

**UJI AKTIVITAS SENYAWA BIOAKTIF
DALAM EKSTRAK FRAKSI METANOL *SARGASUM SP*
(ALGA COKLAT) SEBAGAI ANTI HEPATOTOKSIK**

Oleh:

Nurfina Aznam, Sri Atun, Susila Kristianingrum

Abstract

*The objectives of this research are to identify whether the bioactive compound of methanol fraction extracts of *Sargasum sp* can be used as anti hepatotoxic and to determine the dose of such compound in order that it may be used as anti hepatotoxic. The population used in this research was 2-month male white rats with almost similar weight. 39 rats were taken for the samples. Treating CCl₄ injection carried out the bioactive compound activity test and the treatment of these compound extracts was observed by examining the liver cell damage microscopically and analyzing the GPT content. Examination was also conducted to the control rats (without CCl₄ injection and bioactive compound treatment). From the result of the research it can be concluded that methanol fraction extract of *Sargasum sp* may be used as anti hepatotoxic. It was found that the bioactive compound activity appeared at the dose of 500 mg/kg of weight with 5 times treatments.*

*Keywords: *Sargasum sp*; anti hepatotoxic*

Pendahuluan

Salah satu jenis tanaman alga yang dapat tumbuh secara alami di sepanjang perairan Indonesia adalah *Sargasum sp*, yang termasuk dalam kelas alga coklat (Phaeophyceae). Kandungan utama jenis tanaman *Sargasum sp* adalah asam alginat, yang banyak dimanfaatkan dalam berbagai industri kimia dan farmasi sebagai bahan pensuspensi, penstabil, dan pengemulsi. Di

Indonesia tanaman ini belum dimanfaatkan secara optimal, dan belum ada satu industri pun yang mengolah alga jenis ini menjadi asam alginat. Selain itu *Sargasum sp* juga mengandung senyawa bioaktif yang mempunyai aktivitas sebagai pencegah penyakit degeneratif. Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Nurfini, dkk. (1998) menunjukkan bahwa *Sargasum sp* mengandung senyawa bioaktif yang mempunyai aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil dan anti peroksidasi lipid. Senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas paling tinggi terdapat dalam ekstraks fraksi metanol. Prosentase sebagai penangkap radikal hidroksil tiap 1000 ppm ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* adalah 53,4%. Aktivitas sebagai anti peroksidasi lipid tiap 500 ppm ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* adalah 47,96%.

Sebagai kelanjutan dari penelitian yang telah dilakukan tersebut, maka ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* tersebut dalam penelitian ini akan diuji aktivitasnya sebagai anti hepatotoksik (pencegah kerusakan sel hepar). Dari hasil penelitian ini, diharapkan dapat diperoleh informasi tentang sifat-sifat farmakologi senyawa bioaktif tersebut, serta manfaatnya sebagai pencegah penyakit degeneratif.

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: (1) Apakah senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* dapat digunakan sebagai anti hepatotoksik?; (2) Pada

dosis berapakah senyawa bioaktif tersebut mempunyai aktivitas sebagai anti hepatotoksik?"

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui: (1) Apakah senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* dapat digunakan sebagai anti hepatotoksik?; (2) Pada dosis berapakah senyawa bioaktif tersebut dapat digunakan sebagai anti hepatotoksik?

