

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ISOFLAVON TEMPE TERHADAP
TINGKAT STRESS OKSIDATIF PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR
(*Rattus novergicus*) SETELAH DIINDUKSI DENGAN DOSIS TOKSIK
PARASETAMOL**

***THE EFFECT OF ISOFLAVON TEMPE EXTRACT ON OXIDATIVE STRESS
LEVELS IN WISTAR STRAIN MALE RATS (*Rattus novergicus*) AFTER INDUCED
WITH TOXIC DOSAGES OF PARACETAMOL***

Info artikel Diterima: 21 Agustus 2022 Direvisi: 30 November 2022 Disetujui: 28 Desember 2022

**Muhamad Taswin¹, Ratnaningsih Dewi Astuti², Dewi Marlina³, Ocktariyana⁴,
Ade Agustianingsih⁵**

^{1,2,3,4,5} Poltekkes Kemenkes Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia
(e-mail penulis korespondensi : ratna@poltekkespalembang.ac.id)

ABSTRAK

Latar Belakang: Sebagai negara produsen dan sekaligus konsumen terbesar tempe di dunia, telah menjadikan Indonesia sebagai pasar kedelai terbesar di Asia. Sebanyak 50% dari konsumsi kedelai di Indonesia dilakukan dalam bentuk tempe. Tempe adalah salah satu bahan makanan yang berpotensi sebagai bahan hepatoprotektor. Kandungan isoflavon dalam tempe terbukti dapat melindungi fungsi hati tikus dalam kondisi stres. Isoflavon yang terkandung dalam tempe memiliki aktivitas sebagai antioksidan, yang dapat mencegah terjadinya reaksi oksidasi dengan bekerja sebagai reduktor dan melindungi membran sel dari oksidasi, serta menangkal radikal bebas dengan menghentikan reaksi berantai dan melindungi sel dari aktivasi DNA sehingga dapat mengurangi terjadinya kerusakan sel. Keadaan ini telah mendorong penulis untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak isoflavon tempe terhadap histokimia dan histopatologi hati tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergicus*) setelah diinduksi dosis toksik Parasetamol.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan rancangan penelitian Randomized Posttest Only Control Group Design untuk menentukan tingkat stress oksidatif pasca pemberian ekstrak isoflavon tempe terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergicus*) yang diinduksi dengan dosis toksik parasetamol. Tikus yang digunakan sebanyak 30 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok 1 diberi ekstrak tempe 160 mg/kgBB, kelompok 2 diberi ekstrak tempe 320 mg/kgBB, kelompok 3 diberi ekstrak tempe 640 mg/kgBB, kelompok 5 diberi air suling dan kelompok 6 diberi larutan NaCMC 1%. Setiap tikus diberi perlakuan selama 14 hari. Pada hari ke-12, 13 dan 14 tikus diberi parasetamol dengan dosis 900 mg/kgBB dalam NaCMC 1%. Dan pada hari ke-15, dilakukan pemeriksaan serum darah tikus terhadap kadar SGOT, SGPT dan MDA.

Hasil: Didapatkan bahwa tempe dengan dosis 640 mg/kgBB dapat menekan kadar SGOT, SGPT dan MDA secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan dosis yang lain serta aquades dan NaCMC 1%.

Kesimpulan: Sehingga dapat disimpulkan tempe dapat menjadi alternatif pilihan sumber antioksidan yang dapat melindungi sel-sel hati dari pengaruh zat-zat yang dapat merusak hati.

Kata Kunci: Tempe, SGOT, SGPT, MDA

ABSTRACT

Background: As a producing country and at the same time the largest consumer of tempeh in the world, Indonesia has become the largest soybean market in Asia. As much as 50% of soybean consumption in Indonesia is done in the form of tempeh. Tempe is a potential food ingredient as a hepatoprotector. The content of isoflavones in tempeh has been shown to protect rat liver function under stress conditions. Isoflavones contained in tempeh have activity as antioxidants, which can prevent oxidation reactions from occurring by working as reducing agents and protecting cell membranes from oxidation, as well

*as counteracting free radicals by stopping chain reactions and protecting cells from DNA activation so as to reduce cell damage. This situation has prompted the authors to investigate the effect of the isoflavone extract of tempeh on the histochemistry and histopathology of the livers of male white Wistar rats (*Rattus novergicus*) after being induced by toxic doses of Paracetamol.*

Methods: *This study was an experimental study using the Randomized Posttest Only Control Group Design to determine the level of oxidative stress after administration of tempeh isoflavone extract to male white rats (*Rattus novergicus*) induced with a toxic dose of paracetamol. 5 groups, namely group 1 was given tempe extract 160 mg/kgBB, group 2 was given tempe extract 320 mg/kgBB, group 3 was given tempe extract 640 mg/kgBB, group 5 was given distilled water and group 6 was given 1% NaCMC solution. Each rat was treated for 14 days. On day 12, 13 and 14 rats were given paracetamol at a dose of 900 mg/kg BW in 1% NaCMC. And on the 15th day, rat blood serum was examined for levels of SGOT, SGPT and MDA.*

Results: *It was found that tempeh at a dose of 640 mg/kgBW could significantly reduce SGOT, SGPT and MDA levels ($p < 0.05$) compared to other doses as well as distilled water and 1% NaCMC.*

