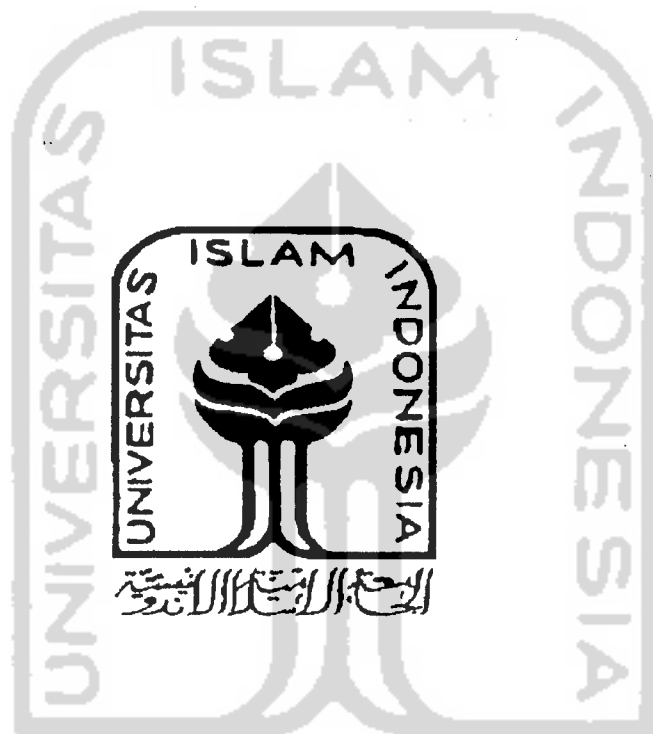


**EFEK PERASAN JERUK KEPROK (*Citrus Nobilis L.*) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI GANGGUAN SEL HATI
AKIBAT INDUKSI URANIUM**

SKRIPSI



Oleh :

Ardiansyah Ramdhani

02613017

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

Januari 2007

**EFEK PERASAN JERUK KEPROK (*Citrus Nobilis 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 :

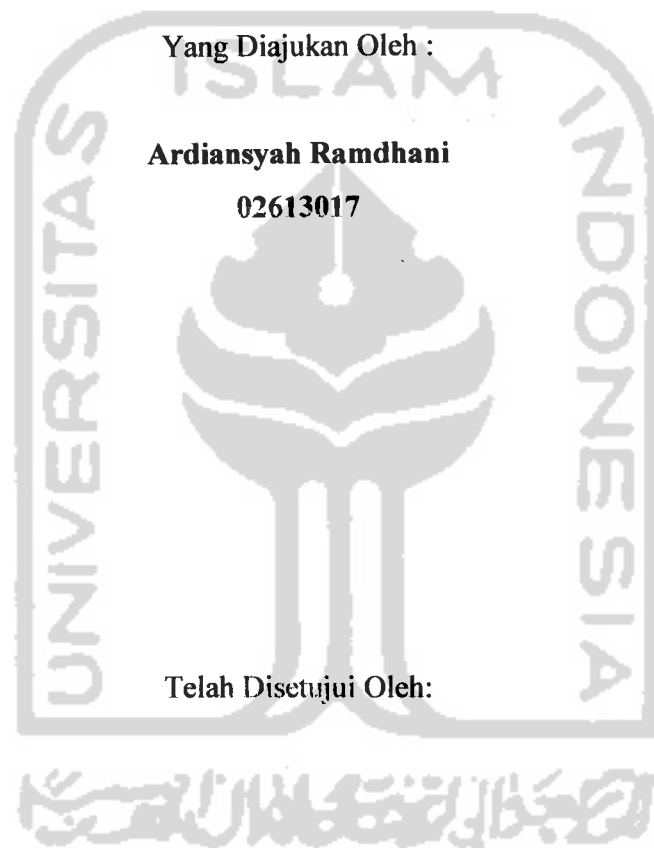
Ardiansyah Ramdhani

02613017

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

SKRIPSI

**EFEK PERASAN JERUK KEPROK (*Citrus Nobilis L.*) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI GANGGUAN SEL HATI
AKIBAT INDUKSI URANIUM**



Yang Diajukan Oleh :

Ardiansyah Ramdhani

02613017

Telah Disetujui Oleh:

Pembimbing Utama,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ediati'.

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

Pembimbing Pendamping,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Zainul Kamal'.

Drs. Zainul Kamal, Apt.,APU

SKRIPSI
EFEK PERASAN JERUK KEPROK (*Citrus Nobilis L.*) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI GANGGUAN SEL HATI
AKIBAT INDUKSI URANIUM

Oleh :

Ardiansyah Ramdhani

02613017

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal :

Ketua Penguji,



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

Anggota penguji,



Drs. Zainul Kamal, Apt APU

Anggota penguji,

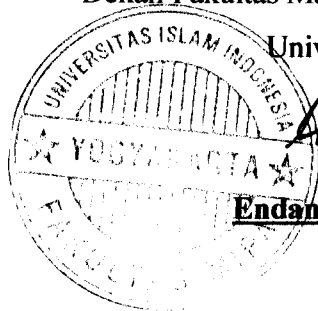


Farida Hayati, M.si, Apt

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, Januari 2007

Penulis,

Ardiansyah Ramdhani

Motto

Everything i am today i owe to rock n roll

I know it's only rock n roll but i like it

Rock n roll blues never dies

(The Rolling Stones London, 1965)

Melihat sekali lebih baik daripada mendengarkan 300 x

***Without food, you die on earth. Without God, you die on eternal
life***

(Ardiansyah Ramdhani)

Kupersembahkan Karyaku ini Untuk :

*Ayahanda Arief Suhendi,SH dan Ibunda Euis Tarsimah yang selalu
mendidik, menyayangi dan mendoakanku*

My Lovely Sister Pepy Indra Mulyani

Keluarga Besar Kalangsari dan Keluarga Besar Perum Cisalak

Orang-orang yang tidak pernah berhenti bilang "Rock n Roll Never Dies"



Terima Kasihku Untuk :

- ✓ ALLAH SWT, atas segala rahmat dan hidayahnya. Rasulullah SAW beserta para Sahabatnya
- ✓ Ayah Ibu sekeluarga, Lovely Sis De Pepy, Keluarga Besar Kalangsari Keluarga Besar Perum Cisalak, Keluarga Besar Bu Entin Jogjakarta atas doanya.
- ✓ Anak-anak kos Bu Umi dan anak-anak kos Avilla, thx guys akhirnya wa lulus.
- ✓ My Band Honky Tonk Man (Ata, Benks, Mimi, Wida) akhirnya wa jadi sarjana juga (^_^)
- ✓ My Partner Crime in TA (Bimo feat Wida) thx bro atas bantuannya selama ini.
- ✓ X_Ny.RD Ochie, Riyanti (u know me?), D_C thx atas spirit dan doanya..
- ✓ Anak-anak KKN unit 97 (Fika, Moelyo, Wisang, Andi, Egi, Silvi, Ibnu, Widji, Yan, Nila, Kris)
- ✓ Anak-anak farmasi dari semua angkatan 1998 sampai 2006.
- ✓ Suara-suara Mick Jagger, John Lennon, Liam Oasis, KK Slank, Jimi Hendrix, Ipang, Plastik, yang selalu menemaniku dalam pembuatan skripsi ini.
- ✓ My fave hero (Rikimaru, Lich, Medusa, Kardel, Weaver, Luna) DotA time.....
- ✓ Semua orang yang selalu mendoakan wa cepat lulus.
- ✓ Kesunyian, keheningan, malam dan rock n roll_blues yang langsung maupun tidak langsung ngasi inspirasi selama pembuatan TA ini.

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillahirobbil'alamiin, karena atas rahmat dan hidayah Allah SWT, skripsi dengan judul “Efek Perasan Jeruk Keprok (*Citrus Nobilis* 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.

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, Januari 2007

Penulis,

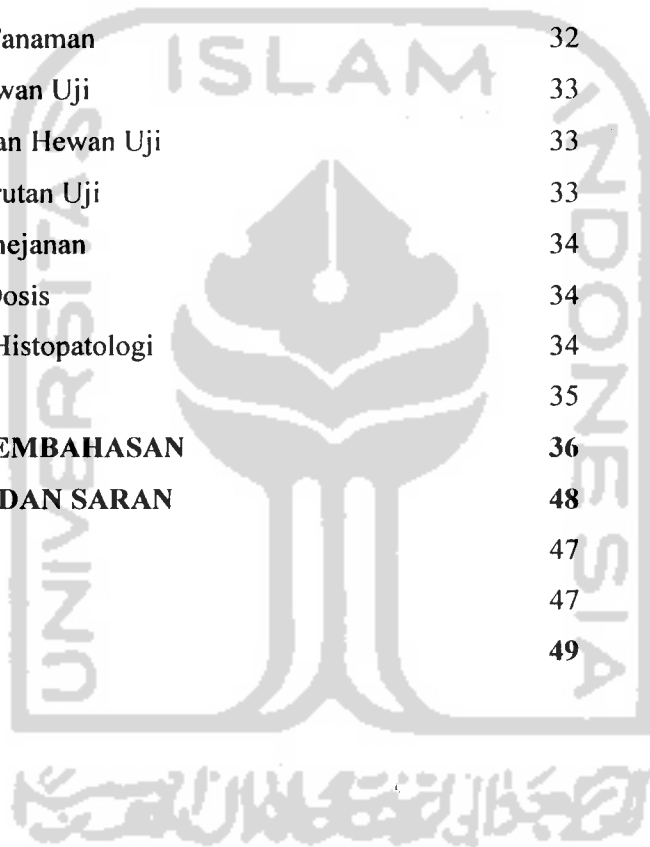


Ardiansyah Ramdhani

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS	iv
MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	
INTISARI	xviii
ABSTRACT	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II STUDI PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Radiotoksisitas uranium	4
a. Interaksi radiasi uranium dengan materi biologi	4
b. Efek biologis radiasi	8
2. Uranium	11
3. Radikal bebas dan Antioksidan	14
4. Asam askorbat (Vitamin C)	19
5. Hepatoprotektor	21
6. Hati	23
a. Degenerasi vacuoler	24
b. Nekrosis hati	25

c. Peradangan sel hepatosit	28
7. Jeruk	29
B. Keterangan Empiris	31
BAB III. METODE PENELITIAN	32
A. Bahan Dan Alat	32
B. Cara Penelitian	32
1. Determinasi Tanaman	32
2. Pemilihan Hewan Uji	33
3. Pengelompokan Hewan Uji	33
4. Pembuatan larutan Uji	33
5. Tata Cara Pemejanaan	34
6. Perhitungan Dosis	34
7. Pemeriksaan Histopatologi	34
C. Teknik Analisa	35
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	36
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	48
A. KESIMPULAN	47
B. SARAN	47
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	



DAFTAR TABEL

Tabel I	Hasil interpretasi data histopatologi sel hepar hewan uji	36
----------------	---	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Histologi sel hepar pada kelompok I; kelompok hewan uji yang tidak diberi perlakuan apapun	37
Gambar 2.	Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 200x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1mL/ 300g BB	38
Gambar 3.	Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1mL/ 300g BB	39
Gambar 4	Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1ml / 300 g BB	40
Gambar 5	Histologi sel hepar pada kelompok III dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang 15 menit sebelum pemejanaan uranium 8 ppm 1mL/ 300g BB diberi 1mL/ 300 g BB perasan jeruk keprok 20%	41
Gambar 6	Histologi sel hepar pada kelompok III dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang 15 menit sebelum pemejanaan uranium 8 ppm 1mL/ 300 g BB diberi 1mL/ 300 g BB perasan jeruk keprok 20%	42
Gambar 7	Mekanisme reaksi pemecahan elemen lipoidal penyusunan membran sel oleh elektron bebas e ⁻	44
Gambar 8	Rumus molekul asam askorbat	45
Gambar 9	Mekanisme aksi penghambatan reaksi peroksidasi lipid oleh satu molekul vitamin C	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1

Lampiran 2



**EFEK PERASAN JERUK KEPROK (*Citrus nobilis* L.) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN YANG MENGALAMI GANGGUAN SEL HATI
AKIBAT INDUKSI URANIUM
INTISARI**

Selain bermanfaat sebagai bahan bakar ketenagaan nuklir, penggunaan uranium dapat menimbulkan efek berbahaya, dan menyebabkan gangguan fungsi tubuh, salah satunya adalah nekrosis hati atau sirosis hepatitis. Berkenaan dengan hal ini, pengembangan senyawa pelindung kelainan hepar akibat keracunan yang disebabkan uranium menjadi hal yang penting. Penelitian dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui pengaruh perasan jeruk keprok (*Citrus nobilis* 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, kelompok III sebagai kelompok uji penghambatan sirosis hepatitis diberi perasan jeruk keprok 20 % dengan dosis 1ml/ 300 g BB tikus, 15 menit sebelum diberi uranium 8 ppm dosis 1 ml/ 300 g BB tikus. 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. Setelah data dianalisis, diperoleh hasil bahwa perasan jeruk keprok (*Citrus nobilis*, L) memiliki efek hepatoprotektif terhadap degenerasi sel hepatosit tikus putih jantan yang diinduksi uranium.