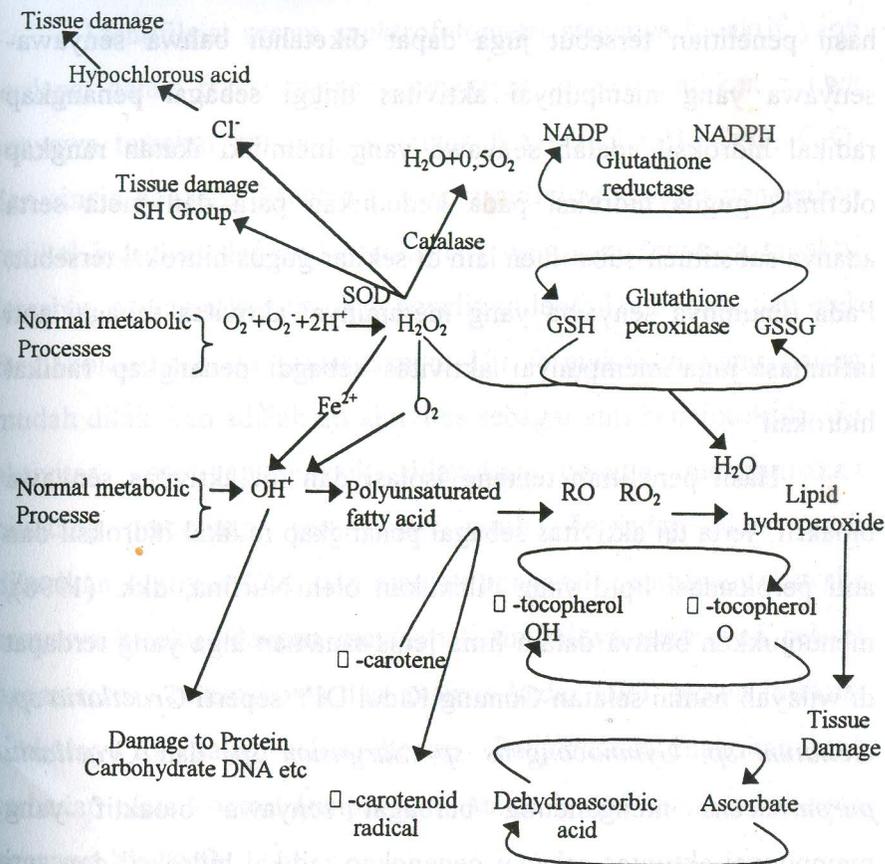
Penyakit Degeneratif dan Upaya Pencegahannya

Penyakit degeneratif seperti katarak, atherosklerosis, dan autoimun merupakan penyakit yang beresiko tinggi dan relatif sulit disembuhkan. Penyakit degeneratif umumnya terjadi akibat kerusakan sel, jaringan lemak, protein, sistem kekebalan, dan DNA, yang disebabkan oleh berbagai faktor baik yang terjadi secara alami, maupun terkena radiasi dan zat-zat kimia yang bersifat karsinogenik.

Menurut teori radikal bebas penyebab penyakit degeneratif adalah akibat timbulnya radikal hidroksil dalam mekanisme biokimia yang terjadi di dalam tubuh. Radikal bebas (*free radical*) adalah suatu atom atau molekul yang mempunyai satu elektron atau lebih yang tidak berpasangan. Secara teoritis radikal bebas dapat terbentuk bila terjadi pemisahan ikatan kovalen. Radikal bebas dianggap berbahaya karena menjadi sangat reaktif dalam upaya

mendapatkan pasangan elektronnya, dapat pula terbentuk radikal bebas baru dari atom atau molekul yang elektronnya terambil untuk berpasangan dengan radikal bebas sebelumnya. Oleh karena sifatnya yang sangat reaktif dan gerakannya yang tidak beraturan, maka apabila terjadi di dalam tubuh makhluk hidup akan menimbulkan kerusakan di berbagai bagian sel (Muhilal, 1991: 9-11; Auruoma OI, 1994:370).

Kerusakan yang dapat ditimbulkan oleh serangan radikal bebas antara lain kerusakan membran sel, protein, DNA, dan lipid. Kerusakan tersebut dapat menyebabkan timbulnya berbagai macam penyakit degeneratif seperti katarak, kanker, atherosklerosis, dan proses ketuaan. Salah satu cara pencegahan pembentukan radikal bebas adalah dengan menggunakan zat gizi yang dapat berperan sebagai antioksidan seperti vitamin E, karoten, dan Vitamin C. Peranan antioksidan dalam mencegah pembentukan radikal bebas adalah seperti pada gambar 1.



Gambar 1.
Peranan Antioksidan dalam Mencegah Pembentukan Radikal Bebas dalam Metabolisme Tubuh
(Sumber: Auruoma OI, 1994:370)

Penelitian yang dilakukan oleh Nurфина (1996:17) menunjukkan bahwa senyawa kurkumin dan derivatnya ternyata mempunyai aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil. Dari

hasil penelitian tersebut juga dapat diketahui bahwa senyawa-senyawa yang mempunyai aktivitas tinggi sebagai penangkap radikal hidroksil adalah senyawa yang memiliki ikatan rangkap olefinik, gugus hidroksi pada kedudukan para dan meta serta adanya substituen-substituen lain di sekitar gugus hidroksi tersebut. Pada umumnya senyawa yang mempunyai aktivitas sebagai anti inflamasi juga mempunyai aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil.

