang di sekitar pembuluh darah hepatoarteri yang menyebabkan sulitnya suplai nutrisi sehingga hati mengalami kekurangan

makanan dan oksigen. Akibatnya adalah bionekrosa atau nekrosa pada sel-sel hati di tengah lobuli.

Mekanisme kerusakan sel hati akibat paparan uranium kemungkinan dapat dianalogikan sama dengan mekanisme yang sama akibat paparan karbon tetra klorida. Perbedaannya terletak pada jenis spesies radikal bebas yang berinteraksi dengan salah satu atom karbon pada molekul lipid penyusun membran sel.

Di dalam tubuh  $\text{CCl}_4$  mengalami metabolisme (reaksi deklorinasi) dalam sistem retikulum endoplasma halus melalui pemutusan hemolitik  $\text{CCl}_4$  yang menghasilkan radikal bebas  $\text{CCl}_3^*$  dan  $\text{Cl}^*$ .



Gambar 10. Mekanisme reaksi pemecahan elemen lipoidal penyusunan membran sel oleh elektron bebas  $e^-$ .

Senyawa  $\text{CCl}_3^*$  kemudian berikatan dengan elemen lipid membran sel dan menyebabkan reaksi peroksidasi lipid. Reaksi tersebut menghasilkan molekul peroksida yang tidak stabil dan mudah mengalami pemecahan sehingga membentuk malonaldehid dan dua radikal bebas yang baru. Pembebasan malonaldehid menyebabkan kerusakan membran sel dan gangguan permeabilitas. Akibatnya enzim dalam intrasel keluar menuju intrasel. Disamping itu gangguan permeabilitas juga menyebabkan berkurangnya ion kalium ( $\text{K}^+$ ) intrasel dan meningkatnya konsentrasi ion ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dalam sitoplasma intrasel. Akibatnya potensial istirahat membran akan terganggu dan diikuti dengan terjadinya nekrosis hepatic. (Mutschler, 1991)

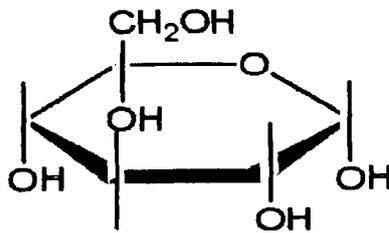
Sedangkan pada paparan uranium, kerusakan membran sel berkaitan dengan interaksi radikal bebas  $\text{OH}^*$  dan  $\text{H}^*$  yang terbentuk dari hasil ionisasi air dengan membran sel. Radikal bebas  $\text{OH}^*$  menginduksi reaksi peroksidasi lipid, sama halnya dengan yang terjadi pada induksi  $\text{CCl}_4$ , yang diikuti oleh terjadinya serangkaian reaksi yang sama, dan diakhiri dengan terjadinya kematian sel.

Secara sederhana kerusakan sel hati akibat paparan uranium dapat dianalogikan dengan mekanisme perubahan tingkat valensi yang menghasilkan elektron bebas yang biasa dikenal sebagai radikal bebas. Pengrusakan oleh radikal bebas dimulai pada membran sel dimana terjadi ikatan kovalen antara radikal bebas dengan komponen-komponen membran sehingga terjadi perubahan struktur dan fungsi membran. Selanjutnya gugus tiol pada komponen membran akan mengalami oksidasi yang disebabkan oleh radikal bebas sehingga mengakibatkan proses transpor lalu lintas membran terganggu. Hal ini akan berefek langsung terhadap kerusakan membran sel, antara lain dengan mengubah fluiditas, *cross-linking*, struktur dan fungsi membran; dalam keadaan yang lebih ekstrim akhirnya dapat menyebabkan kerusakan sel. (Gitawati, 1995)

Mekanisme penghambatan kerusakan sel hepar akibat elektron bebas ( $e^-$ ), yang dimiliki oleh batang tebu terkait dengan adanya kandungan glukosa, karbohidrat dan sejumlah kecil vitamin C yang terdapat didalamnya.