Kata kunci: radiotoksitas, jeruk keprok, sirosis hepatitis, uranium.

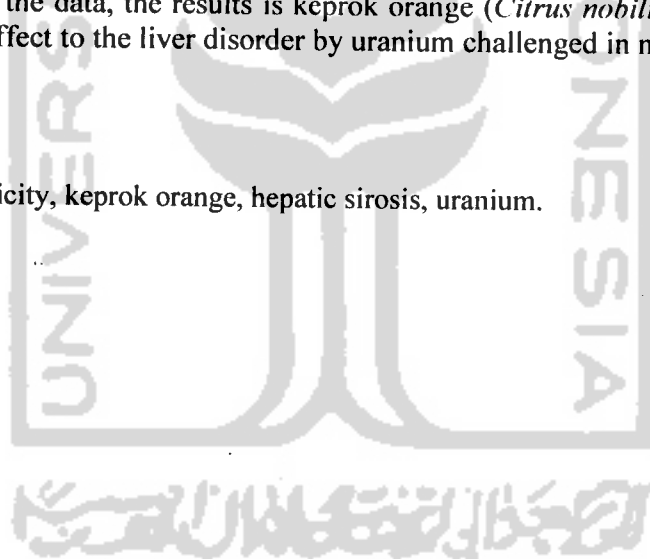


ABSTRACT

EFFECT OF KEPROK ORANGE (*Citrus nobilis* L.) EXTRACT TO WHITE MALE RAT WITH HEPATOCYTE CELL DISORDER CAUSED BY URANIUM

Beside useful as power plant energy the utilization of uranium can make dangerously effect., and can cause functional body disorders, for example is liver necrosis. As relationship about it, research of protective or preventive liver disorders cause uranium should be important. Research doing as care to know effect of keprok orange (*Citrus nobilis*, L.) extract to prevent or decrease liver damage caused by uranium. Protection test do with share male rat with 3 – 4 month old for three groups. First group, uranium given, second group as control group that give uranium, and the last was third group as preventive of uranium effect was given keprok orange extract 20% by 1ml/ 300g BW rat just before admisnistrated by uranium 8 ppm dosage 1ml/ 300 g BW rat. Five days after, all of the groups was decapitated and taken the liver organ, then create the histology sample and analize the structure of cell in order to determine its protection effect. After analysis of the data, the results is keprok orange (*Citrus nobilis*, L.) extract has a hepatoprotective effect to the liver disorder by uranium challenged in male rat.

Keyword: radiotoxicity, keprok orange, hepatic sirosis, uranium.



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kemajuan dibidang ilmu pengetahuan, teknologi dan industri memberikan dampak terhadap manusia dan lingkungannya. Dampak tersebut dapat bersifat positif maupun negatif. Dikatakan dampak positif apabila dampak tersebut banyak memberikan keuntungan bagi kehidupan manusia dan lingkungan, serta dapat ikut menaikkan tingkat kesejahteraan manusia. Sedangkan dampak negatif adalah dampak yang banyak menimbulkan kerugian bagi manusia dan lingkungan, baik kerugian secara langsung maupun kerugian tidak langsung bahkan kerugian yang tertunda.

Parameter kemajuan ilmu pengetahuan, teknologi dan industri dalam masyarakat baru bisa dikatakan berhasil apabila dampak positifnya jauh lebih banyak dibandingkan dampak negatif yang ditimbulkannya. Kalaupun ada dampak negatifnya, maka diusahakan untuk menekan dampak negatif tersebut hingga serendah mungkin sehingga dampak positifnya menjadi lebih terasa manfaatnya. Hal ini berlaku juga dalam pengembangan teknologi nuklir yang harus memberikan manfaatnya bagi kesejahteraan umat manusia (Underwood, 1996).

Energi nuklir telah ditetapkan oleh pemerintah sebagai salah satu pilihan untuk energi masa depan, terutama untuk memenuhi kebutuhan kelistrikan nasional. Kontroversi yang timbul terutama disebabkan karena ketidakjelasan informasi mengenai teknologi yang akan digunakan dalam PLTN, serta dampak lingkungan dan kesehatan masyarakat yang ditimbulkan. Tenaga nuklir telah diketahui sebagai sumber tenaga yang bersih, murah dan telah dikembangkan sebagai sumber energi yang dapat menggantikan energi fosil, dengan jumlah sekitar 1800 PLTN dan berkontribusi sebanyak 21 persen dari kebutuhan energi dunia pada tahun 2000 (Sudarmadji, 2006) .

Teknologi nuklir telah banyak digunakan di dalam berbagai bidang, antara lain di bidang kesehatan, bidang pertanian, yang merupakan penggunaan tenaga nuklir untuk *image* masyarakat terhadap nuklir masih banyak yang negatif, yang pertama disebabkan masih trauma terhadap penggunaan bom nuklir di perang dunia II yang menghancurkan Pulau Hiroshima dan Nagasaki, dengan korban manusia yang begitu banyak, juga trauma terhadap kecelakaan/bencana nuklir di *Three Mile Island* tahun 1979 dan Chernobyl tahun 1986. Kesemuanya itu terkait dengan bahaya radiasi nuklir yang membahayakan kesehatan dan jiwa manusia dari mulai cacat permanen pada tubuh hingga kematian. Yang sangat penting untuk dipahami bahwa bahaya radiasi itu tidak kasat mata, orang cenderung lebih takut terhadap bahaya yang tidak nampak mata daripada kepada yang tampak jelas. Padahal, sebetulnya manusia setiap hari mendapat radiasi dari berbagai sumber tanpa disadari, yaitu yang berasal dari matahari serta juga radiasi dari bahan radioaktif alami (Sudarmadji, 2006).

Membayangkan tentang kecelakaan nuklir, yang paling ditakutkan adalah radiasi. Kerusakan tubuh yang ditimbulkan akibat radiasi bervariasi, tergantung dari jenis radioaktivitasnya dan bagian tubuh yang terpapar atau terkena. Secara umum, pemaparan terhadap radiasi menimbulkan dua efek utama, kerusakan genetik (mutasi terhadap system reproduksi manusia yang dapat menyebabkan leukemia, berbagai jenis kanker, keguguran, katarak), dan kematian (Sudarmadji, 2006).

Kerusakan sel akibat radiasi disebabkan terjadinya proses ionisasi pada sel sehingga terbentuk radikal bebas. Reaksi berantai akibat radikal bebas tersebut dapat dicegah oleh suatu penangkap radikal (*radical scavenger*), contohnya : vitamin E, vitamin C, beta karoten, asam urat, kurkuminoïd, bilirubin dan albumin (Pramono, 1999).

Jeruk keprok dikenal memiliki kandungan vitamin C yang berguna sebagai antioksidan. Senyawa tersebut pada manusia diantaranya berguna sebagai penangkap radikal bebas yang merugikan bagi tubuh. Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui kemampuan dari jeruk keprok (*Citrus Nobilis, L.*) dalam mencegah atau mengurangi efek racun dari uranium terhadap hepar.

B. Perumusan Masalah

Sifat radiotoksistas uranium yang polivalen serta kemungkinannya menyebabkan kerusakan sel hepatosit pada hepar, menimbulkan pertanyaan apakah perasan buah jeruk keprok mempunyai efek penghambatan terhadap kerusakan sel hepatosit pada hepar tikus putih jantan galur wistar yang terpapar senyawa radioaktif berupa uranium?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek penghambatan perasan buah jeruk keprok 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 buah jeruk keprok dapat digunakan untuk menghambat kelainan sel-sel hepatosit pada hepar akibat paparan senyawa radioaktif uranium.

BAB II

STUDI PUSTAKA

B. Tinjauan Pustaka

Efek toksik dari suatu radioaktif dapat ditimbulkan karena adanya penyinaran yang masuk ke dalam tubuh α , β dan/atau γ . Pada kontak dari luar, sinar hanya menyebabkan kerusakan pada epidermis karena sinar ini hanya mempunyai daya tembus yang relatif kecil. Elektron yang dipancarkan dari sinar β dapat menembus lapisan kulit yang lebih dalam, sedangkan sinar γ dapat menyebabkan kerusakan yang sama seperti sinar rontgen.

Organ-organ yang peka terhadap penyinaran seperti misalnya sumsum tulang dapat dirusak oleh isotop radioaktif yang masuk ke dalam tubuh dan disamping itu merusak tempat dimana isotop radioaktif tersebut tertimbun. Disamping menimbulkan kerusakan somatis, sinar ini dapat pula menyebabkan kerusakan genetik. Juga dapat timbul bahaya terjadinya tumor ganas.

Radioisotop yang masuk ke dalam tubuh menimbulkan kerja radiobiologi yang bergantung bukan saja pada jenis dan kekuatan penyinaran melainkan bergantung juga pada waktu paruh fisika dan waktu paruh biologi. Makin panjang waktu paruh fisika serta biologi serta makin kuatnya penyinaran, maka efek yang ditimbulkan akan makin kuat. Diantara senyawa radioaktif, uranium mempunyai peran istimewa dalam pemisahan inti. Hal praktis yang terpenting adalah pemusnahan buangan radioaktif secara aman (Mutschler, 1991).

1. Radiotoksisitas Uranium

a. Interaksi radiasi uranium dengan materi biologi

Secara langsung efek radiasi terhadap materi mengakibatkan terjadinya ionisasi pada materi, sedangkan efek tidak langsung adalah terbentuknya radikal bebas yang terbentuk akibat interaksi radiasi dengan media air berinteraksi dengan materi dan membentuk persenyawaan lain (Nelly, 2005).

Sebenarnya kerusakan sel pada manusia tidak hanya disebabkan oleh radiasi nuklir saja, tetapi bisa juga disebabkan oleh senyawa kimia tertentu, panas, penyinaran oleh cahaya dan lain sebagainya. Akan tetapi ada sedikit perbedaan pada kerusakan sel yang disebabkan oleh radiasi nuklir dibandingkan dengan kerusakan sel akibat lainnya, dimana kerusakan karena radiasi nuklir dapat menyebabkan terjadinya ionisasi dalam sel.

Kerusakan sel karena radiasi melalui 4 tahap, yaitu :

1) Proses ionisasi

Energi radiasi pada mulanya akan diserap oleh sel. 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 dalam sel akan terurai menjadi ion positif H_2O^+ dan e^- sebagai ion negatif.

2) Proses kimia fisika

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



Selain terbentuk ion – ion baru, pada proses kedua ini terbentuk juga radikal bebas yang sangat reaktif, yaitu OH^* dan H^* . Radikal bebas OH^* dengan radikal bebas OH^* akan membentuk :



H_2O_2 adalah peroksida yang bersifat oksidator kuat.

Berdasarkan hal tersebut maka senyawa antioksidan yang potensial sebagai antiradang harus mempunyai kemampuan :

- a) Dapat mengikat secara langsung oksidan yang aktif (OH dan atau HOCl).
- b) Dapat mengikat ion Fe (suatu prooksidan yang memacu pembentukan radikal bebas) dalam bentuk tidak aktif sehingga kemampuannya membangkitkan radikal OH menjadi jelek, dan
- c) Menghambat pembentukan radikal O₂ (Donatus, 1989).

3) Proses Biokimia

Proses biokimia ini berlangsung sangat singkat (orde beberapa detik) radikal bebas dan peroksida akan menyerang molekul sel, inti sel yang terdiri atas kromosom–kromosom. Molekul sel yang diserang oleh radikal bebas dan peroksida antara lain adalah :

a) Molekul protein

Molekul protein yang terdiri atas gugus karboksil dan gugus amino apabila diserang akan putus ikatan rantai panjang dan atau rantai sampingnya sehingga fungsi protein akan rusak. Molekul protein yang putus akan menjadi terbuka untuk melakukan suatu 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. Lipid peroksidasi yang meliputi rangkaian radikal juga dihubungkan dengan beberapa tipe kerusakan biologis. Lipid peroksidasi diketahui sebagai radikal bebas yang kemungkinan dapat menyebabkan penurunan stabilitas dan disintegrasi membran sel (Osawa & Namiki, 1994).

d) Molekul karbohidrat

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

e) Molekul DNA

Molekul asam deoksiribonukleat (DNA), yaitu molekul yang membawa informasi genetik, dapat dipengaruhi oleh radikal bebas dan peroksida yang timbul dari radiasi nuklir. 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, yaitu efek somatik dan efek herediter. Jika efek karena paparan radiasi secara langsung tampak atau segera dirasakan oleh orang yang terkena paparan radiasi tersebut maka dikatakan efek somatik. Hal ini disebabkan karena sel-sel di dalam tubuh mati atau tidak membelah lagi sehingga sel sebagai penyusun jaringan tubuh menjadi rusak. Namun demikian

dapat juga akibat efek somatik tersebut baru tampak setelah beberapa waktu kemudian (tertunda), seperti timbulnya kanker dan sebagainya. Sedangkan efek herediter adalah efek yang merusak sel-sel reproduksi sehingga berpengaruh pada sifat keturunan/genetik seseorang yang terkena radiasi.