Hasil penelitian tentang isolasi dan uji aktivitas senyawa bioaktif, serta uji aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil dan anti peroksidasi lipid yang dilakukan oleh Nurfina, dkk. (1998), menunjukkan bahwa dalam lima jenis tanaman alga yang terdapat di wilayah pantai selatan Gunung Kidul DIY seperti *Gracilaria sp*, *Gelidium sp*, *Gymnograss sp*, *Sargasum sp*, dan *Gracilaria purpurascens* mengandung berbagai senyawa bioaktif yang mempunyai aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil dan anti peroksidasi lipid. Senyawa bioaktif yang mempunyai aktivitas tertinggi adalah senyawa bioaktif yang terdapat dalam fraksi metanol *Sargasum sp*. Prosentase aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil senyawa bioaktif yang terdapat dalam fraksi metanol *Sargasum sp* adalah 53,64%. Sedangkan aktivitasnya sebagai anti peroksidasi lipid adalah 47,96 %.

Identifikasi secara spektrofotometri senyawa bioaktif yang terdapat dalam fraksi metanol *Sargasum sp* menunjukkan bahwa senyawa tersebut mempunyai gugus fungsional OH, C=O, C-O, dan cincin benzena. Melihat besarnya aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil dan anti peroksidasi lipid dari senyawa bioaktif tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap efek farmakologi dan uji toksisitasnya. Uji farmakologi yang paling mudah dilakukan adalah uji aktivitas sebagai anti hepatotoksik. Uji aktivitas anti hepatotoksik dilakukan dengan menggunakan binatang percobaan, yaitu tikus putih. Terhadap tikus putih diberikan suntikan CCl₄ dan diamati pengaruh pemberian ekstraks senyawa bioaktif dengan mengamati timbulnya kerusakan sel-sel hepar secara mikroskopis dan analisis kadar GPT sebagai indikasi timbulnya kerusakan sel-sel hepar. Pengamatan dilakukan juga terhadap tikus kontrol (tanpa suntikan CCl₄ dan tanpa pemberian senyawa bioaktif).

Toksitas CCl₄ banyak digunakan untuk model kerusakan sel-sel hepar. Telah dilaporkan pula dosis toksik CCl₄ pada tikus putih jantan sebanyak 1,25 ml/kg bb. Pemberian CCl₄ secara intragastrikal, subkutan, intra peritoneal dan inhalasi dapat menunjukkan ciri kerusakan nekrosis sentrisonal dan steatosis (Zimmerman, 1978). Efek toksik selektif dari CCl₄ pada sel-sel hepar ditandai dengan terjadinya steatosis dan nekrosis sentrisonal

atau salah satu dari tanda tersebut tergantung dari dosis yang diberikan. Pada hewan percobaan steatosis sel-sel hepar mulai terjadi 1 jam setelah pemberian CCl_4 dimana pada saat itu konsentrasi CCl_4 dalam hepar mencapai puncak. Sedangkan nekrosis hepar mulai tampak pada 6 sampai 12 jam dan mencapai puncak pada 24 sampai 36 jam setelah pemberian CCl_4 (Zimmerman, 1978).

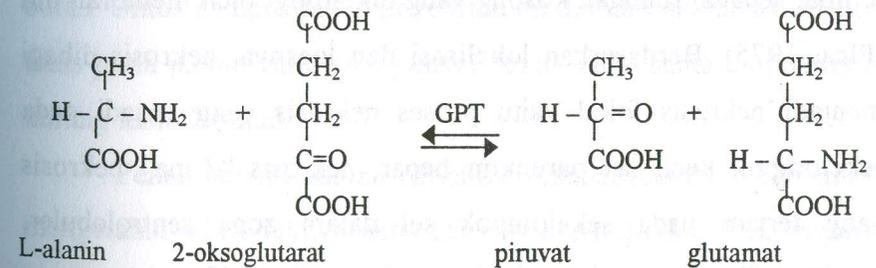
Analisis Hepatotoksitas

Untuk mengenal kerusakan sel hepar baik sifat maupun luasnya memerlukan teknik dasar fisiologis yang dapat menilai fungsi hepar. Uji fungsi hepar dapat juga dilakukan secara biokomia, akan tetapi masih banyak dari uji tersebut yang bersifat uji empiris dan semikuantitatif. Salah satu uji fungsi hepar adalah uji enzim serum (Isselbacher & La Mont, 1981).