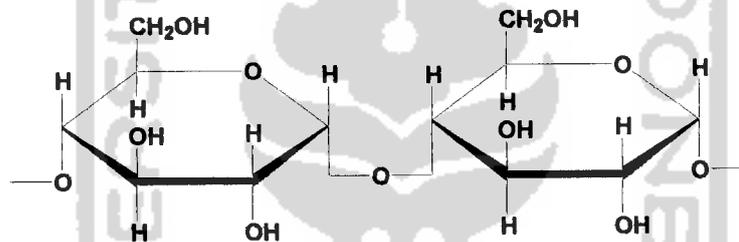
Dalam batang tebu dilaporkan memiliki kandungan per 100 gramnya terdapat 20% glukosa, karbohidrat 16,5 gram dan 3 mg vitamin C.

Glukosa adalah monosakarida yang merupakan karbohidrat terpenting dalam biologi. Sel menggunakan glukosa sebagai sumber energi dan metabolisme sedang. Glukosa merupakan produk utama dari fotosintesis dan awal pernafasan seluler diantara prokariotik dan eukariotik. Secara ikatan kimia glukosa memiliki mekanisme mengikat oksidator peroksida (efek reduktor peroksida) yang terletak pada pengikatan peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dengan memanfaatkan gugus  $\text{CH}_2\text{OH}$ . Ketika gugus  $\text{H}_2\text{O}_2$  terikat, maka kereaktifannya berkurang atau bahkan hilang, sehingga tidak terbentuk radikal bebas akibat reaksinya dengan komponen penyusun membran sel.



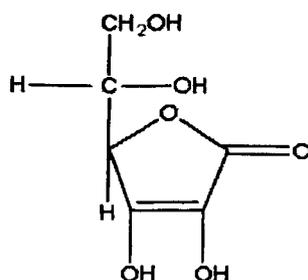
Gambar 11. Rumus struktur glukosa (Ophardt, 2003).

Karbohidrat dalam batang tebu kemungkinan juga memiliki potensi sebagai reduktor peroksida, karena gugus  $\text{CH}_2\text{OH}$  sama mekanismenya seperti pada glukosa, yaitu dapat menangkap komponen radikal bebas (oksidator peroksida). Dengan pemanfaatan gugus  $\text{CH}_2\text{OH}$  yang nantinya mengikat gugus  $\text{H}_2\text{O}_2$  sehingga kereaktifannya berkurang.



Gambar 12. Rumus struktur karbohidrat (Ophardt, 2003).

Vitamin C adalah L-enantiomer dari asam askorbat dan merupakan oksidasi mudah digunakan sebagai preservatif. Bentuk oksidasi dari vitamin C dikenal dengan asam dehidroaskorbik. Aksi asam askorbat adalah menyediakan untuk energi oksidasi. Beberapa oksidan (tipe spesies oksigen reaktif) seperti radikal hidroksil (terbentuk dari hidrogen peroksida), berisi elektron bebas yang bersifat reaktif tinggi. Interaksinya dengan asam nukleat, protein dan lemak membuat kerusakan pada tubuh manusia. Spesies oksidasi oksigen reaktif mengambil elektron dari askorbat pertama ke monodehidroaskorbat. Spesies oksigen reaktif direduksi air dimana bentuk oksidasi dari askorbat relatif stabil dan tidak reaktif, dan tidak menyebabkan kerusakan sel.