Interaksi radiasi dengan materi biologi, khususnya interaksi radiasi dengan tubuh manusia kiranya perlu diketahui oleh setiap orang, terutama yang tugasnya banyak terlibat dengan radiasi/zat radioaktif. Manusia dapat terkena radiasi melalui dua cara, yaitu :

- a) Secara *eksterna*, atau terkena paparan radiasi dari sumber radiasi yang berada diluar tubuh manusia
- b) Secara *interna*, atau terkena paparan radiasi akibat sumber radiasi ikut masuk ke dalam tubuh manusia (Wisnu, 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 (Wolf, 1976).

Efek biologi meliputi :

1) Efek radiasi pada sel (efek selular)

Radiasi pengion bekerja pada sistem biologis dengan jalan mengubah bagian-bagian sel, yaitu molekul. Reaksi yang terjadi sukar untuk diikuti, 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, 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. Penentuan kriteria radiosensitifitas sangat penting.

Klasifikasi sel berdasarkan tingkat radiosensitifitas meliputi :

Kelas 1 : Sel intermitotik vegetatif.

Sel ini merupakan sel yang paling radiosensitif. Sel tersebut bercirikan menghasilkan anakan yang terus berdiferensiasi, dan sering membelah. Contoh sel pada jaringan hematopoetik (hemositoblas, limfoblas, eritroblas, myeloblas); sel germinal dari kelenjar saliva dan holokrin (kelenjar sebacea); dan limfosit (Tannenbaum, 1951).

Kelas 2 : Sel intermitotik terdiferensiasi.

Dibandingkan dengan sel-sel pada kelas 1 sel ini pada umumnya kurang radiosensitif. Umurnya relatif pendek dan dihasilkan oleh sel intermitotik vegetatif. 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.

Kelas 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.

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

2. Uranium

Faktor-faktor yang mempengaruhi keracunan uranium

Pada umumnya tingkat efek biologi tergantung dari kerentanan individu dan faktor-faktor lain, khusus untuk 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.

Senyawa uranium alam.

Senyawa-senyawa tersebut merupakan senyawa toksik yang saat ini semakin meningkat.

Senyawa uranium alam meliputi :

- 1) UO_3 , U_3O_8 , UF_4 : relatif tidak toksik meskipun pada dosis tinggi
- 2) UO_3 , UCl_4 : toksik pada dosis tinggi
- 3) $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$, UO_4 , $\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7$: toksik pada dosis sedang
- 4) UO_2F_2 : toksik, bahkan pada dosis kecil

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 uranyl 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 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ yang larut daripada UO_2 yang tidak larut.

Senyawa uranium ketoksikannya tergantung dari atom-atom penyusun senyawa-senyawa tersebut. Anion sebagai komponen penyusun senyawa uranium berperan dalam menimbulkan efek toksik, misalnya pada UO_2F_2 yang memiliki toksisitas yang lebih besar.

Tempat masuknya senyawa.

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. Tempat masuknya senyawa mempengaruhi derajat absorpsi. Melalui injeksi secara intravena, senyawa uranium langsung masuk aliran darah, tetapi bila dilakukan secara subkutan atau intraperitoneal, membutuhkan beberapa hari agar absorpsi berlangsung secara sempurna, sehingga konsentrasinya dalam darah lebih rendah dibandingkan dengan injeksi secara intravena. Senyawa uranium yang diberikan dalam dosis lima sampai sepuluh kali sehari dalam dosis letal secara injeksi tunggal menyebabkan efek toksik yang lebih kecil karena absorpsinya melalui saluran gastrointerstinal terbatas, dan dieliminasi dalam feses.

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 tidak adanya maupun perubahan morfologis melalui pemeriksaan mikroskopik pada daerah kulit tersebut. dan dengan menggunakan perubahan berat badan ternyata absorpsi uranil nitrat pada kulit kira-kira empat kali lebih besar dari pada absorpsi uranil nitrat secara oral.

Inhalasi

Debu UO_2 tidak menimbulkan efek toksik apabila diberikan secara inhalasi walaupun ada mungkin itu merupakan gabungan efek toksik karena pemberian secara ingesti dan injeksi subkutan. Hal ini berdasarkan fakta bahwa senyawa uranium yang mudah larut mungkin diabsorpsi terlebih dahulu melalui paru-paru, dan kemudian baru masuk ke dalam saluran gastrointestinal.

Spesies biologi

Spesies biologi memiliki peranan penting dalam menentukan tingkat efek toksik yang dihasilkan dari pemberian sejumlah senyawa uranium.



3. Radikal Bebas dan Antioksidan

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang pada kulit terluarnya mengandung satu atau lebih elektron tak berpasangan (Lautan, 1997; Suyatna, 1989). Radikal bebas dapat bermanfaat bagi tubuh kita untuk pertahanan tubuh terhadap penyakit, dengan bereaksi dan beradu dengan pendatang asing, seperti jamur dan bakteri, juga sebagai pembunuh mikroba yang masuk dalam tubuh, tapi di sisi lain jika berlebihan justru dapat merusak sel-sel tubuh sehingga mengakibatkan kerusakan-kerusakan dalam tubuh (Pramono, 1990).

Perusakan sel oleh radikal bebas reaktif didahului oleh kerusakan membran sel, sehingga terjadi rangkaian proses sebagai berikut :

- a) Terjadi ikatan kovalen antara radikal bebas dengan komponen-komponen membran (enzim-enzim membran, komponen karbohidrat, membran plasma) sehingga terjadi perubahan struktur dan fungsi reseptor
- b) Selanjutnya gugus tiol pada komponen membran akan mengalami oksidasi yang disebabkan oleh radikal bebas sehingga mengakibatkan proses transpor lintas membran terganggu
- c) Reaksi peroksidasi lipid dan kolesterol membran yang mengandung asam lemak tidak jenuh majemuk. Hasil peroksidasi lipid membran oleh radikal bebas 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).

Selain berbentuk senyawa organik atau anorganik molekul radikal bebas dapat berupa produk intermediet dari metabolisme normal, selain itu dapat pula terbentuk akibat radiasi obat-obat (seperti adriamisin dan daunorubisin) atau *xenobiotic*, polutan udara, pestisida, rokok, pelarut, anestetikum, hidrokarbon aromatik dan sebagainya. Di dalam sel hidup, radikal bebas terbentuk di membran plasma, mitokondria, peroksisom, retikulum endoplasmik dan sitosol melalui reaksi-reaksi enzimatik yang

normal berlangsung dalam metabolisme. Radikal bebas dapat bermuatan positif, negatif, atau tidak bermuatan (Gitawati, 1995).

Radikal bebas dan oksigen aktif sangat berperan dalam patogenesis pada penyakit manusia tertentu termasuk kanker, proses penuaan, dan atherosclerosis (Donatus, 1994).

Lipid peroksidasi yang meliputi rangkaian radikal bebas juga dihubungkan dengan beberapa tipe kerusakan biologis. Radikal bebas yang terdapat dalam lipid peroksidasi kemungkinan dapat menyebabkan penurunan stabilitas dan disintegrasi membran sel (Osawa & Namiki, 1994).

Reaksi kimia maupun senyawa-senyawa yang cenderung menghasilkan spesies oksigen reaktif (spesies oksigen potensial toksik) dinamakan prooksidan (Lautan, 1997).

Adanya antioksidan tubuh menyebabkan oksigen radikal di dalam tubuh hewan dan manusia tidak memberikan pengaruh buruk asalkan jumlahnya seimbang. Pada keadaan normal terdapat keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan. Bila keseimbangan ini beralih kearah kelebihan prooksidan maka keadaan ini disebut *oxidative stress* (Lautan, 1997).

Jika *oxidative stress* berlangsung berat dan lama, akan menimbulkan kerusakan DNA dan makromolekul lain sehingga sehingga terjadi penyakit-penyakit degeneratif, keganasan, kematian sel-sel vital tertentu, yang pada akhirnya akan menyebabkan penuaan dan kematian bagi individu tersebut (Gitawati, 1995)

Dua jenis oksidan yang telah dikenal sampai sekarang ini yaitu oksidan hayati (O_2 , H_2O_2 , OH) dan asam hipoklorit (HOCl). Oksidan tersebut merupakan sel-sel fagosit yang dilepaskan manakala sel fagosit teraktifkan selama berlangsung peradangan.

Berdasarkan hal tersebut maka senyawa antioksidan yang potensial sebagai antiradang harus mempunyai kemampuan :

- a. dapat mengikat secara langsung oksigen yang reaktif

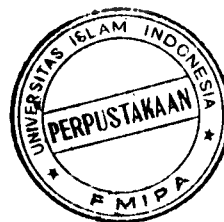
- b. mengikat ion Fe dalam bentuk tidak aktif sehingga kemampuannya membangkitkan radikal OH menjadi jelek
- c. menghambat pembentukan radikal O_2 (Donatus, 1989)

Dalam keadaan aerob, radikal bebas tertentu yang terbentuk secara enzimatik melalui reaksi oksidasi atau reduksi satu elektron dapat memberikan elektron bebas pada molekul oksigen, membangkitkan kembali senyawa induk dan melepaskan anion superoksida (O_2^-). Jenis oksigen aktif superoksida relatif mantap sehingga tidak mampu menarik hidrogen dari makromolekul hayati, tetapi dapat mereduksi ferri (Fe^{3+}) ke tingkat ferro (Fe^{2+}). Meskipun demikian, lazimnya anion superoksida diubah oleh superoksida dismutase (SOD) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2), dan ion ferro dapat mengkatalisis reaksi Fenton, mencakup perubahan H_2O_2 menjadi radikal hidroksil (OH) yang reaktif sekali dan dianggap bertanggung jawab atas kerusakan sel, misalnya peroksidasi lipid membran dan kerusakan protein maupun DNA.

Proses metabolisme tubuh cenderung menghasilkan berbagai oksidan kuat. Radikal hidroksil yang dihasilkan dari proses metabolisme tubuh merupakan oksidan yang paling toksik karena dapat bereaksi dengan bermacam-macam senyawa elementer seperti protein, asam nukleat, lipid dan lain-lain sehingga dapat dengan mudah merusak struktur sel atau jaringan (Gitawati, 1995).

Tidak semua spesies oksigen reaktif adalah radikal bebas, umpamanya H_2O_2 dan oksigen singlet tapi termasuk spesies oksigen reaktif (Lautan, 1997). Beberapa oksigen reaktif yang sering dijumpai dalam tubuh adalah :

- a. Radikal bebas superoksida (O_2^-)
- b. Radikal bebas hidroksi (OH \cdot)
- c. Radikal bebas alkoksi (RO \cdot)
- d. Radikal bebas peroksi (ROO \cdot)
- e. Peroksida lipid (LOOH)
- f. Hidrogen peroksida (H_2O_2)
- g. Singlet oksigen (O_2)
- h. Ion hipoklorit (^-OCl)



Spesies oksigen ini sangat reaktif karena cenderung mengambil sebuah elektron dari senyawa- senyawa lain (Suyatna, 1989).

Sifatnya yang sangat reaktif menyebabkan molekul ini dapat menimbulkan perubahan kimiawi dan merusak berbagai komponen sel hidup seperti protein, lipid karbohidrat dan nukleotida; terhadap protein, radikal bebas dapat menyebabkan fragmentasi dan *cross linking*, sehingga dapat mempercepat terjadinya proteolisis (Suyatna, 1989); terhadap lipid mengakibatkan peroksidasi yang dapat mencetuskan proses autokatalitik dan menjalar sampai jauh dari tempat reaksi semula. Lipid dan kolesterol membran yang mengandung asam lemak tidak jenuh lebih rentan terhadap oksidasi. Radikal bebas dapat mengikat komponen karbohidrat dari membran plasma secara kovalen, sehingga struktur dan fungsi reseptor berubah. Jika radikal bebas terbentuk dekat DNA, perubahan struktur karena molekul ini dapat menyebabkan mutasi atau sitotoksitas. Efek perusakan sel oleh antibiotik, fagositosis, radiasi dan xenobiotik mempunyai kesamaan umum dalam mekanisme kerjanya melalui pembentukan radikal bebas (Suyatna, 1989).

Sel dalam sel mamalia, pertahanan tubuh terhadap radikal bebas dan metabolitnya diselenggarakan oleh sistem enzim tertentu dan substansi tertentu (Suyatna, 1989). Sistem antioksidan tubuh melindungi jaringan dari efek negatif oksigen radikal atau radikal bebas. Sistem pertahanan tersebut dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok yaitu :

- a. Antioksidan primer, yaitu antioksidan yang dapat menghalangi pembentukan senyawa radikal bebas baru, contoh superoksida dismutase (SOD) merubah O_2 menjadi hidrogen peroksida. Glutation peroksidase (GPx) merubah hidrogen peroksida dan lipid peroksida menjadi molekul yang tidak berbahaya sebelum mereka menjadi radikal bebas.
- b. Antioksidan sekunder atau penangkap radikal (*radical scavenger*), yaitu antioksidan yang dapat menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai, contoh: vitamin E, vitamin C, beta karoten, asam urat, kurkuminoid, bilirubin dan albumin.