Dalam keadaan nekrosis, enzim-enzim yang terdapat di hepar akan dibebaskan ke dalam aliran darah. Enzim-enzim tersebut adalah alkali fosfatase, 5'-nukleotidasa, laktat dehidrogenasa, glutamil transpeptidasa dan transaminasa (Isselbacher & La Mont, 1981). Metode pengukuran kerusakan hati yang biasa digunakan adalah pengukuran aktivitas transaminasa. Transaminasa termasuk glutamat-piruvat-transaminasa (GPT) dan glutamat-oksaloasetat-transaminasa (GOT). Sebagian besar GOT

terdapat di hati dan otot rangka, selain itu tersebar ke seluruh jaringan, sedangkan GPT hampir semata-mata terdapat di hati, sehingga merupakan petunjuk kerusakan hati yang lebih spesifik daripada GOT. Kenaikan aktivitas enzim GPT 4-10 kali nilai normal sudah menunjukkan adanya nekrosis hepar (Berbatis, 1975). Zimmerman menyatakan tolok ukur terjadinya nekrosis hepar pada manusia apabila kenaikan aktivitas GPT 10-100 kali nilai normal (Zimmerman, 1978).

Salah satu cara penentuan aktivitas GPT adalah pengukuran piruvat hasil reaksi antara alanin dan 2-oksoglutarat. Pengukuran dapat dilakukan secara enzimatik dan kolorimetri dengan 2,4-dinitrofenilhidrazin. Reaksi yang terjadi pada penetapan aktivitas enzim GPT secara kolorimetri dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2.
Reaksi Transaminasi oleh Enzim GPT pada L-alanin dan 2-oksoglutarat

Setelah beberapa saat piruvat yang terbentuk dapat ditetapkan secara kolorimetri dengan menambahkan 2,4-

dinitrofenilhidrazin dan alkali. Kenaikan aktivitas enzim GPT juga dapat terjadi karena perubahan permeabilitas membran sel hepar yang disebabkan oleh iskemi dan hipoksia (Isselbacher & La Mont, 1981). Karena itu dibutuhkan pemeriksaan histology yang hasilnya lebih menyakinkan untuk kerusakan sel hepar.

Secara mikroskopik, sel-sel hepar yang mengalami kerusakan akan nampak berbeda dibandingkan sel-sel normal. Jaringan nekrotik seluruhnya berwarna kemerah-merahan dan tidak mengambil warna hematoksilin. Dalam kondisi ini dapat dilihat perubahan inti sel berupa piknosis yaitu pengerutan inti sehingga tampak lebih kecil dan gelap, kariolisis yaitu pecahnya inti menjadi sejumlah fragmen-fragmen dan kariolisis yakni pelarutan kromatin inti dan inti secara bertingkat menghilang sehingga inti hanya terlihat sebagai ruangan kosong yang dikelilingi oleh membran inti (Plaa, 1975). Berdasarkan lokalisasi dan luasnya, nekrosis dibagi menjadi nekrosis fokal yaitu proses nekrosis yang terjadi pada sekelompok kecil sel parenkim hepar, nekrosis "Zona" nekrosis yang terjadi pada sekelompok sel dalam zona sentrolobuler, "midzonal" atau periportal dan nekrosis massif yaitu proses nekrosis yang terjadi pada seluruh sel di dalam lobulus hepar (Plaa, 1975). Sedangkan untuk steatosis (degenerasi melembak) secara mikroskopik terlihat sebagai ruangan membulat yang tidak tercat oleh warna hematoksilin-eosin. Perlemakan sel-sel hepar dapat

dibedakan menjadi perlemakan mikrovesikuler dan perlemakan makrovesikuler. Perlemakan mikrovesikuler apabila sel-sel hepar terisi oleh banyak butiran lemak sangat kecil yang tidak sampai mendesak inti sel, sedangkan perlemakan makrovesikuler hampir seluruh sel berisi butiran lemak berukuran besar, sehingga inti sel terdesak ke daerah periver (Zimmerman, 1978).