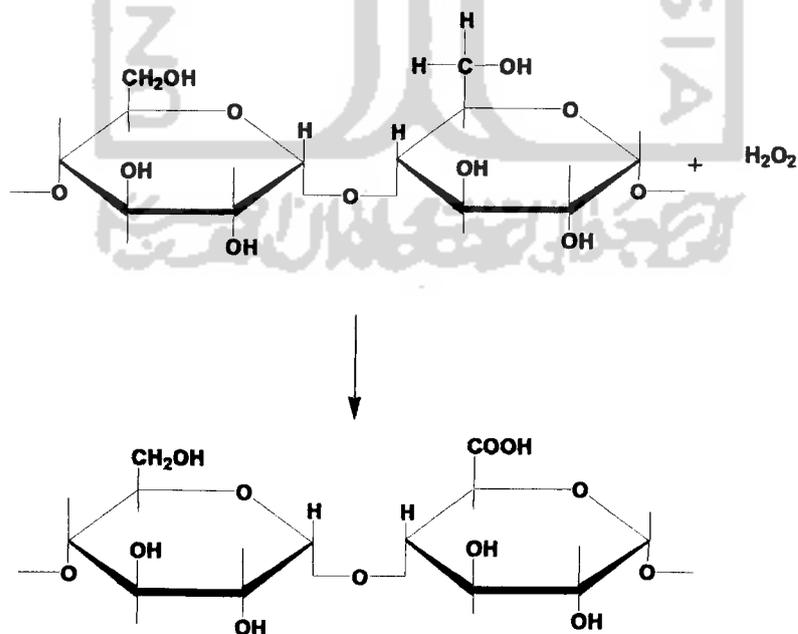


Gambar 13. Rumus struktur Vitamin C (Ophardt, 2003).

### Mekanisme aksi penghambatan kerusakan sel hati akibat pengaruh radikal bebas

#### 1. Glukosa

Melalui beberapa reaksi biokimia antara glukosa dengan senyawa peroksida ( $H_2O_2$ ) terbentuk senyawa organik baru yaitu produk molekul dasar karboksilat. Pada reaksi ini, glukosa berperan dalam pemanfaatan gugus  $CH_2OH$  untuk menghambat reaksi peroksidasi. Senyawa  $H_2O_2$  akan berikatan dengan gugus  $CH_2OH$ . Dan, hasilnya struktur molekul  $CH_2OH$  berubah menjadi senyawa  $COOH$  (senyawa karboksilat).

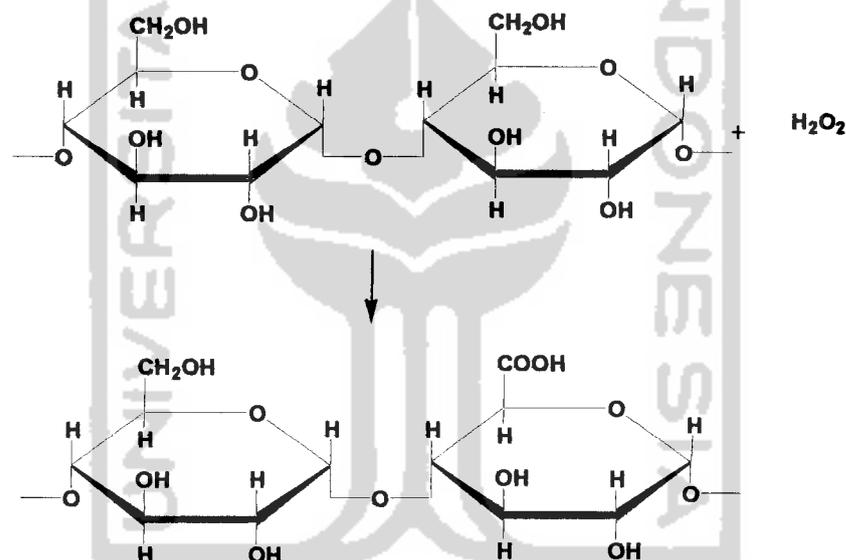


Gambar 14. Mekanisme penghambatan reaksi peroksida oleh satu molekul glukosa.

## 2. Karbohidrat

Pada prinsipnya produk yang dihasilkan melalui reaksi penghambatan oleh karbohidrat relatif sama dengan produk yang dihasilkan melalui reaksi penghambatan oleh glukosa, yaitu adanya gugus  $\text{CH}_2\text{OH}$  yang bereaksi dengan gugus  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Dengan beberapa reaksi biokimia antara karbohidrat dengan senyawa reduktor peroksida akan membentuk produk akhir yang berupa molekul dasar, yaitu senyawa karboksilat.