Conclusion: *So it can be concluded that tempeh can be an alternative source of antioxidants that can protect liver cells from the effects of substances that can damage the liver.*

Keywords: *Tempe, SGOT, SGPT, MDA*

PENDAHULUAN

Hati adalah organ yang memiliki peran dominan dalam tubuh, proses metabolik, sekretorik dan imunologik (Robbin dan Kumar, 1995). Organ ini mempunyai peran yang penting karena merupakan regulator dari semua metabolisme karbohidrat, protein, lemak dan substansi lain termasuk obat. Proses metabolisme obat terjadi di hati, secara normal bertujuan untuk mendetoksifikasi dan merubah obat menjadi metabolit yang larut air sehingga dapat dieliminasi. Selain itu hati dapat melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat-zat berbahaya misalnya obat, sehingga bahaya kemungkinan kerusakan hati dapat terjadi. Namun beberapa obat dapat dimetabolisme menjadi metabolit yang lebih toksik dari bahan awalnya sehingga menimbulkan masalah klinis yang sangat berbahaya seperti hepatoksisitas. Hati mempunyai kemampuan mengganti jaringan mati dengan yang baru (regenerasi), oleh karena itu penggantian sebagian jaringan hati yang rusak akibat penyakit akan cepat digantikan dengan jaringan baru (Dalimartha, 2006). Sel hati tergolong sel yang stabil yaitu mampu membelah dengan kecepatan rendah dalam kondisi fisiologis tapi bila mengalami cedera sel terpacu untuk replikasi/regenerasi (Junquiera, Carneiro and Kelley, 1998). Hati mempunyai kapasitas pertumbuhan kembali yang luar biasa.

Kerusakan hati karena obat seperti hepatoksisitas mungkin jarang terjadi, namun

bisa berakibat fatal karena mengganggu proses metabolisme di hati. Penanganan kasus hepatotoksisitas karena obat masih banyak menemui kendala. Karena tidak adanya antidotum yang spesifik untuk mengatasi hal tersebut. Penanganan hepatotoksisitas hati, sering kali hanya dilakukan sebatas penghentian pemakaian obat untuk mencegah kerusakan lebih lanjut. Satu contoh penggunaan obat yang dapat menyebabkan kerusakan hati adalah obat anti inflamasi non steroid (OAINS) seperti Parasetamol. Obat ini digunakan secara bebas oleh masyarakat tanpa resep dokter sebagai obat analgesik dan antipiretik. Akan tetapi bila dipakai pada dosis yang berlebihan atau dosis terapi dalam jangka waktu yang lama, Parasetamol dapat menyebabkan nekrosis hati (Laurence, Bennet and Brown, 1997).

Parasetamol atau N-asetil-*p*-aminofenol merupakan derivat para amino fenol yang berkhasiat sebagai analgesik-antipiretik. Di dalam hati, sebagian Parasetamol atau 80 % akan terkonjugasi dengan asam glukuronat dan sulfat dan sebagian kecil dioksidasi oleh sistem sitokrom P-450 MFO hati menjadi menjadi metabolit reaktif N-asetil-*p*-benzoquinonimina (NAPBQI) (Gibson dan Skett, 1991; Dollery, 1991; Vandebarghe, 1996). Dengan berbagai fakta di atas tersebut menimbulkan kesadaran dan keharusan akan perlunya dilakukan penelitian tentang zat aktif pada tanaman ataupun makanan serta obat-obat baru yang ditujukan dalam rangka menangani hepatoksisitas karena obat.

Salah satu bahan makanan yang berpotensi sebagai bahan hepatoprotektor adalah tempe. Seperti halnya kedelai, tempe juga mengandung antioksidan isoflavon seperti *daidzein*, *glisitein* dan *genistein* dengan konsentrasi antara 1-3 mg/g (wang dan Murphy, 1994). Tetapi pada saat terjadinya proses fermentasi kedelai menjadi tempe oleh bakteri *Micrococcus luteus* dan *Coreyne bacterium*, disintesa antioksidan lain yang lebih kuat dari antioksidan sebelumnya yaitu 6,7,4-trihidroksi isoflavon (Anonim,2012). Hal ini menunjukkan tempe merupakan sumber antioksidan yang lebih baik dari kedelai. Senyawa isoflavonoid yang terkandung pada tempe berpotensi mencegah kerusakan sel-sel tubuh diantaranya sel hati (Crawford, 1995).

Isoflavon merupakan bagian dari flavanoid. Isoflavon yang telah dikenal lebih dari 200 senyawa, merupakan isomer yang cincin benzen terikat pada karbon tiga struktur heterolisis. Secara in vitro, isoflavonoid dapat menghambat pertumbuhan sel kanker prostat (Tim Praktikum Biokimia Pangan UGM, 2001). Flavanoid dilaporkan mengeliminasi kelebihan ROS (Reaktif Oxygen species), penangkal Radikal bebas, dan menaikkan cadangan glutathion hati yang bermanfaat untuk mengurangi efek buruk radikal bebas termasuk yang dihasilkan oleh Parasetamol. Lebih jauh dijelaskan bahwa flavanoid bersifat antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya yang memiliki daya tangkap radikal bebas dan sebagai pengkkelat logam. Dengan adanya energi, flavanoid akan melepaskan hidrogen dan membangkitkan radikal baru yang lebih relatif stabil dan tidak reaktif karena adanya efek resonansi inti aromatis. Jumlah gugus OH pada flavanoid sangat mempengaruhi antioksidan. (Langseth,1995)