- c. Antioksidan tersier, yaitu antioksidan yang memperbaiki kerusakan biomolekuler yang telah terjadi yang disebabkan oleh radikal bebas, contohnya adalah enzim-enzim yang memperbaiki DNA dan metionin sulfoksida reduktase (Pramono, 1999).

Tubuh memerlukan tambahan antioksidan yang aktif dari luar setelah pemberian oral karena tubuh tidak selalu mengandalkan antioksidan tubuh untuk mengatasi kerusakan oksidatif yang terjadi. Enzim-enzim pembersih oksigen radikal yaitu SOD, katalase dan glutathione peroksidase termasuk enzim yang mempunyai berat molekul tinggi sehingga tidak dapat diserap oleh usus dan hanya efektif bila disuntikkan. Sedangkan antioksidan vitamin C, E dan beta karoten terbukti efektif menurunkan oksigen radikal dalam tabung percobaan, dalam kenyataan seringkali tidak efektif mengobati beberapa kasus penyakit, berapapun tingginya kadar yang diberikan secara oral (Pramono, 1999). Oleh karena itu, tindakan pencegahan untuk melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas merupakan hal yang penting. Lembaga penelitian radikal bebas di Paris tahun 1988 mengadakan kongres mengenai penggunaan antioksidan dalam usaha pencegahan dan pengobatan penyakit akibat radikal bebas, baik antioksidan sintetik maupun alami dengan potensi aplikasi klinik, seperti untuk terapi berbagai penyakit iskemia, rematik, jantung, penyakit neuromuskular dan *ocular, cystic fibrosis* dan diabetes (Emerit, 1990). Antioksidan sebagai inhibitor peroksidase lemak selain untuk melindungi makanan dari ketengikan juga penting untuk melindungi sel dari kerusakan (Nakatani dan Kikuzaki, 1993).

4. Asam askorbat (Vitamin C)

Defisiensi vitamin C yang dinamakan skorbut atau *scurvy* telah dikenal semenjak tahun 1720. Diketahui pula bahwa penyakit tersebut dapat dicegah dengan pemberian sayur-mayur atau buah-buahan segar terutama golongan jeruk yang ternyata mengandung vitamin C. Asam askorbat mula-mula dikenal sebagai asam heksuronat dengan rumus $C_6H_8O_6$. Karena berkhasiat antiskorbut maka dinamakan asam askorbat atau vitamin C (Mutschler,1991).

Vitamin C bekerja sebagai suatu koenzim dan pada keadaan tertentu merupakan reduktor dan antioksidan. Vitamin ini dapat secara langsung atau tidak langsung memberikan electron ke enzim yang membutuhkan ion-ion logam tereduksi, dan bekerja sebagai kofaktor untuk prolil dan lisis hidroksilase dalam biosintesis kolagen. Zat ini berbentuk kristal dan bubuk putih kekuningan, stabil pada keadaan kering. Dalam bentuk larutan di wadah terbuka, zat ini cepat rusak. (Anonim, 1995).

Vitamin C berperan sebagai suatu kofaktor dalam sejumlah reaksi hidroksilasi dan amidasi dengan memindahkan elektron ke enzim yang ion metalnya harus berada dalam keadaan tereduksi; dan dalam kondisi tertentu bersifat sebagai antioksidan. Dengan demikian vitamin C dibutuhkan untuk mempercepat perubahan residu prolilin dan lisin pada prokolagen menjadi hidroksiprolin dan hidroksilisin pada sintesis kolagen. Selain itu juga diperlukan untuk perubahan asam folat menjadi asam folinat, metabolisme obat oleh mikrosom dan hidroksilasi dopamine menjadi norepinefrin. Asam askorbat meningkatkan aktivitas enzim amidase yang berperan dalam pembentukan hormon oksitosin, hormon antidiuretik. Dengan mereduksi ion feri menjadi fero dalam lambung, vitamin C meningkatkan absorpsi besi. Selain itu vitamin C juga berperan pada pembentukan steroid adrenal (Mutschler,1991).

Pada jaringan fungsi utama vitamin C ialah dalam sintesis kolagen, proteoglikan dan lain zat organik matriks antarsel misalnya pada tulang, gigi, endotel kapiler. Dalam sintesis kolagen selain berperan dalam hidroksilasi prolilin vitamin C juga nampaknya berperan untuk menstimulasi langsung sintesis peptida kolagen. Pada penderita skorbut gangguan sintesis kolagen terlihat sebagai kesulitan penyembuhan luka, gangguan pembentukan gigi dan pecahnya kapiler yang menyebabkan

perdarahan seperti petekie dan ekimosis. Perdarahan tersebut disebabkan oleh kebocoran kapiler akibat adhesi sel-sel endotel yang kurang baik dan mungkin juga karena gangguan pada jaringan ikat perikapiler sehingga kapiler mudah pecah oleh penekanan (Mutschler,1991).

Pemberian vitamin C pada keadaan normal tidak menunjukkan efek farmakodinamik yang jelas. Tetapi pada keadaan defisiensi, pemberian vitamin C akan menghilangkan gejala penyakit dengan cepat (Mutschler,1991).



5. Hepatoprotektor

Pada penyakit hepatitis senyawa hepatoprotektor yang digunakan selayaknya harus bersifat kuratif, artinya menunjukkan keaktifan antiradang dan perangsangan regenerasi sel. Selain itu harus bersifat preventif, artinya dapat menunjukkan kemampuan mencegah dan melindungi sel hati terhadap serangan ulang virus atau senyawa endogen maupun eksogen yang berpotensi sebagai hepatotoksin hakiki. Sementara sifat suportif, lebih dikaitkan dengan kemampuannya sebagai pemasok sumber energi. Senyawa yang bersifat hepatoprotektif bekerja dengan mekanisme yang bermacam-macam; beberapa diantaranya bekerja dengan menghambat pembentukan malondialdehid, suatu produk toksik hasil interaksi radikal bebas dengan material biologis membran sel hepatosit (Barnes, 2002).

Klofibrate yang merupakan senyawa hepatoprotektor, diketahui mampu menginduksi proliferasi peroksisom. Peroksisom merupakan organel subselular yang memiliki fungsi metabolisme berbagai substansi, termasuk didalamnya H_2O_2 dari hasil respirasi, β -oksidasi asam lemak, dan metabolisme kolesterol. Proliferasi peroksisom (PP) kebanyakan ditemukan dalam hati dan ginjal (Barnes, 2002).

Aktivasi *peroxisome proliferator activated receptor- α* (PPAR- α), suatu reseptor yang mengaktifasi proliferasi peroksisom yang banyak terdapat pada hepatosit, kardiomyosit, enterosit dan sel-sel tubulus proksimal, sangat erat kaitannya dengan proliferasi peroksisom dan kanker hati. Dalam hal ini mekanisme selular hepatoprotektor klofibrat tidak hanya bergantung pada kemampuannya mengaktifasi reseptor PPAR- α saja, tapi ada beberapa mekanisme lain yang juga potensial melatarbelakangi efek hepatoprotektor yang dimilikinya antara lain:

1. Meningkatkan antioksidan dan enzim peredam oksiradikal (misal, katalase) untuk meredam oksiradikal yang menyebabkan kematian sel.
2. PPAR- α mendorong sintesis berbagai macam protein, dengan mengurangi proses *arilasi* secara selektif dan/atau dengan meningkatkan integritas selular.
3. Aktivasi PPAR- α kemungkinan mencegah kematian sel dengan meningkatkan resistensi hepatosit dan/atau mencegah kematian sel dari

faktor eksternal "*death proteins*" yang diproduksi oleh sel yang sedang sekarat melalui penghambatan *death proteins*.

4. Aktivasi PPAR- α menstimulasi proliferasi sel untuk menghambat perkembangan kerusakan hati, sehingga memperlambat kerusakan jaringan dengan cara menggantikan sel-sel yang rusak dengan sel baru (Harihara, 2000).



6. Hati

Walaupun merupakan sel stabil dan membelah dengan lambat sel hepatosit mempunyai kemampuan regenerasi yang sangat baik. Apabila mengalami kerusakan yang berat arsitektur hati dapat dibentuk kembali dengan memuaskan. Sehingga, kondisi-kondisi yang mengakibatkan kerusakan ringan akan sembuh sempurna. Pada kondisi terakhir ini, imbalan dari banyaknya regenerasi hepatosit dan kegagalan memperbaiki arsitektur hati akan menimbulkan sirosis hepatitis (Underwood, 1996).

Perbaikan jaringan nekrotik umumnya dilakukan dengan jalan pembuangan dan penggantian jaringan nekrotik tersebut dengan jaringan baru. Upaya-upaya pembuangan jaringan nekrotik antara lain dengan pengelupasan jaringan nekrotik, pencairan jaringan nekrotik oleh suatu enzim serta fagositosis oleh leukosit, netrofil dan makrofag. Setelah jaringan nekrotik dibuang, bagian tersebut digantikan dengan sel-sel yang fungsional. Proses ini disebut regenerasi. Bila nekrotik cukup luas, setelah pembuangan daerah tersebut akan jaringan nekrotik akan berkerut semaksimal mungkin, dan lubang sisanya akan diikat oleh jaringan ikat. Peristiwa ini disebut dengan substitusi atau reparasi (Cheville, 1976).

Tingkat regenerasi tergantung pada sifat dan keparahan luka. Jika luka yang dialami organ yang mengalami kerusakan cukup parah, maka proliferasi akan berjalan terus menerus sampai terjadinya keseimbangan sel-sel pengganti. Akibatnya akan terjadi kenaikan jumlah sel pada organ yang mengalami kerusakan, yang dikenal sebagai hiperplasia (Cheville, 1976).

Suatu zat dalam sirkulasi darah yang mengendalikan regenerasi sel hati disebut kalon, yang menghambat pembelahan sel tertentu. Apabila suatu jaringan cedera atau dibuang, maka jumlah kalon berkurang. Akibatnya akan terjadi kegiatan pembelahan sel yang sangat hebat dalam jaringan tersebut. Jumlah kalon akan kembali bertambah apabila proses regenerasi telah selesai sehingga mitosis akan berkurang. Hal ini merupakan proses pengaturan sendiri. Tetapi bila kerusakan berlangsung terus dan berulang, terjadi pembentukan jaringan penyambung yang berlebihan dan dapat mengganggu regenerasi (Jangueira & Carneiro, 1980).

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):

a. Degenerasi vacuoler

Hati merupakan organ tubuh yang penting dalam metabolisme lemak. Apabila terjadi gangguan metabolisme lemak maka manifestasi klinis yang timbul adalah degenerasi vacuoler yang ditandai dengan terjadinya perlemakan hati. Lemak hati hanya merupakan 5% dari berat seluruh hati, ini merupakan keadaan normal. Keadaan dimana lemak di hati melebihi 5% dari berat hatinya dinamakan perlemakan hati. Pada perlemakan hati yang berat, lemak di hati dapat mencapai 50-60% dari berat seluruhnya. Sebagian lemak di hati berbentuk trigliserida, fosfolipid, asam lemak, kolesterol, dan ester kolesterol (Noer, 1996).

Pola perlemakan terlihat pada tepi, di pusat, di daerah pertengahan atau di seluruh lobuli. Perlemakan di seluruh lobuli ini disebabkan karena perlemakan sentral atau periferi meluas. Tiap-tiap perlemakan patologik menunjukkan adanya kerusakan sel-sel. Tingkat keparahannya dapat ringan sekali atau tidak mengubah morfologi hati seperti terlihat pada pemeriksaan mikroskopik. Akan tetapi disamping itu dapat ditemukan juga perubahan-perubahan mikroskopik seperti piknosis, karyoreksis, kareolisis dan sebagainya. Bila perubahan-perubahan atau tingkat keparahannya ringan, maka proses itu reversible, artinya penyingkiran kausa disusul oleh regenerasi jaringan. Hal ini sudah tidak mungkin lagi dilakukan pada kerusakan inti. Bila butir-butir lemak besar, maka hal ini menunjukkan bahwa kejadian itu sudah lama berlangsung (Ressang, 1984).

Perlemakan patologik hati disebabkan oleh hipoksemi yakni suatu keadaan dimana hati tak dapat membakar lemak atau disebabkan karena toksin-toksin menghilangkan fungsi lipolitik hati. Perlemakan hipoksemik ini biasanya dapat dilihat pada gangguan peredaran darah yakni pada pembendungan darah juga anemia dan kakheksi karena gangguan-gangguan

gizi atau penyakit-penyakit menular seperti misalnya (tuberkulosis) dapat menyebabkan perlemakan ini. Senyawa-senyawa seperti alkohol, fosfor, arsen dan racun lain dapat menyebabkan hati memerlukan banyak oksigen dalam prosesnya sehingga menyebabkan lemak yang tinggal tidak terbakar. Toksin-toksin yang dapat menyebabkan perlemakan terjadinya toksik ialah antimoni, arsen, kloroform, juga bahan-bahan septik atau toksik yang dapat menyebabkannya. Akibat-akibat perlemakan ialah terjadinya kematian pada hewan, atau sirosis hati. Disamping itu biasanya ditemukan ikterus retensi. Oleh karena konsistensi hati yang rapuh akibat perlemakan hipoksemik maka hati menjadi robek dan akibat yang terjadi adalah hewan mati (Ressang, 1984).