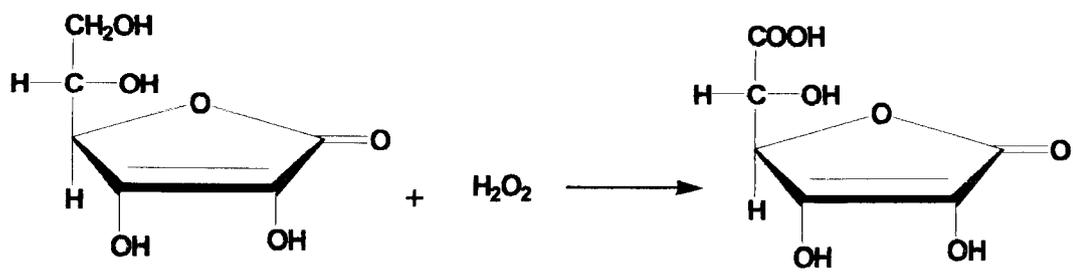
Dari reaksi antara karbohidrat dengan senyawa reduktor peroksida akan dihasilkan satu molekul organik yang baru. Senyawa  $\text{H}_2\text{O}_2$  akan bereaksi dengan gugus  $\text{CH}_2\text{OH}$  yang selanjutnya akan terbentuk senyawa karboksilat ( $\text{COOH}$ ).



Gambar 15. Mekanisme penghambatan reaksi peroksida oleh satu molekul karbohidrat.

## 3. Vitamin C

Tiap molekul vitamin C memiliki mekanisme penghambatan oksidator peroksidasi dengan mengikat senyawa peroksida membentuk suatu senyawa karboksilat ( $\text{COOH}$ ). Peran vitamin C dalam menghambat adanya peroksidasi adalah dengan menyediakan gugus  $\text{CH}_2\text{OH}$ , sama seperti glukosa dan karbohidrat. Gugus  $\text{H}_2\text{O}_2$  nantinya berinteraksi dengan gugus  $\text{CH}_2\text{OH}$  yang akan menghasilkan gugus karboksilat ( $\text{COOH}$ ), sama seperti senyawa glukosa dan karbohidrat.



Gambar 16. Mekanisme penghambatan reaksi peroksida oleh satu molekul vitamin C.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil dan analisa data pada penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa perasan batang tebu memiliki efek penghambatan terhadap degenerasi sel hepatosit pada hepar tikus putih jantan yang diberi uranium.

#### **SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian yang sama, akan tetapi perasan batang tebu diberikan secara oral, mengingat kecepatan senyawa uji menuju sirkulasi sistemik antara jalur pemberian oral dan intravena memiliki perbedaan.
2. Perlu dilakukan penentuan variasi dosis hepatoprotektif perasan batang tebu yang optimal terhadap heparoradiotoksin.