Isoflavon dalam mekanisme kerjanya sebagai antioksidan diduga mencegah terjadinya reaksi oksidasi dengan bekerja sebagai reduktor dan mencegah membran sel dari oksidasi asam lemak tak jenuh menjadi lipid peroksidasi, serta menangkal radikal bebas dengan menghentikan reaksi berantai dan melindungi sel dari aktivasi DNA sehingga dapat mengurangi terjadinya kerusakan sel (Tranggano,2003). Isoflavon yang terdapat pada tempe mempunyai aktivitas antioksidan 7,5 - 12,18 mikromol/g yang ekuivalen dengan

antioksidan sintetik BHT (hidroksi toluen terbutilasi) (Lee *et al*, 2004). BHT adalah adalah suatu zat antioksidan yang sering digunakan pada kosmetik, makanan dan obat-obatan. BHT digunakan dengan konsentrasi 0,5 %-1% (Wade A dan Weller PJ, 1994). Selain itu menurut Suarsana dkk (2006), ekstrak tempe dapat melindungi fungsi hati tikus dalam kondisi stres. Terlihat dari penurunan kadar enzim SGOT dan SGPT pada tikus stres yang diberi ekstrak tempe. Yoghurt yang dibuat dari tempe juga terbukti dapat mencegah kerusakan hati (Purba, 2010). Enzim yang sering berkaitan dengan kerusakan hati adalah aminotransferase. Aspartat aminotransferase (AST/SGOT) memerantai reaksi antara asam aspartat dan asam alfa ketoglutamat. Alanin aminotransferase (ALT/SGPT) memindahkan satu gugus amino antara alanin dan asam alfa-ketoglutamat. Walaupun SGOT dan SGPT sering dipakai sebagai enzim hati karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit, namun hanya SGPT yang spesifik. SGOT terdapat di miokardium, otot rangka, otak dan ginjal. (Sacher dan McPherson,2004).

Sebagai negara produsen dan sekaligus konsumen terbesar tempe di dunia, telah menjadikan Indonesia sebagai pasar kedelai terbesar di Asia. Sebanyak 50% dari konsumsi kedelai di Indonesia dilakukan dalam bentuk tempe, 40% tahu dan 10% dalam bentuk lain seperti tauco, kecap dan lain-lain. Dilain pihak penggunaan Parasetamol sebagai obat penahan rasa sakit dan penurun demam di masyarakat mulai tidak terkontrol, dikarenakan Parasetamol dapat diperoleh tanpa menggunakan resep dokter. Sejak tahun 1970 di Amerika jumlah overdosis dari Parasetamol meningkat, begitu juga di Inggris dan Wales. Antara tahun 1993-1997 di Inggris dan Wales didapatkan 500 kematian yang berhubungan dengan overdosis Parasetamol setiap tahun (Cristhoper, 2002), sedangkan pada tahun 2004, terjadi 94 kematian yang dikarenakan overdosis Parasetamol. Di Indonesia walaupun belum ada data yang pasti, tetapi patut di duga telah terjadi banyak masyarakat yang menderita kerusakan hati dan bahkan sampai ke kanker hati. Keadaan ini telah mendorong penulis untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak isoflavon tempe terhadap histokimia dan histopatologi hati tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergicus*) setelah diinduksi

dosis toksik Parasetamol. Dengan harapan tempe dapat menjadi alternatif pilihan bagi masyarakat Indonesia selain sebagai sumber protein yang tinggi juga sumber antioksidan yang dapat melindungi sel-sel hati dari pengaruh zat-zat yang dapat merusak hati.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan rancangan penelitian *Randomized Posttest Only Control Group Design* untuk menentukan efek hepatoprotektif dari ekstrak isoflavon tempe terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan dosis toksik parasetamol

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar dewasa dengan berat badan 150-200 gram berjumlah 30 ekor. Hewan ini diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Institut Teknologi Bandung. Pada penelitian ini terdapat 5 kelompok perlakuan maka jumlah ulangan minimal adalah 6. Sehingga digunakan 6 ekor tikus per kelompok dan total hewan coba adalah 30 ekor tikus.

Kriteria Inklusi dari hewan coba adalah tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*), umur 2-3 bulan, jenis kelamin jantan, berat badan 150-200g, kondisi fisik sehat tidak cacat anatomi.

Alat yang dibutuhkan adalah kandang tikus, kapas, jarum oral, spuit, gelas ukur, erlenmeyer, beaker gelas, corong gelas, kertas saring, pisau, sekam, gunting bedah, botol minum tikus, sarung tangan, timbangan, mortir dan stamper, tabung darah, fotometer Biosystems Pointe-360, spuit injeksi 1ml, pipa kapiler.

Bahan yang diperlukan adalah tempe, alcohol 96%, 90%, 80%, 70%, Na CMC 1%, aquadest, pellet, isolasi kit RNA, Kit MDA, sediaan uji berupa ekstrak isoflavon tempe Reagen untuk pengukuran aktivitas enzim SGOT dan SGPT.