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah derajat kerusakan sel hepar tikus akibat pemberian larutan CCl_4 . Sedangkan variabel bebasnya adalah penambahan senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* pada variasi konsentrasi bertingkat.

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan yang mempunyai berat badan hampir sama dan berumur kurang lebih 2 bulan. Untuk sampel dalam penelitian ini diambil sebanyak 39 ekor tikus putih jantan yang mempunyai berat badan sama dan berumur kurang lebih 2 bulan.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental, yaitu untuk mengetahui ada tidaknya aktivitas anti hepatotoksik dari senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* (alga coklat) pada berbagai variasi konsentrasi (dosis) bertingkat.

Rancangan analisis penelitian menggunakan analisis varians satu jalur.

Cara Penelitian

Alat dan Bahan yang Dibutuhkan

Alat yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah peralatan gelas, sentrifuge, vortex mixer, kandang tikus, kotak/wadah untuk mengelompokkan tikus, jarum suntik, kaca pembesar, dan kolom kromatografi.

Bahan yang diperlukan adalah metanol p.a, etanol p.a, silika gel, serbuk *Sargasum sp*, CCl₄, akuades, dan amilum.

Prosedur kerja penelitian

1. Isolasi senyawa bioaktif dalam *Sargasum sp*

Isolasi senyawa bioaktif dalam *Sargasum sp* dilakukan dengan menggunakan pelarut metanol. Ekstraks yang diperoleh selanjutnya dimurnikan.

2. Uji aktivitas senyawa bioaktif dalam ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* sebagai anti hepatotoksik.

Uji aktivitas senyawa bioaktif dalam ekstraks fraksi metanol dilakukan dengan memberikan perlakuan terhadap tikus putih sesuai dengan kelompoknya yaitu:

Kelompok I : pemberian akuades

Kelompok II : pemberian CCl₄, kemudian diambil darah dan hatinya pada jam ke 24

Kelompok III : pemberian CCl₄, kemudian diambil darah dan hatinya pada jam ke 48

Kelompok IV : pemberian CCl₄, kemudian diambil darah dan hatinya pada jam ke 72

Kelompok V : pemberian senyawa uji dengan dosis 500 mg/kg bb, kemudian diambil darah dan hatinya pada jam ke 24.

Kelompok VI : pemberian senyawa uji dengan dosis 500 mg/kg bb, kemudian diambil darah dan hatinya pada jam ke 48.

Kelompok VII : pemberian senyawa uji dengan dosis 500 mg/kg bb, kemudian diambil darah dan hatinya pada jam ke 72.

Kelompok VIII : pemberian CCl₄, 12 jam kemudian diberi senyawa uji dengan dosis 500 mg/kg bb, kemudian diambil darah dan hatinya pada jam ke 24.

Kelompok IX : pemberian CCl₄, kemudian pada jam ke 12, 24, dan 36 diberi senyawa uji dengan dosis 500 mg/kg bb. Pada jam ke 48 diambil darah dan hatinya.

Kelompok X : Pemberian CCl_4 , kemudian pada jam ke 12, 24, 36 dan 60 diberi senyawa uji dengan dosis 500 mg/kg bb. Pada jam ke 72 diambil darah dan hatinya.

Kelompok XI : pemberian CCl_4 , kemudian pada jam ke 12 diberi senyawa uji dengan dosis 100 mg/kg bb. Pada jam ke 24 diambil darah dan hatinya.

Kelompok XII : pemberian CCl_4 , kemudian pada jam ke 12, 24, dan 36, diberi senyawa uji dengan dosis 100 mg/kg bb, kemudian diambil darah dan hatinya pada jam ke 48.

Kelompok XIII : pemberian CCl_4 , kemudian pada jam ke 12, 24, 36, 48, dan 60, diberi senyawa uji dengan dosis 100 mg/kg bb. Pada jam ke 72 diambil daerah dan hatinya.

Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus jantan yang digunakan sebagai sampel dalam penelitian ini. Untuk seluruh kelompok diberi makan dan minum sepuasnya. Setelah masing-masing kelompok mendapat perlakuan, diambil darahnya melalui vena lateralis secara "vena puncture", diteruskan pemeriksaan

aktivitas enzim GPT dengan metode kolorimetri Reitman-Frankel. Sesaat setelah diambil darahnya semua hewan uji dibunuh diambil heparnya. Dari hepar yang diperoleh dilakukan pemeriksaan histopatologis dengan metode pengecatan hematoksilin-eosin.

Hasil analisis aktivitas enzim GPT dan derajat kerusakan sel-sel hepar dapat dilihat dalam tabel 1.

Tabel 1.
Aktivitas Enzim GPT dan Kerusakan Sel-sel Hepar Akibat Perlakuan CCl_4 dan Senyawa Uji

Kel.	Perlakuan	Sampel darah Jam ke	Kadar GPT (Mean \pm SE)	Derajat kerusakan hepar
I	Akuades	24	4,74 \pm 1,1867	C,P,<D
II	CCl_4 (1,25 mg/kg bb)	24	9,48 \pm 2,3667	NCL,D
III	CCl_4 (125 mg/kg bb)	48	22,50 \pm 1,1833	N,C
IV	CCl_4 (125 mg/kg bb)	72	18,95 \pm 1,1833	N,C
V	Senyawa uji (500 mg/kg bb)	24	4,74 \pm 1,1867	C
VI	Senyawa uji (500 mg/kg bb)	48	9,48 \pm 2,3667	C
VII	Senyawa uji (500 mg/kg bb)	72	11,85 \pm 1,1833	C,P
VIII	CCl_4 +Senyawa uji (500 mg/kg bb)	24	3,55 \pm 0,0000	NCL,D
IX	CCl_4 +Senyawa uji (500 mg/kg bb)	48	8,29 \pm 3,133	NCL,D
X	CCl_4 +Senyawa uji (500 mg/kg bb)	72	16,58 \pm 2,37	C,D<,P
XI	CCl_4 +Senyawa uji (100 mg/kg bb)	24	3,55 \pm 0,0000	NCL,D>,R
XII	CCl_4 +Senyawa uji (100 mg/kg bb)	48	14,21 \pm 3,5533	D,P,N
XIII	CCl_4 +Senyawa uji (100 mg/kg bb)	72	23,69 \pm 1,93	N<,P<

Keterangan:

C = Congesti P = Infiltrasi sel radang di sekitar pembuluh darah
 D = Degenerasi melemap R = Radang di parenkhin hati
 N = Nekrosis NCL = Nekrosis Centro-lobuler
 (Konsultasi dengan drh. Kurniasih, M.Sc., Ph.D.)

Pembahasan

Pemberian CCl_4 dengan dosis 125 mg/kg bb, menyebabkan NCL dan D, kerusakan ini cukup parah. Akibat dari NCL ini kadar GPTnya juga tinggi, keadaan ini membuktikan adanya nekrosis dan perlemakan pada sel hati. Pemberian CCl_4 memberikan efek hepatotoksik. Pada pemberian akuades kadar GPTnya lebih rendah dari pada pemberian CCl_4 dan diperkuat pula dengan foto mikroskopik hati, bahwa dengan pemberian akuades tidak terjadi nekrosis. Secara statistik ada beda kadar GPT yang signifikan antara pemberian akuades dengan CCl_4 pada jam ke 48 dan 72. Kerusakan sel-sel hepar yang disebabkan oleh CCl_4 ini cukup parah, sehingga pada pengobatan dengan pemberian senyawa uji 100 mg/kg bb maupun 500 mg/kg bb masih terlihat adanya NCL, tetapi kadar GPTnya (yang merupakan salah satu indikasi adanya NCL) lebih rendah daripada yang diberi CCl_4 . Pemberian senyawa uji dengan dosis 500 mg/kg bb disamping kadar GPTnya turun foto mikroskopiknya juga menunjukkan adanya perbaikan sel-sel hati, yaitu tidak adanya NCL pada jam ke 72 setelah pemberian CCl_4 , tetapi kadar GPTnya secara statistik tidak berbeda secara signifikan. Pada dosis 100 mg/kg bb masih terlihat adanya nekrosis. Kadar GPT pada jam ke 48 pemberian senyawa uji 500 mg/kg bb ada perbedaan yang signifikan dengan yang tanpa senyawa uji, tetapi dengan senyawa uji 100 mg/kg bb tidak ada

perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh dosis terhadap penurunan kadar GPT.