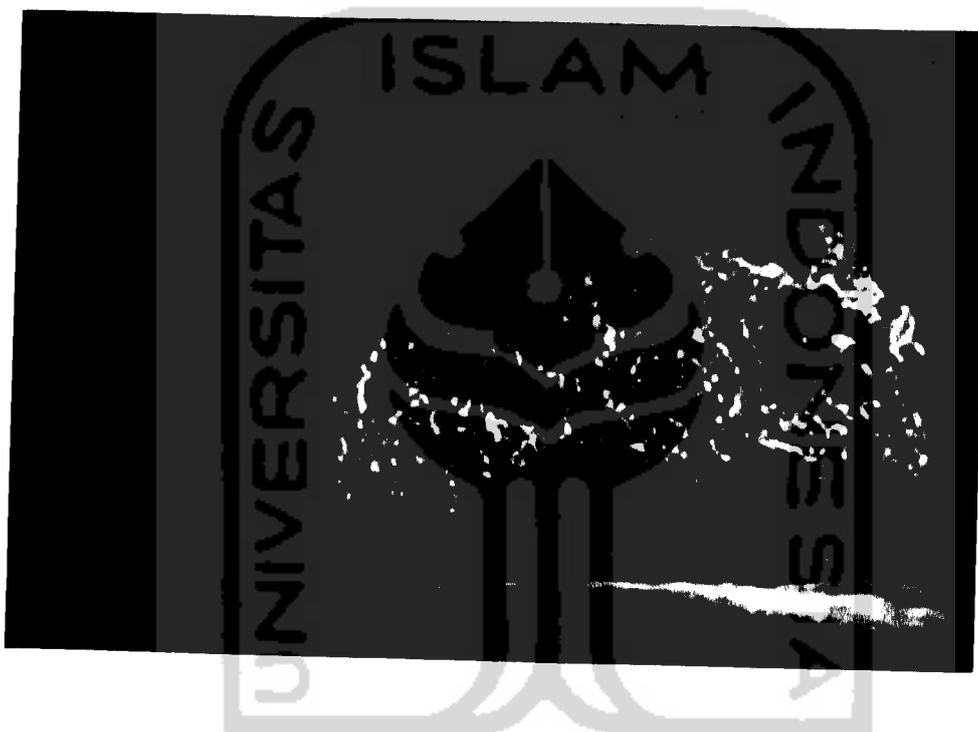
## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1957, **Manual of Histologic and Special Staining Technics**, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C, 15-62
- Anonim, 1960, **Agriculture Handbook 165**. Index of plant disease in the United States, USGPO. Washington. Available at: [www.google.com/search\saccharum officinarum.html](http://www.google.com/search\saccharum officinarum.html) (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Anonim, 1978, **Acetaminophen Hepatotoxicity**, *The Medical Letter*, 20 (14) 61
- Anonim, 2006, **Nonalcoholic Fatty Liver Disease**, AstraZeneca. Available at: [mayoclinic.com](http://mayoclinic.com). (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Anonim, 2006, **Periodic Table — Uranium**, Los Alamos National Laboratory's Chemistry Division. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com). (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Anonim, 2006, **Understanding Free Radical and Antioxidant**. Available at: [dailyhealth.com](http://dailyhealth.com). (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Anonim, 2006, **U.S. Center for Disease Control's Toxicological Profile for Uranium**. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com). (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Anonim, 2006, **U.S. EPA: Radiation Information for Uranium** (some adapted public domain text). Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com). (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Backer, Ca, Dsc and Van den Brink, Jr, 1968, **Flora of Java volume III**, Netherland
- Barnes J., Anderson, Philipson, 2002, **Herbal Medicines**, Pharmaceutical Press, London.
- Bergmeyer, H.U & Bern. E, 1974, **Coulometric Assay of Reitman and Frankel**, in Bergmeyer, Hula. **Method of Enzymatic Analysis**, academic Dress/Inc; New York, 2<sup>nd</sup> ed, Vol. 2, 760-764. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Cheville, N.F, 1976, **Cell Pathology** 1<sup>st</sup> ed, The Iowa State University Press Arnes, IONA, 55-61
- Chopra, Sanjiv, 2002, **The Liver Book: A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Recovery**, Atria. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Deffeyes K S and MacGregor ID, 1980, **World Uranium Resources**, page 66. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006)

- Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr., 1999 **Antioxidants and Atherosclerotic Heart Disease**. *N Engl J Med* 1997; 337:408-16. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Donatus, I.A, (Editor), 1992, **Antar Aksi Kurkumin dengan Parasetamol Kajian terhadap Aspek Farmakologi Perubahan Hayati**, 192 – 200, *Tesis*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Duke JA, 1983, **Handbook of Energy Crops**. unpublished. Available at: [www.google.com/search\saccharum officinarum/html](http://www.google.com/search\saccharum officinarum/html). (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Duke, J.A. and Atchley, A.A. 1984. **Proximate Analysis**. In: **Christie, B.R. (ed.), and the Handbook of Plant Science in Agriculture**. CRC Press, Inc., Boca Raton, FL. Available at: [www.google.com/search\saccharum officinarum.html](http://www.google.com/search\saccharum officinarum.html). (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Gitawati, R., 2000, **Radikal Bebas, Sifat dan Peranan dalam Menimbulkan Kerusakan Sel, Cermin Dunia Kedokteran**, 33 – 35, 102.
- Harihara M. Mehendale, 2006, **PPAR- $\alpha$ : A key to the Mechanism of Hepatoprotection by Clofibrate**, Available at: <http://www.rxweb.edu/pharmacy/mahendale/DrHMM/recentpublication> (diakses pada tanggal 10 Oktober 2006)
- Hausen, Donald M., 2006, **Characterizing and Classifying Uranium Yellow Cakes: A Background**, JOM-9812-45F. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com). (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S., 1995, **The Antioxidant Vitamins and Cardiovascular Disease**. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995; 123:860-72. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Lewis, W.H. and Elvin-Lewis, M.P.F. 1977. **Medical Botany**. John Wiley & Sons, New York. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Kamal. Z, 1984, **Penggunaan Gabungan Sistein dan Glutation Pada Pencegahan Nekrosis Sel Hepar Tikus Putih Radiasi Sinar Gamma**, PPBMI BATAN, Yogyakarta, 1-4
- Kamal. Z, 1985, **Waktu Pengamatan Akibat Radiasi Terhadap Kerusakan Komponen Darah Tikus Putih Jantan Kemungkinan Pencegahannya Dengan Saat Pemberian Suqus Liquiritae**, PPNY BATAN Yogyakarta, 2-3
- Karlsson, J., 1997, **Introduction to Nutraology and Radical Formation**. In: **Antioxidants and Exercise**. Illinois: Human Kinetics Press, p. 1-143 Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com). (diakses pada tanggal 19 November 2006).
- Kimball, J.W, 2001, **Biologi**, edisi kelima, Penerbit Erlangga, Jakarta.