Dewasa ini telah diketahui bahwa diit yang mengandung banyak lemak dapat menyebabkan terjadinya infiltrasi lemak didalam hati selain itu karena ketiadaan atau kekurangan faktor-faktor lipotrop, yang dalam keadaan normal dapat menghindarkan penimbunan lemak di dalam hati juga dapat menyebabkan infiltrasi. Faktor-faktor ini diantaranya adalah cholin (bagian aktif lesitin), methionin (asam amino yang mengandung belerang); juga kasein, albumin telur dan daging lembu mempunyai sifat ini. Sebaliknya dikenal faktor-faktor alipotrop, yakni zat-zat yang mempercepat (*promote*) perlemakan. Yang terkenal diantaranya: kistin (*cystin*; daya antagonistic terhadap *methionin*), juga beberapa vitamin anara lain thiamin mempunyai daya ini (terjadi pada kekurangan cholin; biotin juga mempunyai sifat alipotropik akan tetapi penimbunan yang disebabkan, dapat ditiadakan dengan inositol) (Ressang, 1984).

b. Nekrosis hati

Nekrosis adalah kematian sel dan kematian jaringan pada tubuh yang hidup. Kematian sel atau jaringan dapat dikenali karena sel atau jaringan menunjukkan perubahan-perubahan tertentu. Istilah *nekrobiosis* digunakan untuk kematian yang sifatnya fisiologik terjadi terus menerus (kontinyu). Nekrobiosis misalnya terjadi pada sel-sel darah dan epidermis (Ressang, 1984).

Secara mikroskopik jaringan nekrotik menunjukkan perangai yang berubah. Jaringan atau alat tubuh yang nekrotik tidak tampak segar lagi,

melainkan keruh (*opaque*), tidak cerah lagi, putih abu-abu. Sering perangai juga berbeda-beda bergantung pada jenis jaringan sehingga dibeda-bedakan bermacam-macam nekrosis, seperti perkijauan, gumma, dan lain-lain. Secara mikroskopik jaringan nekrotik seluruhnya berwarna kemerahan dan tidak mengambil zat hematoksin. Sering pucat. Sering pada jaringan nekrotik diletakkan kapur, sehingga terlihat bercak-bercak kebiruan. Jaringan nekrotik merupakan rangsang bagi jaringan sehat disekitarnya, karena itu sekeliling daerah nekrotik tampak hiperemik dan bersebukan sel radang. Pada nekrosis, perubahan terutama tampak pada inti, berbeda dengan generasi 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*)

Kausa nekrosa hati dapat dibagi kedalam kausa toksopatik dan kausa trofopatik. Kerusakan-kerusakan yang disebabkan oleh pengaruh langsung agen yang bersifat toksik (zat kimiawi atau toksin kuman-kuman) dinamakan kerusakan toksopatik. Kerusakan trofopatik disebabkan oleh kekurangan langsung atau tidak langsung faktor-faktor yang penting untuk penghidupan sel-sel, misalnya oksigen atau zat-zat makanan. Jadi kerusakan hati oleh arsen atau fosfor merupakan nekrosa toksopatik yaitu sebagai akibat pembengkakan toksopatik parenkim hati, sedangkan kerusakan hati oleh kekurangan kistin, tokoferol disebut kerusakan trofopatik (Ressang, 1984).

Nekrosa trofopatik pada umumnya memerlukan sedikit waktu untuk menimbulkan gejala-gejala klinis. Secara histopatologik biasanya terlihat nekrosa setempat yang secara teratur tersebar di seluruh hati, akan tetapi bila racun sangat kuat maka terlihatlah gambar nekrosa terpecah. Nekrosa

trofopatik memerlukan lebih banyak waktu untuk perkembangannya. Gambaran histologik memperlihatkan gambar nekrosa yang merata, yang dinamakan jaringan nekrosa massif. Dalam keadaan tersebut harus diingat bahwa nekrosa trofopatik yang disebabkan oleh kekurangan O₂ dapat berlangsung cepat sekali, sedangkan perubahan-perubahan mikroskopik yang ditimbulkannya umumnya bersifat setempat. Yang sering terlihat ialah bahwa nekrosa trofopatik terjadi secara sekunder pada peracunan (nekrosa toksopatik). Dalam kondisi ini sel-sel parenkim membengkak dan mempersulit sirkulasi darah di dalam sinusoid-sinusoid. Sebagai akibat gangguan sirkulasi ini maka sel-sel kekurangan zat-zat makanan dan mengalami bionekrosa atau nekrosa (Ressang, 1984).

Nekrosa bersifat setempat dapat diperbaiki dengan regenerasi sel-sel hidup bila kausanya dihilangkan. Nekrosa merata biasanya terjadi pembentukan jaringan ikat. Pembentukan jaringan ikat mengakibatkan terjadinya sirosis yang memperlihatkan sarang-sarang proliferasi (*postnecrotic scaring*). Sirosis semacam ini dapat terjadi sesudah tiap nekrosa hati yang bersifat merata (*massive*) sedangkan (jenis) kausanya tidak penting (Ressang, 1984).

Secara mikroskopik nekrosa juga dapat dibagi menjadi nekrosa centrolobuler, perilobuler. Nekrosa centrolobuler memperlihatkan kerusakan sel-sel pada sentrum lobuli sedangkan sel-sel periferi lobuli tetap hidup. Akan tetapi sel-sel yang tetap 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 (Ressang, 1984).

Nekrosa perilobuler jaringan terlihat misalnya pada penularan kuman *Proteus vulgaris*. Endotoksin kuman-kuman ini langsung merusak sel-sel hati merusak sel-sel hati, dalam sel-sel hati itu pertengahan lobulus tidak rusak

karena sirkulasi dan pemberian darah ke daerah-daerah ini tidak terganggu (Ressang, 1984).

c. Peradangan Sel Hepatosit

Radang sel hepatosit dapat terjadi sebagai radang yang tersebar di dalam hati (hepatitis diffusa) atau radang setempat (hepatitis cicymscripta). Secara mikroskopik hati normal atau hati membesar karena degenerasi suram. Dibawah kapsula tersebar banyak sekali sarang-sarang submiliaris dan miliaris berwarna kuning suram. Pada bidang sayatan sarang-sarang ini juga terlihat di bagian lebih dalam hati. Secara histologi sarang-sarang dibagi menjadi:

a) Sarang-sarang yang terdiri dari sel-sel R.E.S, sel-sel endotel dan sel-sel Kupffer.

Sarang-sarang ini biasanya terletak interlobuler. Sel-sel tersebut secara mikroskopik tidak berbeda dari sel-sel epiteloid (inti besar, mengandung sedikit kromatin). Sarang-sarang ini juga terletak di dalam parenkim tanpa reaksi sekitarnya, jadi demarkasi radang tidak terlihat. Sel-sel epiteloid berkembang dengan cepat di antara balok-balok hati dan menimbulkan atrofi tekanan. Di tengah sarang-sarang sering terlihat permulaan bionekrosa dan nekrosa dan sarang-sarang ini sangat menyerupai sarang-sarang tuberkulosis.

b) Sarang-sarang yang seluruhnya mengalami nekrosa koagulasi

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

7. Jeruk

Jeruk telah lama dikenal sebagai buah dengan rasa segar dan bergizi baik. Selain sangat kaya vitamin dan mineral, ia juga mengandung serat makanan yang esensial (sangat diperlukan tetapi tidak dapat diproduksi dalam tubuh) bagi pertumbuhan dan perkembangan tubuh normal. Senyawa non-gizi yang dikandungnya ternyata juga membantu menurunkan risiko terkena beberapa jenis penyakit kronis, seperti kardiovaskuler, kanker, dan katarak (Mutschler, 1991).

Sayangnya, selama ini jeruk telanjur terkenal hanya sebagai sumber vitamin C. Padahal, buah bulat ini juga mengandung sederetan zat gizi esensial lainnya, yang meliputi karbohidrat (zat gula dan serat makanan), potasium, folat, kalsium, thiamin, niacin, vitamin B₆, fosfor, magnesium, tembaga, riboflavin, asam pantotenat, dan senyawa fitokimia (Mutschler, 1991).

Vitamin paling dikenal yang terkandung dalam jeruk adalah vitamin C. Vitamin esensial larut air ini memainkan peranan kunci dalam proses pembentukan kolagen yang merupakan komponen dasar pembentukan jaringan penghubung dalam tubuh. Pembentukan kolagen optimal sangat diperlukan untuk pembentukan ligamen, tendon, dentin, kulit, pembuluh darah, dan tulang. Juga membantu proses penyembuhan luka dan perbaikan jaringan (Mutschler, 1991).

Vitamin C juga berperan dalam proses penyerapan zat besi non-organik (zat besi dari makanan non hewani), sehingga dapat mencegah dan membantu penyembuhan anemia. Sekarang vitamin C juga menyedot perhatian dikarenakan kemampuannya sebagai antioksidan, yang dapat membantu mencegah kerusakan sel akibat aktivitas molekul radikal bebas. Dalam tubuh molekul radikal bebas mengoksidasi protein, asam lemak, dan DNA. Kerusakan akibat radikal bebas berimplikasi pada timbulnya sejumlah penyakit, termasuk kanker, kardiovaskuler, dan katarak (Mutschler, 1991).

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

- a) Kingdom : Plantae
- b) Subkingdom : Tracheobionta
- c) Divisi : Magnoliophyta
- d) Kelas : Dicotyledonae
- e) Ordo : Sapindales
- f) Famili : Rutaceae
- g) Genus : Citrus
- h) Spesies : *Citrus nobilis Lour- tangor*

Pohon jeruk tingginya kira-kira 5-8 m, buahnya menggantung pada kedua ujungnya, atau berbentuk puting pada bagian tangkainya, kulit buahnya berwarna jingga, kadang-kadang kemerah-merahan, agak berbenjol-benjol, mudah dilepaskan dari daging buahnya, yang pada forma yang dapat dimakan (var. *deliciosa*), harum dan manis. Pohon jeruk kebanyakan berupa semak atau pohon dengan daun-daun majemuk atau tunggal, jarang mempunyai daun penumpu. Dalam bagian-bagian vegetatifnya tidak jarang terdapat rongga-rongga yang berisi resin. Bunga banci, seringkali berkelamin tunggal, kelopak dan mahkota berbilangan 5, daun-daun kelopak dan mahkota bebas, biasanya zigomorf. Benang sari 8, tersusun dalam 2 lingkaran yang seringkali tidak sempurna, jarang tersusun dalam lebih dari 2 lingkaran. Cakram biasanya jelas. Bakal buah beruang 2-3, jarang lebih, tiap ruang berisi 1-2 bakal biji apotrop atau epitrop, tembuni di sudut-sudut ruang (Tjitrosoepomo, 2000).

B. Keterangan Empiris

Penelitian ini bersifat eksploratif, yaitu untuk mendapatkan jawaban tentang potensi perasan buah jeruk keprok dalam menghambat proses kerusakan sel-sel hepatosit pada organ 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 diperoleh dari "Pengembang Hewan Percobaan Mandiri (PHPM)" Sleman, Yogyakarta
- b. Makanan formula 521
- c. Buah jeruk keprok
- d. Uranium alam (Batan 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 μ L.

B. Cara Penelitian

1. Determinasi tanaman

Determinasi tanaman jeruk keprok dilakukan di Lab Biologi Farmasi Universitas Islam Indonesia.

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 (Lu, 1995). Binatang percobaan ditempatkan didalam kandang yang terbuat dari 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 5 ekor tikus putih jantan. Perincian pembagian kelompok berdasarkan perlakuan adalah sebagai berikut :

- a) Kelompok I tanpa pemberian senyawa uji.
- b) Kelompok II adalah tikus putih jantan dengan pemberian 1 ml/8 ppm/ 300g BB i.v uranium sebagai kontrol uranium.
- c) Kelompok III adalah tikus putih jantan dengan pemberian 1 ml/8 ppm/ 300g BB i.v uranium, tetapi 15 menit sebelumnya diberi 1 ml/20%/300 g BB i.v perasan buah jeruk keprok.

4. Pembuatan Larutan Uji

Bahan uji yang dipakai adalah buah jeruk keprok dan senyawa uranium. Uranium yang digunakan sudah diperoleh dalam konsentrasi 8 ppm, sehingga tidak perlu dilakukan pengenceran maupun pemekatan sebelum diujikan pada kelompok II dan III.

Sedangkan perasan buah jeruk keprok diperoleh dengan cara memeras 50 gram buah jeruk keprok kemudian diambil air perasan buahnya sampai didapat konsentrasi perasan 20%. Selanjutnya perasan yang diperoleh disaring menggunakan kertas saring hingga diperoleh filtrat yang lebih encer. Filtrat kemudian disaring kembali menggunakan mikrofilter dengan diameter pori 20 μ m untuk mengeleminir kandungan mikroba yang dapat menimbulkan penyimpangan hasil.