Senyawa uji yang merupakan fraksi metanol dari *Sargasum sp* yang secara kimia berfungsi sebagai anti oksidan ternyata juga dapat menghambat terjadinya necrosis centro lobuler (NCL) dan mengurangi penimbunan lemak pada sel-sel hati. Terjadinya kerusakan pada sel-sel hati tergantung dari absorpsi CCl_4 dalam darah dan terbentuknya metabolit radikal CCl_3 yang bersifat merusak. Besarnya CCl_4 dalam darah ditentukan oleh efektivitas absorpsi dan eliminasinya yang meliputi metabolisme dan ekskresinya.

Kemungkinan daya hambat senyawa uji ini adalah menangkap atau menghalangi terbentuknya senyawa hasil metabolisme CCl_4 yaitu radikal CCl_3 . Hal ini terbukti dengan tidak adanya NCL pada pemberian senyawa uji 500 mg/kg bb pada jam ke 72. Perkiraan yang lain adalah terjadinya interaksi antara senyawa uji atau hasil metabolitnya dengan CCl_4 maupun radikal CCl_3 . Kemungkinan yang lain senyawa uji menghalangi absorpsi dan mempercepat ekskresi CCl_4 maupun radikal CCl_3 nya.

Dari uraian di atas terlihat bahwa senyawa uji dapat berfungsi sebagai anti hepatotoksik. Meskipun demikian perlu penelitian lebih lanjut mengenai kepastian mekanisme reaksinya, maupun cara penggunaannya sebagai pencegahan atau pengobatan.

Simpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstraks fraksi metanol *Sargasum sp* dapat digunakan sebagai anti hepatotoksik.
2. Aktivitas senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstrak fraksi metanol *Sargasum sp* mulai terlihat pada dosis 500 mg/kg bb setelah 5 kali pemberian.

Daftar Pustaka

- Aruoma OI. (1994). *Free radical and anti oxidant strategies in sports*. J. Nutr. Biochem. Vol 5. hal 370-381.
- Baridin K. (1985). "Potensi rumput laut di Indonesia". *Sinar Harapan*, 5 Oktober.
- C.G. Berbatis, G.M. Ecket, & G. Elizabeth. (1977). *Liver damage associated with drug therapy*. Aust. J. Pharm. May. 269-174.
- D.F. Martin, dan Padella G.M. (1973). *Marine pharmacognosis cell biology*. New York: Academic Press.
- G.L. Plaa. (1975). *Toxicology of liver diseases*. Vol. III. New York: Grune and Stralton Inc.

- H.J. Zimmerman. (1978). *Hepatotoxicity the adverse effects of drugs and other chemical on the liver*. New York: Appleton Century Crofts.
- Kiso Y, dkk. (1983). *Antihepatotoxic Principles of Curcuma Longa Rhizomes*. *Planta Medica*. Vol. 49 hal 185-187.
- K.J. Isselbacher, & J.T. La Mont. (1981). *Tindakan diagnostik pada penyakit hati*. Penerjemah: Adji Darma, *Gangguan hepatobilier & pankreas*. Jakarta Utara: CV E.G.C. hal 14-32.
- M.A. Husaini. (1991). Gizi, proses penuaan dan umur panjang. *Cermin Dunia Kedokteran*, No. 73 hal 22-25.
- M.L. Aslan. (1991). *Budidaya rumput laut*. Yogyakarta: Kanisius.
- Muhilal. (1991). Teori radikal bebas dalam gizi dan penuaan. *Cermin Dunia Kedokteran*, No. 73 hal 9-11.
- Nurfina Az. (1996). *Turunan kurkumin sebagai penangkap radikal hidroksil*. FPMIPA IKIP Yogyakarta.
- Nurfina Az., dkk. (1998). *Isolasi senyawa bioaktif dalam Alga, serta uji aktivitasnya sebagai penangkap radikal Hidroksil dan anti peroksidasi Lipid*. FPMIPA IKIP Yogyakarta.