- Miller, D.F. 1958. **Composition of Cereal Grains and Forages**. National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, DC. Publ. 585. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Mutschler, 1991, **Dinamika Obat, Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi**, Edisi kelima, Penerbit ITB, Bandung
- Nelly, 2005, **Buku Ajar Radiofarmasi**, Departemen Farmasi FMIPA UI, Percetakan ARI CIPTA, Jakarta
- O'Keefe JH Jr, Conn RD, Lavie CJ, Bateman TH., 1996, **The New Paradigm for Coronary Artery Disease: Altering Risk Factors, Atherosclerotic Plaques, and Clinical Prognosis**. Mayo Clinic Proc 1996; 71:957-65. Available at: [www.mayoclinic.com](http://www.mayoclinic.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006)
- Ophardt, Charles E, 2003, **Virtual Chembook**, Elnhurst college. Available at: [www.virtualchembook.com](http://www.virtualchembook.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006).
- Ozawa, Takiyuki, 1999, **Understanding the Process of Aging**, edited by Enrique Cadenas and Lester Packer (Marcel Dekker, New York, 1999), pp. 265-292. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006).
- Ressang, 1984, **Patologi Khusus Veteriner**, Team Leader IFAD Project, Bali Castle Disease Investigation Unit, Denpasar, Bali, 51-57
- Sherlock S., Dooley J, 2002, **Diseases of the Liver and Biliary System**, 11<sup>th</sup> ed. Oxford, UK; Malden, MA: Blackwell Science. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006).
- Tannenbaum A., 1951, **Toxicology of Uranium**, First Edition, Mc Graw Hill Book Company, Inc., Chicago, 11-15
- Tjitrosoepomo G., 2000 **Taksonomi Tumbuhan**, Gadjah Mada University Press, Jogjakarta, Indonesia, 438-443
- Tubis. M. & Wolf. W, 1976, **Radiopharmacy**, John Willey & Sons Inc., Canada, 137-149
- Van Steenis, 2003, CGGJ, **Determinasi Tumbuhan**, FMIPA UII, Jogjakarta
- Wardhana W.A., 1995, **Radiasi dan Ekologi**, Penerbit Andi, Yogyakarta, 111-117.
- Watt, J.M. and Breyer-Brandwijk, M.G. 1962. **The medicinal and poisonous plants of southern and eastern Africa**. 2nd ed. E. &S. Livingstone, Ltd., Edinburgh and London. Available at: [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) (diakses pada tanggal 19 November 2006).



**Lampiran 1**

Gambar uranium dalam bentuk batuan. (available at: [wikipedia.com](http://wikipedia.com), 2006)

**Lampiran 2**

a. Gambar daun tebu. (Available at: [wikipedia.com](http://wikipedia.com), 2006)



b. Gambar batang tebu. (Available at: [wikipedia.com](http://wikipedia.com), 2006)

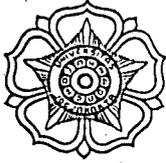


c. Gambar bunga tebu. (Available at: [wikipedia.com](http://wikipedia.com), 2006)