5. Tata Cara Pemejanan

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 satu, hewan uji hanya dipelihara dalam kandang dengan dengan makanan dan minuman yang sama dengan kelompok lain tanpa pemejanan uranium maupun senyawa uji.

Senyawa uji berupa larutan perasan buah jeruk keprok 20% dalam aquades yang langsung diinjeksikan pada tikus jantan (kelompok III) dengan dosis pemberian 0,001mL/g BB secara intravena 15 menit setelah pemejanan uranium. Sedangkan pada kelompok I (blanko) tidak diberi perlakuan, hanya diberi makan seperti biasa dan aquades.

6. Perhitungan dosis

Uranium yang digunakan mengandung kadar 8 ppm dengan dosis 1 ml/300 g BB. Senyawa uji yang berupa perasan jeruk keprok memiliki kadar 20% dengan dosis 0,001 ml/g BB. (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 dipuasakan terlebih 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%, dan dibuat preparat histopatologi. Pembuatan preparat histopatologi dilakukan di BPPV (Balai Penyelidikan dan Pengujian Veteriner), Wates, Yogyakarta. Sedangkan interpretasinya dilakukan di laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan UGM.

Penilaian histopatologis sel hepar dilakukan dengan kriteria sebagai berikut:

Dv : degenerasi vocuoler dalam jumlah *sedang*

Dv < : degenerasi vocuoler dalam jumlah *sedikit*

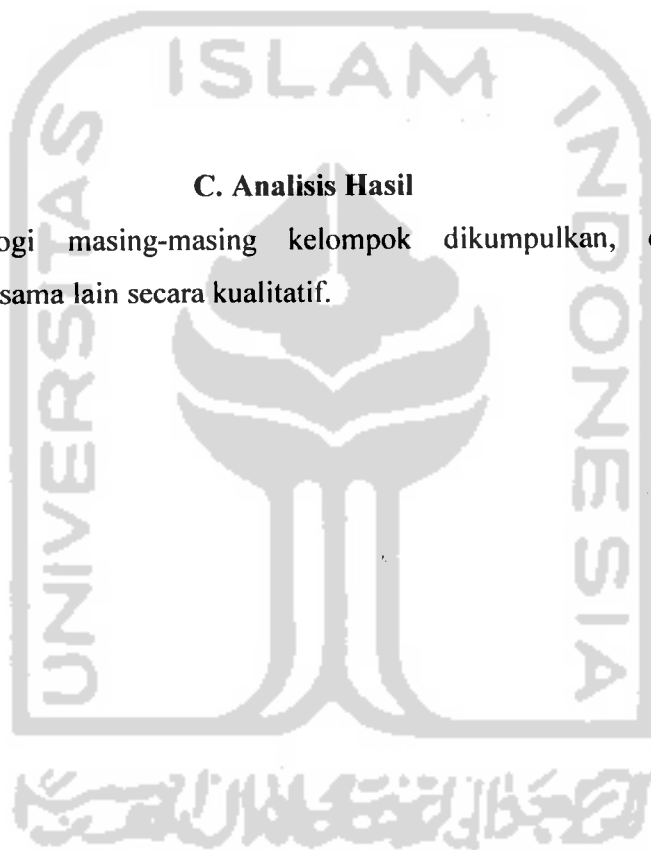
Dv > : degenerasi vocuoler dalam jumlah *banyak*

NCL : nekrosis centrolobuler

P : sel-sel radang di sekitar pembuluh darah

C. Analisis Hasil

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 anti sirosis hepatitis senyawa asam askorbat dalam buah jeruk keprok pada tikus jantan galur wistar yang terpapar senyawa radioaktif berupa uranium. Untuk mencapai tujuan tersebut, dilakukan penelitian daya hepatoprotektif perasan buah jeruk keprok 20% dengan menggunakan uranium sebagai hepatoradiotoksin. Evaluasi terhadap efek hepatoprotektif tersebut didasarkan pada perbandingan tingkat kerusakan-kerusakan yang muncul pada sel hati (degenerasi vascular, nekrosis centrolobuler, dan radang) pada masing-masing kelompok hewan uji.

Sebelumnya terlebih dahulu melakukan determinasi terhadap tanaman jeruk keprok. Dari hasil determinasi diperoleh data bahwa tanaman yang digunakan adalah benar-benar jeruk keprok (*Citrus nobilis*, L.)

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 interpretasi data pada tabel 1 serta dalam bentuk foto mikroskopis.

Tabel I. Hasil interpretasi data histopatologi sel hepar hewan uji

No.	Kelompok I Blanko	Kelompok II Kontrol	Kelompok III Uji
1	-	Dv<	-
2	-	Dv>, NCL	Dv<
3	-	Dv<	Dv<, P2, N5
4	-	Dv<, P1	Dv<, P3
5	-	P1	-

Keterangan :

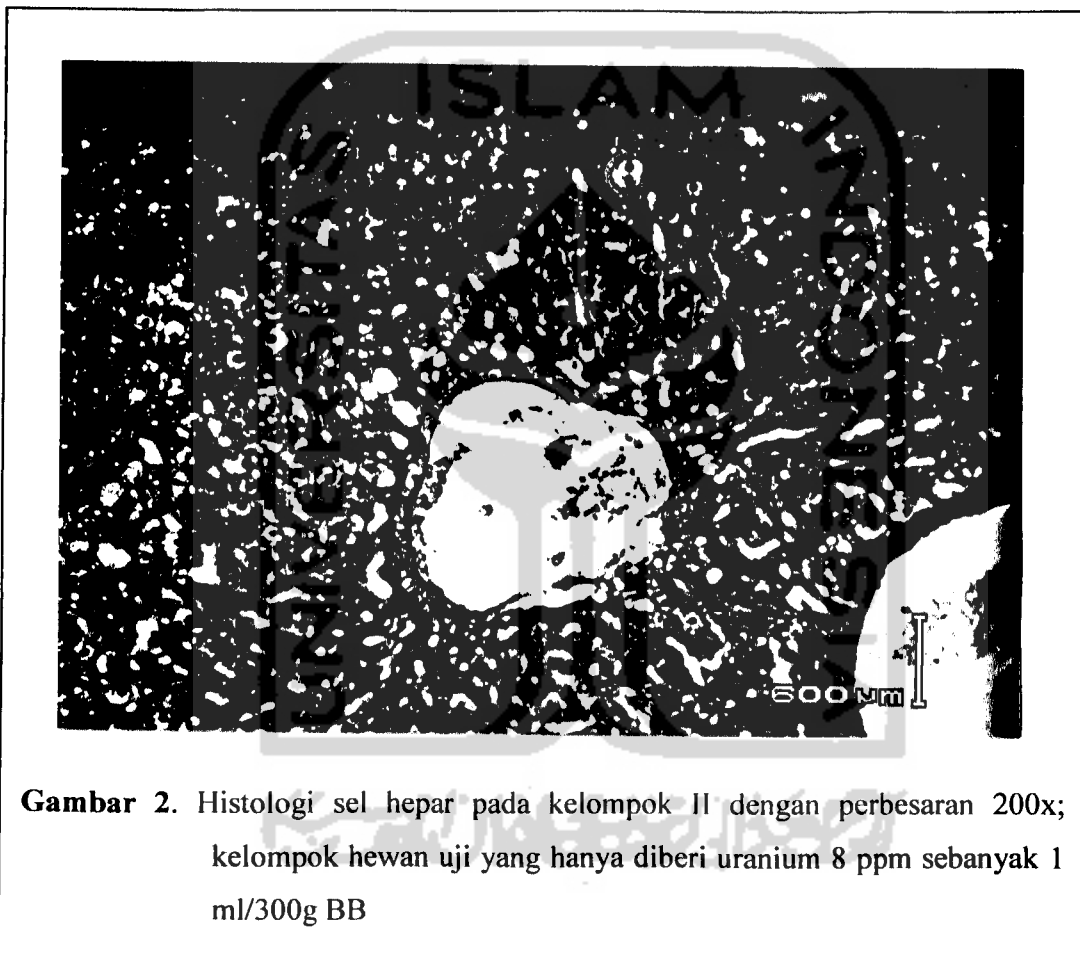
- : sel normal
- Dv : Degenerasi vacuoler dalam jumlah sedang
- Dv< : Degenerasi vacuoler dalam jumlah sedikit
- Dv> : Degenerasi vacuoler dalam jumlah banyak
- N : Nekrosis
- N₅ : Nekrosis berjumlah 5
- P : Sel radang sekitar pembuluh darah
- P₁ : Sel radang sekitar pembuluh darah berjumlah 1
- P₂ : Sel radang sekitar pembuluh darah berjumlah 2
- P₃ : Sel radang sekitar pembuluh darah berjumlah 3
- NCL : Nekrosis Centro Lobuler



Gambar 1. Histologi sel hepar pada kelompok I dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang tidak diberi perlakuan apapun

Pada gambar diatas kondisi sel-sel hepar tampak normal. Inti sel tidak menunjukkan adanya kelainan dan tersebar merata di seluruh badan hati. Bentuk dan ukuran inti normal dengan warna yang terlihat cerah. Pada sel hati terdapat sejumlah

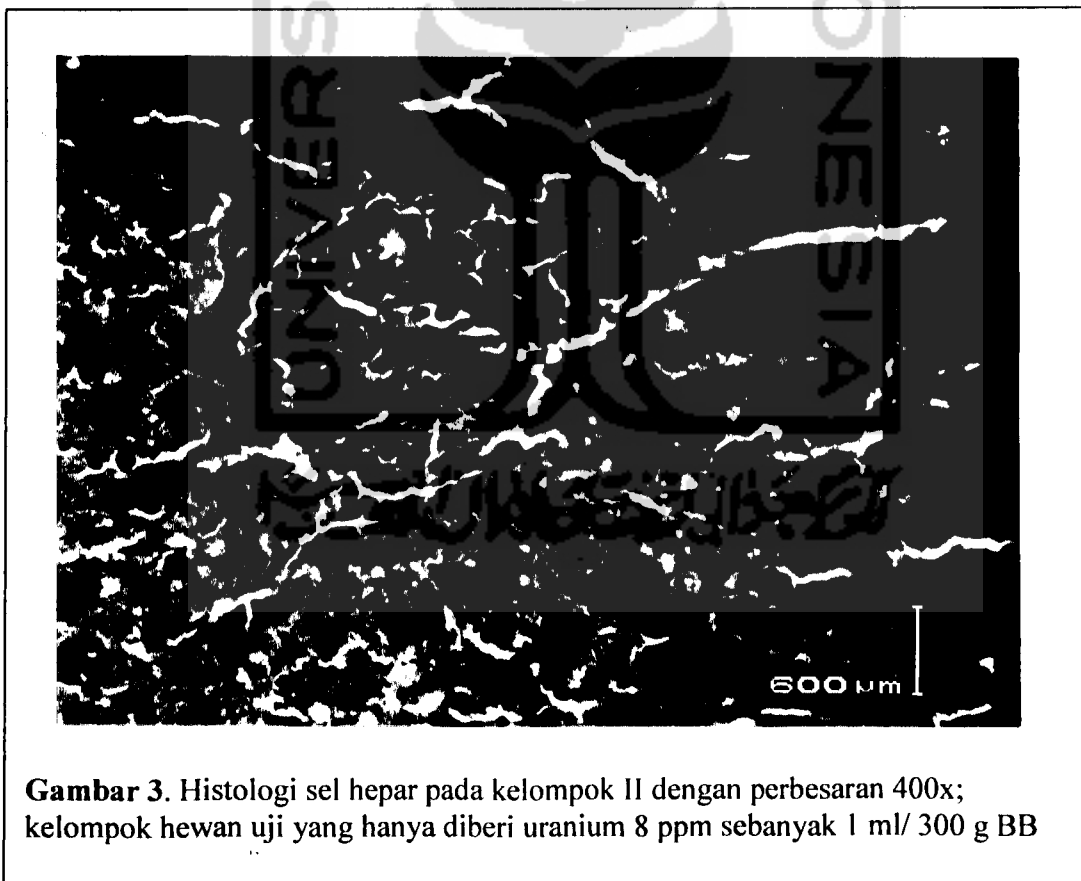
lemak tetapi ini merupakan hal yang wajar karena lemaknya merupakan hasil dari glikogenesis dari glukosa yang diperoleh dari makanan namun jumlahnya sedikit karena sebagian telah mengalami glukoneogenesis, dimetabolisme menjadi glukosa yang dirangsang oleh kondisi hipoglikemia setelah tikus dipuasakan selama 24 jam. Gambar pembuluh darah arteri juga tampak jelas disekitar duktus biliverus.