1. Pembuatan Ekstrak Tempe

Sebanyak 500 gram tempe yang dibeli di Pasar Cinde kota Palembang, kemudian

direndam dengan 500 ml n-heksana (untuk menghilangkan lemak) dihancurkan dengan menggunakan blender. Larutan dimaserasi dua kali selama dua hari sampai larutan tidak berwarna. Tahap selanjutnya adalah penyaringan dengan kain kassa. Endapan yang diperoleh kemudian dimaserasi kembali dengan metanol selama dua hari. Supernatan yang diperoleh disaring dengan kain flanel, kemudian disaring kembali dengan kertas saring Whatman 42. Pelarut metanol diuapkan menggunakan destilasi vakum hingga pelarut menguap dan diperoleh ekstrak kental. Kemudian hitung rendemen yang didapat.

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Bobot Ekstrak Kental}}{\text{Bobot Tempe}} \times 100\%$$

2. Pembuatan Sediaan Uji

Baik ekstrak tempe maupun parasetamol tablet, semuanya disuspensikan dengan larutan NaCMC 1% dalam air. Sediaan uji adalah ekstrak tempe dan bahan induksi adalah parasetamol.

3. Dosis dan Kelompok Hewan Coba

Hewan coba berjumlah 30 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Sehingga setiap kelompok terdapat 6 ekor hewan. Kelompok 1 diberi ekstrak tempe dengan dosis 160 mg/kgBB, kelompok 2 diberi ekstrak tempe dengan dosis 320 mg/kgBB, kelompok 3 diberi ekstrak tempe dengan kadar 640 mg/kgBB, kelompok 4 diberikan air suling dan kelompok 5 diberi larutan NaCMC 1%.

4. Jenis dan Lama Perlakuan

Hewan coba diberi perlakuan selama 14 hari dengan ekstrak tempe, air suling dan larutan NaCMC sesuai kelompok masing-masing. Pada hari ke-12, 13 dan 14, hewan coba diberi suspensi parasetamol dengan dosis 900 mg/kgBB. Setelah hari ke-15 hewan dikorbankan dan diambil darahnya melalui hati. Darah disentrifuge untuk diambil serumnya dan dilakukan pemeriksaan SGOT, SGPT dan MDA.

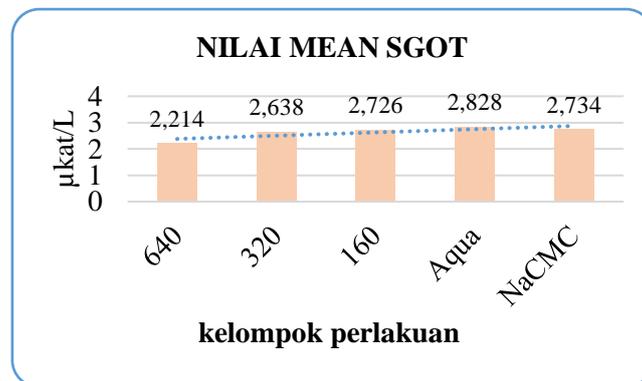
HASIL

Tabel 1. Hasil Uji Repeated Measures Anova pada Level SGOT Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Kelompok Perlakuan	Nilai Rerata SGOT \pm SD (μ kat//L) (n=5)	Nilai p
I (Ekstrak Tempe 160 mg/kg bb)	2,726 \pm 0,10784	<0.001
II (Ekstrak Tempe 320 mg/kg bb)	2,6380 \pm 0,06140	
III (Ekstrak Tempe 640 mg/kg bb)	2,2140 \pm 0,12562	
IV (Kontrol Air suling)	2,8280 \pm 0,14096	
V (Kontrol NaCMC 1%)	2,7340 \pm 0,09236	

Tabel 2 Hasil Uji Pairwise Comparison Bonferroni pada level SGOT Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar.

Kelompok Perlakuan	Selisih Rerata SGOT (μ kat//L); (n=5)	IK95% (n=5)	Nilai p
III vs I	0,424	0,568 - 0,280	<0.001
III vs II	0,512	0,656 – 0,368	<0.001
III vs IV	0,614	0,758 – 0,470	<0.001
III vs V	0,520	0,664 – 0,376	<0.001



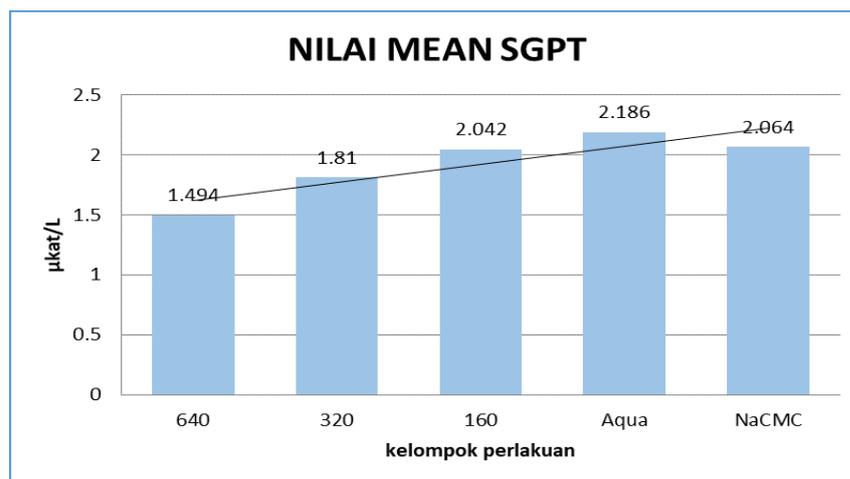
Gambar 1. Perbedaan Rerata Level SGPT Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Tabel 3. Hasil Uji Repeated Measures Anova pada Level SGPT Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Kelompok Perlakuan	Nilai Rerata SGPT \pm SD (μ kat//L) (n=5)	Nilai p
I (Ekstrak Tempe 160 mg/kg bb)	2,064 \pm 0,423	0.007
II (Ekstrak Tempe 320 mg/kg bb)	1,8100 \pm 0,066	
III (Ekstrak Tempe 640 mg/kg bb)	1,494 \pm 0,159	
IV (Kontrol Air suling)	2,064 \pm 0,129	
V (Kontrol NaCMC 1%)	1,919 \pm 0,357	