**JADWAL PENELITIAN**

No	Kegiatan	Tahun (2006)				
		Jan	Feb	Mar	April	Mei
1	Ijin lab, surat menyurat	■				
2	Preparasi penelitian		■			
3	Pelaksanaan penelitian			■		
4	Pembahasan, analisa data				■	
5	Pembuatan laporan					■





DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL  
**LABORATORIUM PATOLOGI**  
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS GADJAH MADA

Jl. Agro, Karangmalang, Yogyakarta 55281, Telp. (0274) 9061103, 9061107, 560862

Hal : hasil histopatologi

Kepada

Yth. Sdr. Agatha Widatama

Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, UII

Yogyakarta

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan hasil pemeriksaan hati tikus yang diberi perlakuan sbb.:

No.	Blanko	Uranium 8ppm	Uran.+ ubi jalar	Uran + tebu	Uran + jeruk k.
1.	-	Dv <	D<	D<, P9, N6	-
2.	-	Dv >, NCL	D<	D<, P1	D<
3.	-	Dv <	Dv	D<, N	D<, P2, N5
4.	-	Dv <, P1	-	P1	D<, P3
5.	-	P1	Dv <	D<, P1	-

Keterangan :

Dv : degenerasi vacuoler

N : nekrosis

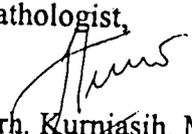
NCL : nekrosis centro lobuler

P : sel radang sekitar p. darah

Demikian hasilnya diucapkan terima kasih atas kerjasamanya.

Yogyakarta, 18 Juli 2006

Pathologist,

  
Drh. Kurniasih, MVSc., PhD.

NIP. 130 610 224

**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA**  
**JURUSAN FARMASI FMIPA UII**  
**LABORATORIUM BIOLOGI FARMASI**

---

---

Alamat : Jl.Kaliurang Km 14,4 Yogyakarta  
Telpon : (0274) 895920 Ext. 3033

**SURAT KETERANGAN**

Nomor:06/ UII/Jur Far/ det/III/2007

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Laboratorium Biologi Farmasi Jurusan Farmasi FMIPA UII menerangkan bahwa:

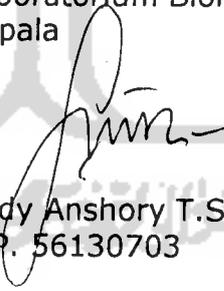
Nama : M.Thesa Ghazali  
NIM : 02613010  
Pada Tanggal : 2 Maret 2007

Telah mendeterminasi 1 (satu) species tanaman dengan bimbingan Dra. Iyok Budiarti, di Laboratorium Biologi Farmasi FMIPA UII.

Tanaman tersebut: *Saccharum offinarum*,L ( tebu )

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan semestinya.

Yogyakarta, 2 Maret 2007  
Laboratorium Biologi Farmasi  
Kepala

  
Hady Anshory T.S.Si., Apt  
NIP. 56130703

**PENGEMBANGAN HEWAN PERCOBAAN MANDIRI ( PHPM )  
KENTINGAN RT.04 RW.09 SINDUMARTANI NGEMPLAK  
SLEMAN YOGYAKARTA 55584  
Telp : 0274 7842853**

**SURAT KETERANGAN**  
**Nomer :23/Ktg/Slm/Rt.04/2006**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : **Sumarna**

Selaku koordinator Pengembangan Hewan Percobaan Mandiri ( PHPM )  
menerangkan bahwa yang digunakan penelitian :

Peneliti : **Muhammad Thesa Ghozali**

Institusi : **F MIPA UII.Jl.Kaliurang Km 14.5 Yogyakarta**

NIM/NIP : **02613010**

Merupakan hewan uji dengan spesifikasi :

Tikus Galur : **Wistar**

Umur : **2 – 3 bulan**

Keterangan : **Sehat**

Jenis kelamin : **Jantan**

Jumlah : **25 ekor**

Asal Usul Hewan : **Unit Pengembangan Hewan Percobaan  
( UPHP ) UGM Yogyakarta.**

yang pengelolanya telah bersertifikat dan disesuaikan dengan standar baku  
penelitian.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat digunakan sebaik-baiknya.

Yogyakarta, 10 Maret 2006

Koordinator



**Sumarna**