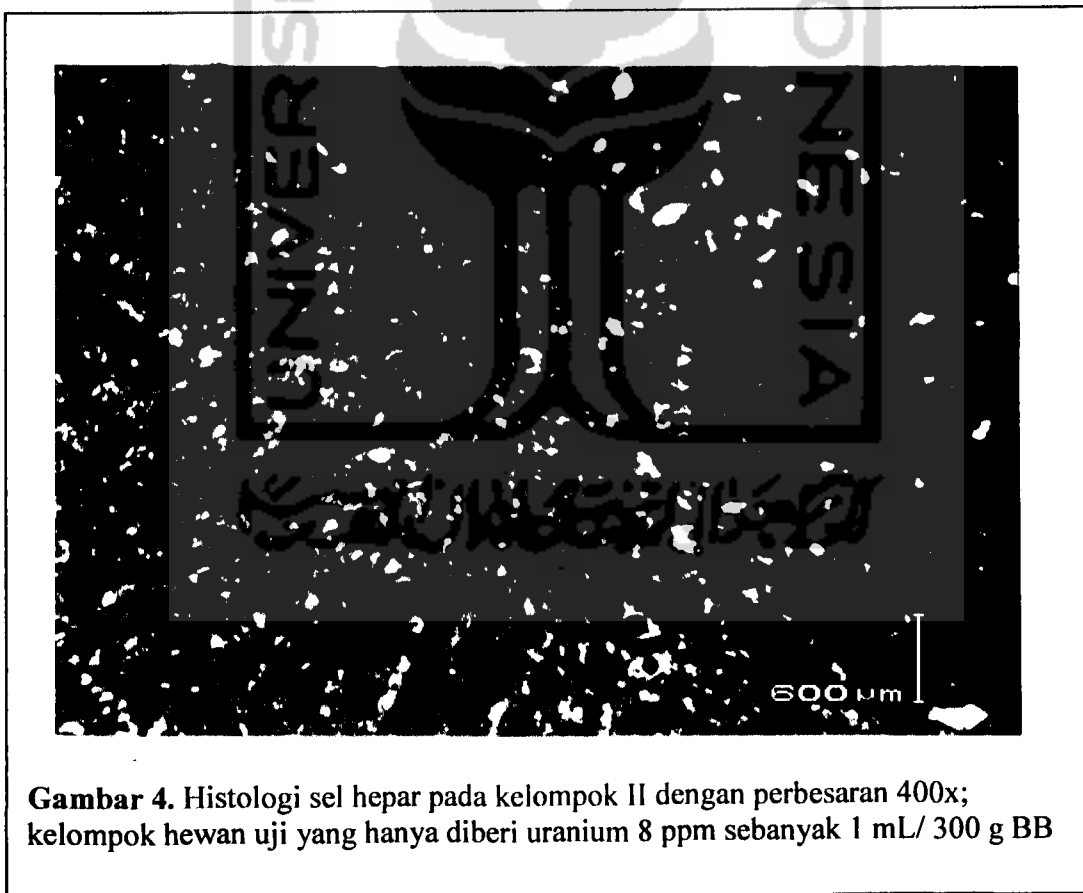
Gambar 2. Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 200x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1 ml/300g BB

Gambar mikroskopis sel-sel hepar menunjukkan terjadinya proses penimbunan lemak dalam jumlah yang sangat besar (sel yang diberi lingkaran hitam) dan proses fragmentasi inti atau *karyorrhexis* (sel yang diberi lingkaran kuning). Penimbunan lemak terjadi karena gangguan metabolisme lemak unit struktural sel hati, yang menyebabkan lemak banyak terakumulasi dalam hati meskipun sudah dipuasakan 24

jam sebelumnya. Lemak yang terdapat dalam ruang ekstraseluler masuk menuju sebagian besar sel hati. Beberapa diantaranya bahkan menyebabkan inti sel terdesak ke perifer dan menggantikan kedudukan sitoplasma, terjadi pembengkakan sel. Sel memperlihatkan inti yang berwarna semakin gelap (*pyknosis*) dan mulai mengalami degenerasi. Semakin lama migrasi lemak yang menuju intrasel semakin banyak yang diikuti dengan makin lambatnya kecepatan metabolisme. Pada saat 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. Inti-inti sel ini kemudian berkumpul satu sama lain menjadi satu atau beberapa kelompok, untuk selanjutnya dibuang dan diganti dengan sel-sel fungsional baru jika regenerasi sel hati masih dapat berfungsi dengan baik.

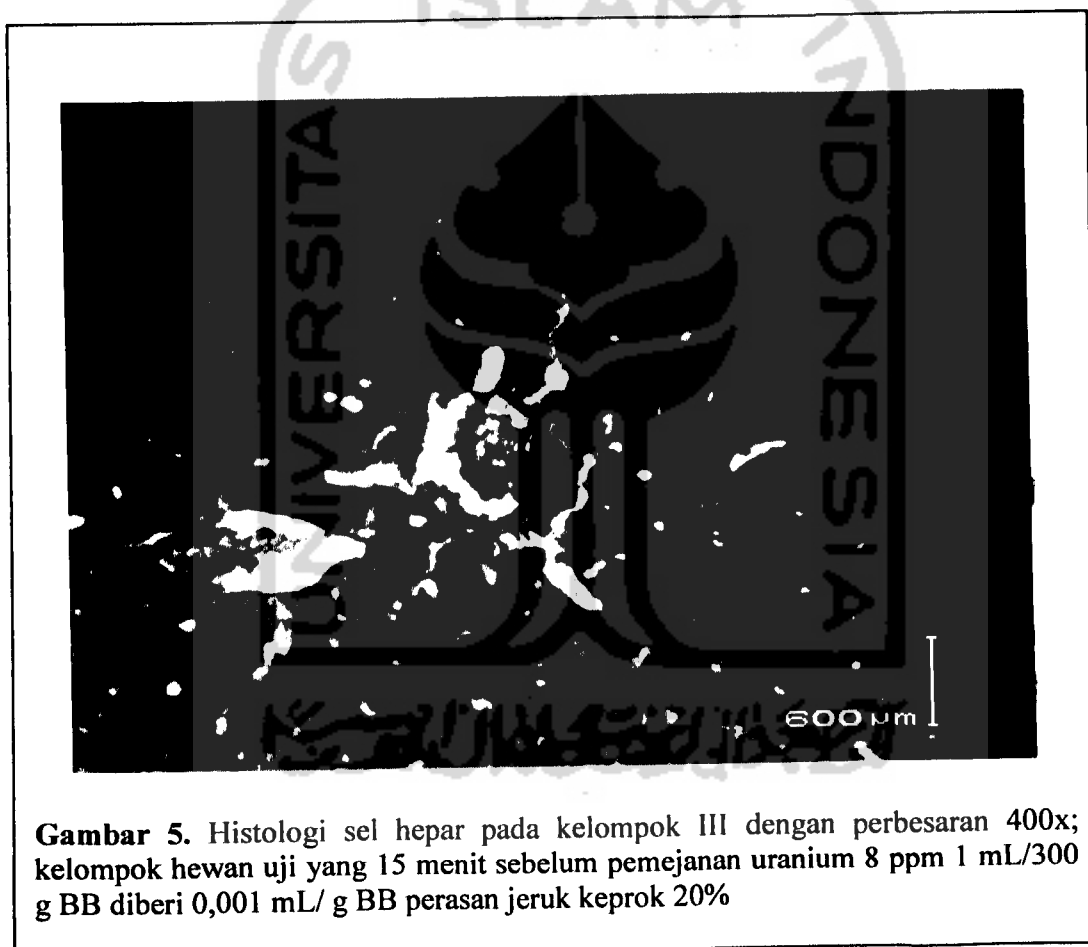


Lingkaran yang berwarna hitam pada gambar menunjukkan sel yang mengalami nekrosis centrolobuler sedangkan sel-sel hepar yang mengalami penimbunan inti-inti sel radang disekitar pembuluh darah vena dan arteri ditunjukkan oleh sel yang diberi lingkaran kuning. Penimbunan ini menyebabkan menyempitnya pembuluh darah sehingga volume aliran darah menuju hati akan berkurang, mengakibatkan jumlah nutrisi dan oksigen yang diperlukan sel dan jaringan menjadi berkurang. Kondisi ini lama kelamaan akan diikuti dengan kematian sel dan jaringan. Pada gambar terlihat masih banyak lemak yang terakumulasi dalam sel hati sekalipun hewan uji sudah dipuaskan 24 jam sebelumnya, hal ini dikarenakan kemampuan metabolisme lemak unit structural sel hati terganggu. Selain itu lemak yang terdapat dalam ruang ekstraseluler masuk dalam sebagian besar sel hati.



Gambar 4. Histologi sel hepar pada kelompok II dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang hanya diberi uranium 8 ppm sebanyak 1 mL/ 300 g BB

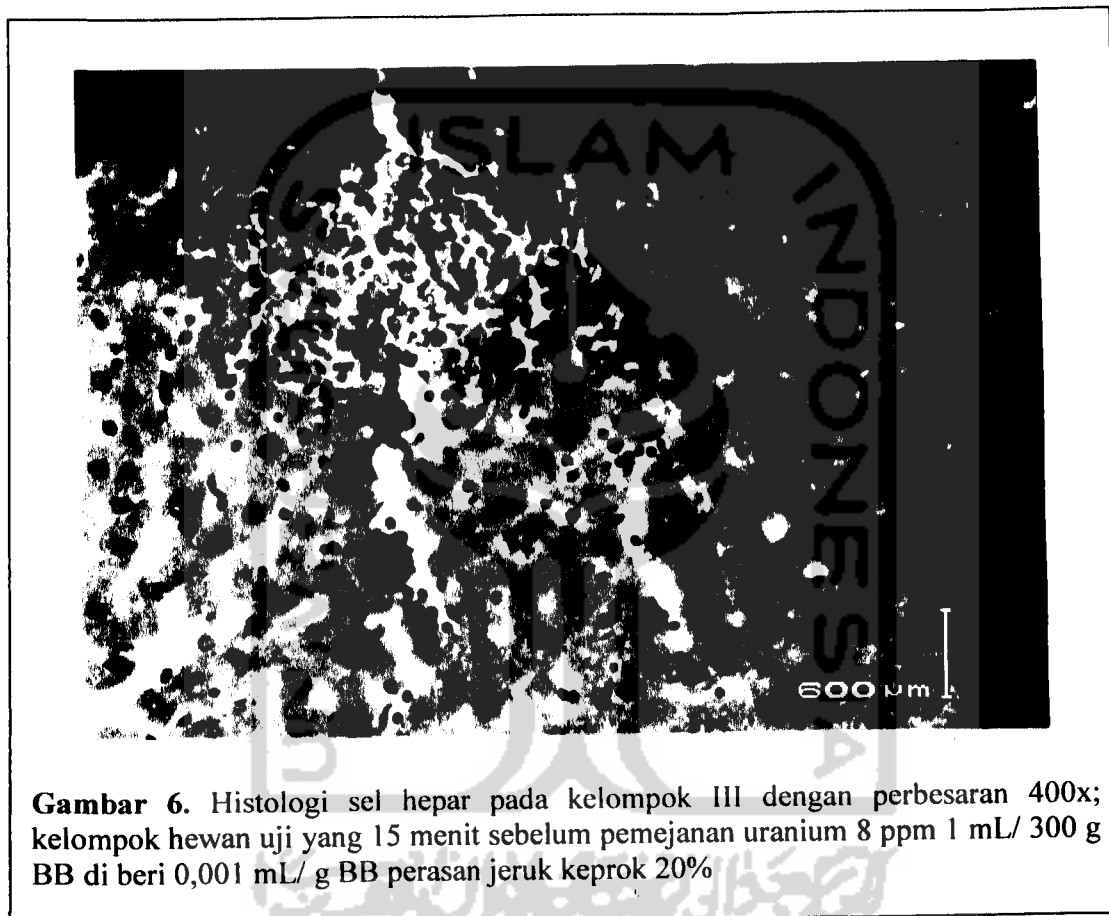
Lingkaran yang berwarna kuning besar menunjukkan adanya sel-sel nekrosis yang merata hampir diseluruh jaringan. Inti sel ada yang sudah memadat karena kretinasi sehingga berakibat kurangnya suplai nutrisi dan O_2 . Pada lingkaran kuning kecil memperlihatkan inti yang tidak memadat namun tampak pucat karena inti tidak dapat lagi mengambil banyak zat warna hematoksilin. Di beberapa bagian jaringan sel hepar memperlihatkan adanya akumulasi atau timbunan lemak (pada bagian yang berwarna putih).



Gambar 5. Histologi sel hepar pada kelompok III dengan perbesaran 400x; kelompok hewan uji yang 15 menit sebelum pemejanaan uranium 8 ppm 1 mL/300 g BB diberi 0,001 mL/ g BB perasan jeruk keprok 20%

Pada gambar terlihat degenerasi vacouler pada sel hepar tikus dalm jumlah kecil. Meskipun mengalami degenerasi vacouler akan tetapi inti tidak mengalami kerusakan sehingga tidak mengubah bentuk hati. Selama inti tidak rusak maka lemak yang terakumulasi maka hati masih dapat memetabolisme lemak, dimana pada saat 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. Inti-inti sel yang terlepas tersebut kemudian akan berkumpul menjadi satu atau beberapa kelompok, untuk selanjutnya dibuang atau diganti dengan sel-sel yang baru (regenerasi).