Tabel 4. Hasil Uji Pairwise Comparison Bonferroni pada Level SGOT Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Kelompok Perlakuan	Selisih Rerata SGPT ($\mu\text{kat/L}$); (n=5)	IK95% (n=5)	Nilai p
III vs I	0,548	0,916 – 0,180	0,006
III vs II	0,316	0,684 - 0,052	0,089
III vs IV	0,692	1,060 – 0,323	0,001
III vs V	0,570	0,940 – 0,201	0,004



Gambar 2 Perbandingan Rerata Level SGPT Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Tabel 5. Hasil Uji Repeated Measures Anova pada Level MDA Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Kelompok Perlakuan	Nilai Rerata \pm SD MDA (nmol//mL) (n=5)	Nilai p
I (Ekstrak Tempe 160 mg/kg bb)	0,373 \pm 0,015	<0.001
II (Ekstrak Tempe 320 mg/kg bb)	0,373 \pm 0,007	
III (Ekstrak Tempe 640 mg/kg bb)	0,289 \pm 0,0134	
IV (Kontrol Air suling)	0,368 \pm 0,137	
V (Kontrol NaCMC 1%)	0,360 \pm 0,039	

Tabel 6 Hasil Uji Pairwise Comparison Bonferroni pada Level MDA Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Kelompok Perlakuan	Selisih Rerata MDA (nmol//mL); (n=5)	IK95% (n=5)	Nilai p
III vs I	0,084	0,104 - 0,063	<0.001
III vs II	0,834	0,105 – 0,063	<0.001
III vs IV	0,097	0,118 – 0,08	<0.001
III vs V	0,928	0,113 – 0,072	<0.001

PEMBAHASAN

Untuk mendapatkan isoflavon tempe maka dilakukan proses ekstraksi dengan cara maserasi karena pengerjaannya secara sederhana dan tidak memerlukan alat yang khusus, bisa digunakan pada sampel relatif banyak dan tidak memerlukan pemanasan. Meserasi sampel dilakukan pada bejana gelap terlindung dari cahaya untuk menghindari pengaruh oksidasi. Pada penelitian ini digunakan metanol untuk memaserasi tempe sebagai pelarut, juga berdasarkan penelitian sebelumnya (Suarsana *et al*, 2006) karena metanol memiliki kemampuan untuk melarutkan komponen favonoid dalam tempe lebih besar dibandingkan dengan pelarut air, dan juga menunjukkan bahwa metanol mempunyai kelebihan dalam melarutkan senyawa isoflavon tempe yang sangat menentukan dalam aktivitas antioksidannya. Dari maserasi 1 kg tempe, dan menguapkan pelarutnya dengan destilasi vakum didapatkan ekstrak kental sebanyak 31,05 gram.

Ekstrak tempe yang mengandung isoflavon ini kemudian diberikan kepada hewan coba. Perlakuan pada hewan adalah dengan pemberian ekstrak tempe pada tiga kelompok perlakuan dengan dosis masing-masing adalah 160, 320 dan 640 mg/kgBB/hari/hari selama 14 hari dan sebagai kontrol kelompok perlakuan air suling dan NaCMC 1%. Pada hari ke 12, 13 dan 14 di berikan parasetamol dosis toksik 900 mg/kg BB/hari. Pemilihan dosis didasarkan dari dosis yang dilakukan peneliti sebelumnya yang melakukan penelitian untuk melihat penggunaan ekstrak tempe terhadap fungsi hati tikus (Suarsana *et al*, 2006) dan dosis yang digunakan pada penelitian ini dinaikkan 2 kali lipat, sehingga penelitian ini dimaksudkan untuk menambah data pada hati tikus putih jantan galur wistar.

Setelah pemberian perlakuan selama 14 hari dan pada hari ke 15, tikus dimatikan dengan cara anastesi dengan ether. Darah diambil melalui jantung dan ditampung dalam tabung reaksi. Kemudian segera dilakukan pemeriksaan fungsi hati berupa kadar SGOT dan SGPT pada Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang, yang merupakan laboratorium pemerintah yang sudah terakreditasi sehingga diharapkan mendapatkan data yang akurat. Dan pemeriksaan MDA

dilakukan pada Laboratorium Bio Sains Riset Palembang.

Pemeriksaan SGOT, SGPT dan MDA ini untuk mengukur seberapa besar tempe dengan dosis di atas dapat melindungi fungsi hati tikus setelah pemberian parasetamol dengan dosis 900 mg/kgBB. Di dalam tubuh, pada proses metabolisme, parasetamol selain diubah menjadi asetaminofen sulfat dan glukuronida, asetaminofen dan metabolitnya p-aminofenol juga akan diubah oleh menjadi metabolit antara yang reaktif yaitu N-acetyl-benzoquinimine (NAPQI). Perubahan oleh enzim P450 berlangsung di hati. Lebih lanjut NAPQI akan berkonjugasi dengan glutathione interseluler membentuk asam merkapturat yang tidak toksik. Namun pada dosis yang berlebihan, NAPQI yang terbentuk sedemikian banyaknya melebihi kecepatan pembentukan dan regenerasi glutathion yang diperlukan untuk mendetoksifikasi NAPQI. Sehingga NAPQI bebas yang tidak terkonjugasi ini dapat berikatan dengan komponen protein hati. Ikatan kovalen ini mempengaruhi aktivitas biologis normal dan bersifat toksis terhadap hati, sehingga mencetuskan berbagai derajat kerusakan sel bahkan kematian. Kerusakan ini diperparah dengan adanya tambahan NAPQI hasil metabolisme hati. Kerusakan hati menyebabkan berkurangnya kemampuan hati untuk menjalankan fungsinya secara normal, dengan kerusakan hati, maka kadar SGOT dan SGPT hati dapat mengalami kebocoran dan kembali ke dalam darah yang berakibat pada peningkatan kadar SGOT dan SGPT serum (Wilson, 2005 dan Deim *et al*, 1989).

Sementara itu menurut Robbins-kumar, tanda jelas kematian sel terdapat di dalam inti. Pada morfologi jejas satu arah, dimulai dengan inti yang mengalami kariolisis yaitu kromatin basofil menjadi pucat, perubahan yang diduga mencerminkan aktivasi DNase pada penurunan PH sel, kemudian inti mengalami piknosis, ditandai dengan pengisutan inti dan bertambah basofil, terakhir inti akan mengalami karioreksis, dimana inti piknosis atau yang sebagian piknosis mengalami fragmentasi. Dengan perjalanan waktu, inti pada sel yang nekrosis sama sekali menghilang (Robbins,2007).

1. SGOT

Pemberian ekstrak tempe dengan dosis 160, 320, 640 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan

parasetamol dosis toksik di hari ke 12, 13, dan 14 pada tikus putih jantan galur wistar terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$) antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol air suling dan Larutan NaCMC 1% dengan rerata nilai SGOT pada masing-masing kelompok sebesar $2,064 \pm 0,423$ $\mu\text{kat/L}$ (Ekstrak Tempe 160 mg/kg bb), $1,8100 \pm 0,066$ $\mu\text{kat/L}$ (Ekstrak Tempe 320 mg/kg bb), $1,494 \pm 0,159$ $\mu\text{kat/L}$ (Ekstrak Tempe 640 mg/kg bb), dibandingkan dengan rerata SGOT pada kelompok air suling sebesar $2,064 \pm 0,129$ $\mu\text{kat/L}$. Demikian juga pada kontrol larutan air suling dan NaCMC 1% nilai rerata SGOT sebesar $1,919 \pm 0,357$ $\mu\text{kat/L}$.

Berdasarkan hasil analisis statistik uji repeated measures anova yang dilanjutkan dengan post hoc pairwise comparison Bonferroni diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikan antara perlakuan ekstrak tempe dosis 640 mg dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 160, 230 mg/kg bb, kelompok air suling, dan kelompok NaCMC 1% terhadap kadar SGOT darah tikus putih jantan galur wistar pemberian ekstrak tempe dan parasetamol dosis toksik, nilai $p < 0,001$.

2. SGPT

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan signifikan kadar SGPT antara kelompok perlakuan tempe dibandingkan dengan kelompok kontrol (nilai $p = 0,007$). Dosis tempe 640 mg/kgBB/hari lebih efektif dalam memberikan efek hepatoprotektif dibandingkan dengan dosis 160 dan 320 mg/kgBB/hari (Tabel 4.3 dan 4.4)

Pemberian ekstrak tempe dengan dosis 640 mg/kgBB/hari kadar SGPT lebih rendah dibandingkan dosis lain, hal ini diduga adanya kandungan flavanoid dalam ekstrak tempe yang bersifat antioksidan memberikan pencegahan atau perlindungan pada membran sel hati akibat keadaan stres oksidatif berupa radikal bebas sehingga terjadi keseimbangan.

3. MDA

Terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$) antara level MDA serum tikus putih jantan galur wistar antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol air suling dan Larutan NaCMC 1%. Rerata nilai MDA pada tikus yang diberikan ekstrak tempe dengan dosis 160, 320, 640 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan parasetamol dosis toksik di hari ke 12, 13, dan 14 pada masing-masing kelompok sebesar

$0,373 \pm 0,015$ $\mu\text{kat/L}$ (Ekstrak Tempe 160 mg/kg bb), $0,373 \pm 0,007$ $\mu\text{kat/L}$ (Ekstrak Tempe 320 mg/kg bb), $0,289 \pm 0,0134$ $\mu\text{kat/L}$ (Ekstrak Tempe 640 mg/kg bb), lebih rendah dibandingkan dengan rerata MDA pada kelompok air suling sebesar $0,368 \pm 0,137$ $\mu\text{kat/L}$. Demikian juga pada kontrol larutan air suling dan NaCMC 1% sebesar $0,360 \pm 0,039$ $\mu\text{kat/L}$.