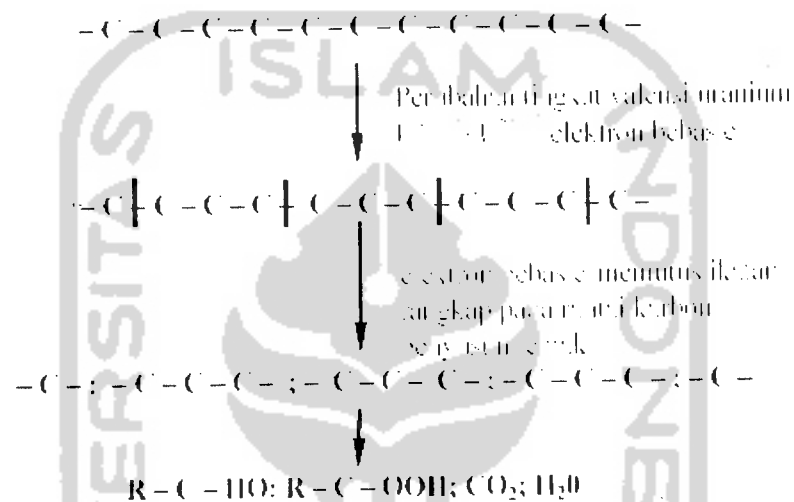
Pada gambar menunjukkan kondisi sel hepar tikus yang lebih baik. Sel hepar masih mengalami nekrosa tapi tidak terlalu parah. Nekrosa yang terjadi merupakan nekrosa perilobuler dimana sel-sel pada perifer lobuli tampak membengkak. Namun inti sel tidak memadat dan tampak berwarna merah pucat karena masih bisa mengambil zat warna hematoksilin. Inti sel yang tidak memadat menyebabkan sirkulasi darah dan O_2 ke daerah pertengahan lobulus tidak terganggu.

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).

Secara umum urutan terjadinya kerusakan sel hepar dimulai dari adanya kandungan lemak pada sel hepar dari adanya kandungan lemak pada sel hepar (degenerasi vacuoler) dalam jumlah yang cukup tinggi (lebih dari 5%) sehingga mendesak inti sel (nucleus) menuju tepi sel. Apabila konsentrasi lemak mencapai 50-60% maka dinding sel tidak akan mampu menahan desakan lemak sehingga akhirnya pecah dan nucleus mengalami translokasi menuju ruang ekstrasel (Noer,1996). Kondisi ini merupakan tahap lanjut setelah degenerasi vacuoler yang dikenal sebagai nekrosis. Tahap ini kemudian diikuti dengan terbentuknya sel radang di sekitar pembuluh darah. Sel yang meradang ini akan membengkak yang diikuti dengan hambatan pada distribusi zat-zat makanan dan O₂ akibat dari terdesaknya pembuluh darah yang membawa suplai zat-zat makanan dan oksigen. Hal ini akan mengakibatkan darah dari perifer lobuli yang menuju ke pertengahan pulau hati telah kekurangan zat-zat makanan dan oksigen, sebagai akibat gangguan (perlambatan) sirkulasi darah itu. Akibat yang ditimbulkannya adalah terjadi bionekrosa atau nekrosa pada sel-sel hati ditengah lobuli (Ressang,1994).

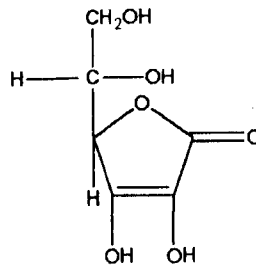
Mekanisme penghambatan kerusakan sel hepar akibat elektron bebas yang dimiliki oleh jeruk keprok diduga berkaitan erat dengan kandungan vitamin C (asam askorbat) yang terdapat didalamnya. Buah jeruk mengandung 40-70 mg vitamin C per 100 ml, tergantung pada jenisnya. Makin tua buah jeruk, biasanya makin

berkurang kandungan vitamin C-nya, tetapi semakin manis rasanya. Vitamin C memiliki kemampuan sebagai antioksidan, yang dapat membantu mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas (Mutschler,1991). Antioksidan ini berfungsi menangkap senyawa serta mencegah terjadinya reaksi berantai.



Gambar 7. Mekanisme reaksi pemecahan elemen lipoidal penyusunan membran sel oleh elektron bebas e^-

Komponen terpenting membran sel mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang sangat rentan terhadap serangan radikal bebas. Kalau ini terserang struktur dan fungsi membran akan berubah yang dalam keadaan ekstrem akhirnya mematikan sel-sel pada jaringan tubuh. Kerusakan yang terjadi pada lipid peroksidasi itu dapat mencetuskan suatu reaksi berantai yang akhirnya dapat memusnahkan membran seluruhnya. Vitamin C yang dikandung jeruk berperan penting pada perlindungan asal lemak tak jenuh dalam membran sel terhadap oksidasi.



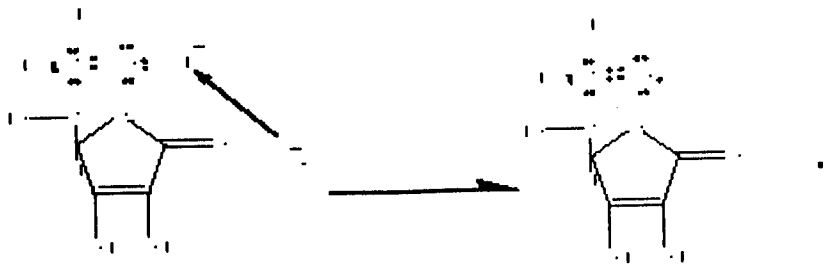
Gambar 8. Rumus molekul asam askorbat

Vitamin C dapat berperan sebagai antioksidan karena dapat menangkap radikal bebas. Kemungkinan mekanisme yang terjadi adalah pengikatan elektron bebas (e-) dengan memanfaatkan atom H pada gugus hidroksil. Ketika e- terikat, maka kereaktifannya menjadi tidak ada, sehingga tidak terbentuk radikal bebas baru akibat reaksinya dengan komponen lipoid penyusun membran sel. Pemberian atom hidrogen itu menyebabkan radikal bebas menjadi stabil, sehingga reaksi berantai pemicu kerusakan sel tidak terjadi.

Mekanisme aksi penghambatan kerusakan sel hati akibat pengaruh radikal bebas pada tingkat molekuler.

Molekul vitamin C mampu menghambat peroksidasi lipid dengan mengikat radikal bebas hidroksil membentuk suatu radikal bebas organik baru (gambar 9). Elektron bebas yang tidak stabil mengambil atom hidrogen yang terikat pada atom oksigen pada gugus CH_2OH melalui pemutusan ikatan disertai salah satu elektron berpasangan yang menghubungkan kedua atom tersebut. Dengan begitu susunan orbital H menjadi stabil karena dikelilingi oleh sepasang elektron, bukannya sebuah elektron tunggal.

Adanya perbaikan sel hati pada tikus yang telah diberi praperlakuan sediaan uji, dapat dijadikan petunjuk sejauh mana daya hepatoprotektifnya yaitu diperlihatkannya pada penurunan jumlah degenerasi vacuoler.



Gambar 9. Mekanisme aksi penghambatan reaksi peroksidasi lipid oleh satu molekul vitamin C



BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

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

B. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian yang sama, tetapi ekstrak buah jeruk keprok diberikan secara peroral mengingat perbedaan kecepatan dan jumlah absorpsi yang berbeda pada pemberian oral dan intravena.
2. Perlu dilakukan penentuan optimal dosis perasan buah jeruk keprok yang menimbulkan efek penghambatan terhadap heparoradiotoksin.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1957, **Manual of Histologie and Special Staining Technics**, Armed Forces Instiuteof Patology, Washington D.C, 15-62.
- Anonim, 1978, **Acetaminophen Hepatotoxicity**, The Medical Setter, 20 (14) 61.
- Anonim, 1995, **Farmakologi dan Terapan** edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Barnes J., Anderson, Philipson, 2002, **Herbal Medicines**, Pharmaceutical Press, London
- Bergmeyer, H.U & Bern. E, 1974, **Couloumetric Assay of Reitman and Frankel, in bergmeyer, Hula. Method of Enzmatic Analysis**, academic Dress/Inc; New York, 2nd ed, Vol. 2, 760-764,
- Bunyan, J. Cawthorne, M.A., Diplock, A.T. & Green, J., 1969, **Vitamin E and Hepatotoxic Agent 2, Lipid Peroxidation and Poisoning With Orotic Acid, Ethanol and Thioacetamide in Rats**, Br. J. Nutr, 23, 309-37,
- Cheville, N.F, 1976, **Cell Pathology** 1st ed, The Iowa State Unversity Press Arnes, IONA, 55-61
- Donatus, I.A., (Editor), 1989, **Antaraksi Kurkumin dengan Parasetamol Kajian terhadap Aspek Farmakologi Perubahan Hayati**, 192-200, *Tesis*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Emerit, I., Pocker, L., Auclair, C., 1990, **Antioxidant in Therapy and Preventive Medicine**, *Advances in experimental Therapy and Biology*, Plenum Press, Nyew York, London.
- Fessenden, Fessenden, 1986, **Kimia Organik**, Edisi ketiga, Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Gitawati, R., 2000, **Radikal Bebas**, Sifat dan Peranan dalam Menimbulkan Kerusakan Sel, *Cermin Dunia Kedokteran*, 33-35, 102.
- Harihara M. Mehendale, 2006, **PPAR- α : A Key to the Mechanism of Hepatoprotection by Clofibrate**, available at: <http://www.rxweb.edu/pharmacy/mahendale/DrHMM/recentpublication> (diakses 10 Oktober 2006).
- Jangueira, L.C., Carneiro, J., 1980, **Basic Histology**, diterjemahkan oleh Adji Dharma, edisi 3, 342-344, 354, E.G.C., Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- 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.
- Lautan, J., 1997, **Radikal Bebas pada Leukosit dan Eritrosit**, *Cermin DuniaKedokteran*, 49-52, 116.

- Mutschler, 1991, **Dinamika Obat, Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi**, Edisi kelima, Penerbit ITB, Bandung
- Nakatani, N., Kikuzaki, H., 1993, **Antioxidant Effect of Some Ginger Constituent**, *Journal of Food Science*, 6, 58, 1407.
- Nelly, 2005, **Buku Ajar Radiofarmasi**, Departemen Farmasi FMIPA UI, Percetakan ARI CIPTA, Jakarta
- Noer, 1996, **Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam**, edisi ketiga, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Osawa, T., Namiki, M., 1994, **A Novel Type of Antioxidant Isolated From Leaf Wax of Eucalyptus Leaves**, *Journal Agric. Biol. Chem.*, 45, 735-739, Departement of Food Science and Technology, Nagoya, Jepang.
- Pramono, 1999, **Bahan Obat Alami Untuk mencegah Proses Penuaan Dini**, *Makalah Seminar: Bahan Obat Alami dalam Pencegahan Proses Penuaan Dini*, 16 Oktober 1999, Badan Pengelola Penelitian, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Radiopharmacy, Tubis. M. & Wolf. W, 1976, **Radiopharmacy**, John Willey & Sons Inc., Canada, 137-149
- Ressang, 1984, **Patologi Khusus Veteriner**, Team Leader IFAD Project, Bali Castle Disease Investigation Unit, Denpasar, Bali, 51-57
- Sudarmadji, 2006. **Peranan Teknologi Nuklir Dalam Pengelolaan Lingkungan Hidup**, *Makalah Seminar*, Bapedalda propinsi DI Yogyakarta.
- Suyatna, D.F., 1989, **Radikal Bebas dan Iskhemia**, *Cermin Dunia Kedokteran*, 25-28, 57.
- Tan, Kirana, 2002, **Obat-obat Penting; Khasiat Penggunaan dan Efek Sampingnya**, Edisi kelima, Penerbit PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta
- Tannenbaum A., 1951, **Toxicology of Uranium**, First Edition, Mc Graw Hill Book Company, Inc., Chicago, 11-15
- Tjitrosoepomo G, 2000, **Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta)**, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Underwood, J.C.E., 1996, **Patologi dan Sistematika Vol I**, E.G.C. Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Wisnu W.A., 1995, **Radiasi dan Ekologi**, Penerbit Andi, Yogyakarta, 111-117

**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: 07/ UII/Jur Far/ det/III/2007

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

Nama : Ardiansyah Ramdhani
NIM : 02613017
Pada tanggal : 9 Maret 2007

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

Tanaman tersebut: *Citrus nobilis*, L (jeruk keprok)

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan semestinya.

Yogyakarta, 9 Maret 2007
Laboratorium Biologi Farmasi
Kepala



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



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 <	Dv<	Dv<, P9, N6	-
2.	-	Dv >, NCL	Dv<	Dv<, P1	Dv<
3.	-	Dv <	Dv	Dv<, N	Dv<, P2, N5
4.	-	Dv <, P1	-	P1	Dv<, P3
5.	-	P1	Dv<	Dv<, P1	-

Keterangan :

Dv : degenerasi vacuoler

N : nekrosis

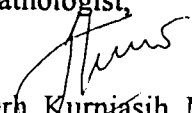
NCL : nekrosis centro lobuler

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

**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.04/2007

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Sumarna

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

Peneliti : Ardiansyah Ramdhani

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

NIM/NIP : 02613017

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, 15 April 2006

Koordinator