Berdasarkan hasil analisis statistik uji repeated measures anova yang dilanjutkan dengan post hoc pairwise comparison Bonferroni diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikan antara perlakuan ekstrak tempe dosis 640 mg dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 160, 230 mg/kg bb, kelompok air suling, dan kelompok NaCMC 1% terhadap kadar MDA serum darah tikus putih jantan galur wistar pemberian ekstrak tempe dan parasetamol dosis toksik, nilai $p < 0,001$.

Dengan demikian pemberian ekstrak tempe dosis 160 dan 320 mg/kgBB/hari belum mampu mencegah radikal bebas yang dihasilkan pada proses metabolisme parasetamol, sehingga mengganggu keutuhan sel hati tikus atau menimbulkan kelainan histopatologi sel hati tikus. Tetapi pada pemberian ekstrak tempe dosis dengan dosis 640 mg/kgBB/hari/hari terlihat adanya penurunan tingkat keparahan nekrosis dan perlemakan, hal ini menunjukkan adanya proses penghambatan atau pencegahan terhadap radikal bebas yang dihasilkan oleh parasetamol yang dapat merusak sel hati tikus. Peran isoflavon yang terdapat dalam tempe terbukti dapat menghambat radikal bebas yang diakibatkan oleh metabolit yang reaktif yaitu N-acetyl-benzoquinonimine (NAPQI). Penurunan tingkat keparahan lemak pada sel hati disebabkan oleh efek isoflavon yang berasal dari tempe bersifat hipolipidemik (Karyadi, 2000). Selain itu senyawa-senyawa lain yang terdapat di dalam tempe seperti protein, asam lemak tak jenuh, serat dan yang lainnya terbukti mempunyai efek hipokolesterolemik dan normokolesterolemik, karena fungsinya yang dapat menurunkan dan menormalkan kadar kolesterol (Pakasi, 2000) Hal ini terlihat hasil pemeriksaan histopatologi sel hati tikus.

Perubahan tingkat keparahan nekrosis dan perlemakan ini diduga karena peran 6,7,4-trihidroksi isoflavon yang terkandung pada tempe mengeliminasi kelebihan *Reactive*

Oxygen Species (ROS), menghambat radikal bebas, dan menaikkan cadangan glutathion hati sehingga mengurangi efek buruk radikal bebas yang dihasilkan oleh parasetamol, oleh karena itu kerusakan sel hati berkurang dan sekaligus beradaptasi untuk melakukan perbaikan sel yang rusak (Crawford, 1995). Turunnya kadar SGOT dan SGPT menunjukkan bahwa pada hati, terjadi penurunan nilai transaminase tetapi masih pada level normal, menunjukkan perbaikan kelainan nekrosis hati (Dalimarta, 2006).

Isoflavon merupakan bagian dari flavanoid. Isoflavon yang telah dikenal lebih dari 200 senyawa, merupakan isomer yang cincin benzen terikat pada karbon tiga struktur heterolisis. Secara in vitro, isoflavonoid dapat menghambat pertumbuhan sel kanker prostat (Tim Praktikum Biokimia Pangan UGM, 2001). Flavanoid dilaporkan mengeliminasi kelebihan ROS (Reaktif Oxygen species), penangkal Radikal bebas, dan menaikkan cadangan glutathion hati yang bermanfaat untuk mengurangi efek buruk radikal bebas termasuk yang dihasilkan oleh Parasetamol. Lebih jauh dijelaskan bahwa flavanoid bersifat antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya yang memiliki daya tangkap radikal bebas dan sebagai pengkhelat logam. Dengan adanya energi, flavanoid akan melepaskan hidrogen dan membangkitkan radikal baru yang lebih relatif stabil dan tidak reaktif karena adanya efek resonansi inti aromatis. Jumlah gugus OH pada flavanoid sangat mempengaruhi antioksidan.

Isoflavon dalam mekanisme kerjanya sebagai antioksidan diduga mencegah terjadinya reaksi oksidasi dengan bekerja sebagai reduktor dan mencegah membran sel dari oksidasi asam lemak tak jenuh menjadi lipid peroksidasi, serta menangkal radikal bebas dengan menghentikan reaksi berantai dan melindungi sel dari aktivasi DNA sehingga dapat mengurangi terjadinya kerusakan sel (Tranggano, 2003). Isoflavon yang terdapat pada tempe mempunyai aktivitas antioksidan 7,5 - 12,18 mikromol/g yang ekuivalen dengan antioksidan sintetik BHT (hidroksi toluen terbutilasi) (Lee *et al*, 2004). BHT adalah adalah suatu zat antioksidan yang sering digunakan pada kosmetik, makanan dan obat-obatan. BHT digunakan dengan konsentrasi 0,5 %-1%. Selain itu menurut Suarsana dkk (2006), ekstrak tempe dapat

melindungi fungsi hati tikus dalam kondisi stres. Terlihat dari penurunan kadar enzim SGOT dan SGPT pada tikus stres yang diberi ekstrak tempe. Yoghurt yang dibuat dari tempe juga terbukti dapat mencegah kerusakan hati (Purba, 2010). Enzim yang sering berkaitan dengan kerusakan hati adalah aminotransferase. Aspartat aminotransferase (AST/SGOT) memerantai reaksi antara asam aspartat dan asam alfa ketoglutamat. Alanin aminotransferase (ALT/SGPT) memindahkan satu gugus amino antara alanin dan asam alfa-ketoglutamat. Walaupun SGOT dan SGPT sering dipakai sebagai enzim hati karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit, namun hanya SGPT yang spesifik. SGOT terdapat di miokardium, otot rangka, otak dan ginjal.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan tentang pengaruh pemberian ekstrak tempe terhadap fungsi dan histopatologi hati tikus putih jantan galur wistar dengan pemberian parasetamol dosis toksik dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Ekstrak tempe terbukti bersifat protektif terhadap fungsi dan histopatologi hati oleh parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB/hari. Efek protektif dari ekstrak tempe yang terjadi mengikuti pola dependent manner.
2. Ekstrak tempe pada dosis 640 mg/kgBB/hari dapat menyebabkan penurunan kadar SGOT, SGPT, dan MDA yang signifikan dibanding dengan kontrol.

Disarankan kepada peneliti selanjutnya agar dapat melakukan penelitian lebih lanjut dengan mengujicobakan kepada responden manusia sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Christopher, Dillon, Bateman, Simpson, And MacDonald *et al.*, 2002. *Paracetamol-related deaths in Scotland, 1994-2000*. Br J Clin Pharmacol. October.
2. Cohen, P.P., 2006. *Transamination with Purified Enzym Preparation (Transaminase)*, Yale University School of Medicine. New Haven
3. Katzung, B.G. 1997. *Farmakologi Dasar*

- dan Klinik edisi VI. Terjemahan oleh : Staf dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran UNSRI. Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia. Halaman 543-556.
4. Kumar V., S.L. Robbins, 1995. *Robbins Basic Pathology*, 7th Edition. Sounder Elsevier. Philadelphia
 5. Lee, J., M. Renita, R.J. Fioritto, SK. Martin, SJ. Schwartz, 2004. *Isoflavone Characterization and Antioxidant Activity of Ohio Soybeans*. J. Agric. Food. Chem
 6. Mahadavan, S,B,K, McKiernan P.J., Davies p, and Kelly, 2006, *Paracetamol Induced Hepatotoxicity*, BMJ, July: 91(7): 598-603
 7. Murray, R.k.,D.K Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell, 2003. *Biokimia Harper*. Edisi ke-25. Buku Kedokteran EGC, Jakarta
 8. Mitruka M.,1981. *Clinical Biochemical and hematological reference values in Normal Experimental Animal and Normal Human*. Second Edition. Messon Pub. USA. Nurjdaman, Soejoto,Soetedjo,Faradz SMH,Witjahyo B,Susilaningsih N,dkk, 2001,*Histologi II*, Badan penerbit FK UNDIP.Semarang
 9. Pagliara, P., 2003. *Kupffer Cells promote Lead Nitrat-Induced Hepatocyte Apoptosis Via Oxidative Stress Comparative histology*. (<http://www.comparativehepatology.com/Content/2/1/8>, diakses pada tanggal 12 Januari 2012
 10. Revianti S., W. Prananingrum, R.P. Sari, 2007. *Peranan Antioksidan Ekstrak Buah merah (Pandanus conoideus Lam) sebagai Hepatoprotektor*. Denta. Jurnal Kedokteran Gigi. UHT. Jakarta
 11. Rubin, R,Strayer ,D.S,2008. *Rubins Pathology: Clinicpathologic Foundation of medicine*, Fifth edition, Wolterskluwer,New York
 12. Sodeman W.A., M. Thomas, 1995. *Patofisiologi Sodeman : Mekanisme Penyakit 2*. Penerjemah A. Hartono. Jakarta Hipokrates. Jakarta
 13. Suarsana I.N., N.W. Susari, T. Wresdiyati, A. Suprayogi, 2006. *Penggunaan Ekstrak Tempe terhadap Fungsi Hati Tikus dalam Kondisi Stress*, Jurnal Vet. Yokyakarta
 14. Sumardi, 2010. Efek Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) terhadap Kadar AST dan ALT Mencir Balb/C yang Diinduksi Asetaminofen. Skripsi FK. Undip Semarang
 15. Tranggano, RIS, 2003. *Pemanfaatan Berbagai Zat Aktif dari Tanaman dalam Sediaan Kosmetik*. Dalam: Proseding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXIII. Jakarta 25-26 Maret 2003, Penyelenggara Fakultas Farmasi Universitas Pancasila. Kelompok Kerja Nasional Tumbuhan Obat Indonesia. Hal 53-54
 16. Wang, H.,J dan P.A. Murphy, 1994. *Isoflavone Content in Commercial soybean foods*, j Agric. Food Chem. 42: 1666-1673
 17. Wijaya S., 2011. *Gangguan Faal Hati yang Sering Ditanyakan oleh Penderita*. *Majalah Medistra Hospital*. Jakarta
 18. Wilmana, F,P., 1995. Analgesik-antipiretik, analgesik-antiinflamasi no steroid. Dalam: Ganiswara, dkk (eds), *Farmakologi dan Terapan*, Edisi 4, Jakarta: bagian Farmakologi FK-UI, Hal:3-4, 15.