

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEMPE TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) DENGAN PEMBERIAN PARASETAMOL DOSIS TOKSIK

DEWI MARLINA

Dosen Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang

ABSTRAK

Latar Belakang: Pada tempe terdapat antioksidan 6,7,4-trihidroksi isoflavon yang mempunyai sifat antioksidan paling kuat dibandingkan dengan isoflavon dalam kedelai, yang dapat menangkal radikal bebas dan mengurangi terbentuknya NAPQI (N-acetyl-parabenzoinoneimine) yang dihasilkan dari metabolisme parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak tempe terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik.

Metode: Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium dengan post test only controlled group design. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*), berumur 2,5 bulan dengan berat 180-200 gram, sebanyak 30 ekor. Subjek dibagi dalam 5 kelompok dengan randomisasi kelompok subjek dan tiap kelompok terdiri dari 6 tikus putih jantan. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol yang diberi air suling dan NaCMC dan kelompok yang lain adalah kelompok perlakuan yang diberi ekstrak tempe dengan dosis 160, 320 dan 640mg/kgBB selama 14 hari. Pada semua kelompok pada hari ke 12, 13, dan 14 diberikan parasetamol dosis toksik. Pada hari ke 15 dilakukan pengambilan ginjal tikus putih jantan. Parameter pengukuran melihat gambaran histopatologi sel ginjal tikus. Analisis data dari hasil histopatologi dinilai perubahan struktur yang terjadi pada sel epitel tubulus ginjal tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). **Hasil:** Dari gambaran histopatologi, dosis toksik parasetamol menyebabkan kerusakan sel epitel tubulus ginjal tikus, namun nampak perbaikan pada pemberian ekstrak tempe dosis 640mg/kgBB. **Kesimpulan:** Ekstrak tempe dapat mencegah kerusakan sel ginjal tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dilihat dari hasil histopatologi yang mengikuti pola dependent manner.

Kata kunci;

Ekstrak tempe, histopatologi, parasetamol, kerusakan sel epitel tubulus ginjal tikus

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Parasetamol adalah obat analgetik dan antipiretik yang sudah dikenal luas juga digunakan untuk swamedikasi (pengobatan sendiri). Parasetamol dewasa ini pada umumnya dianggap sebagai anti nyeri yang paling aman apabila digunakan dalam dosis terapi yang sesuai, sehingga banyak dijual bebas tanpa resep. Karena tergolong obat bebas dan mudah didapatkan, resiko terjadinya penyalahgunaan parasetamol menjadi lebih besar (Mayasari, 2007), maka peluang untuk terjadinya penyalahgunaan dan kejadian keracunan parasetamol di dunia menjadi lebih besar dan menjadikan parasetamol sebagai salah satu obat yang paling sering menyebabkan kematian akibat keracunan (*self poisoning*) (Neal, 2006). Sifat farmakologi yang ditoleransi dengan baik, sedikit efek samping,

dan dapat diperoleh tanpa resep membuat obat ini dikenal sebagai antipiretik yang umum di rumah tangga (Goodman dan Gilman, 2008). Di Indonesia, jumlah kasus keracunan parasetamol sejak tahun 2002-2005 yang dilaporkan ke Sentra Informasi Keracunan Badan POM adalah sebesar 201 kasus dengan 175 kasus diantaranya adalah percobaan bunuh diri (BPOM, 2006).

Penggunaan parasetamol dalam dosis yang berlebihan atau dalam jangka waktu yang lama, dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Goodman dan Gilman, 2008; Kedzierska *et al*, 2003; Laurence *et al*, 1997; Rang *et al*, 2003). Toksisitas parasetamol dapat menyebabkan nekrosis pada tubulus ginjal (Cotran *et al.*, 2007; Katzung, 2002; Wilmana dan Guyton *et al*, 2007; Rang *et al*, 2003) dan nekrosis paling mencolok di tubulus proksimal (Robbins *et al*, 2004).

Ginjal merupakan suatu organ yang secara struktural kompleks dan berkembang untuk beberapa fungsi, diantaranya: ekskresi

produk sisa metabolisme, pengendalian air dan garam, pemeliharaan keseimbangan asam dan basa, serta sekresi berbagai hormon (Cotran *et al.*, 2007). Walaupun mempunyai banyak fungsi, fungsi primer ginjal adalah mempertahankan volume dan komposisi cairan ekstraseluler dalam batas-batas normal (Wilson, 2005). Ginjal merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan peroral, namun demikian pada batas-batas tertentu ginjal tidak dapat melakukan fungsinya dalam eliminasi obat sehingga menyebabkan tertimbunnya obat dalam ginjal yang dapat menyebabkan cedera sel ginjal, terutama daerah tubulus proksimal (Evan & Henderson, 1985, Sukandar, 1997 dan Goldstein & Schnellmann, 1996).

Tempe adalah hasil fermentasi kacang kedelai dengan kapang *rhizopus* atau biasa dikenal sebagai ragi tempe, yaitu sejenis jamur yang dapat mengurai protein di dalam kacang kedelai menjadi asam amino, sehingga lebih mudah dicerna tubuh. Berbagai macam kandungan dalam tempe mempunyai nilai obat, seperti antibiotika untuk menyembuhkan infeksi dan antioksidan pencegah penyakit degeneratif. Tempe berpotensi untuk digunakan melawan radikal bebas, sehingga dapat menghambat proses penuaan dan mencegah terjadinya penyakit degeneratif (Wulan, 2011).

Di dalam tempe juga ditemukan suatu zat antioksidan dalam bentuk isoflavon. Seperti halnya vitamin C, E, dan karotenoid, isoflavon juga merupakan antioksidan yang sangat dibutuhkan tubuh untuk menghentikan reaksi pembentukan radikal bebas (Wulan, 2011). Dalam kedelai terdapat tiga jenis isoflavon, yaitu *daidzein*, *glisitein*, dan *genistein* (Btara, 2001). Isoflavon adalah senyawa bioaktif yang banyak ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada kedelai sampai 3009 mikrogram/g (Klump *et al.*, 2001) serta mempunyai aktivitas antioksidan 7,5-12,18 mikromol/g yang ekuivalen dengan aktivitas antioksidan BHT (butylated hydroxytoluene) (Lee *et al.*, 2004). Wang dan Murphy (1994) melaporkan kedelai mengandung isoflavon (*daidzen*, *genisten*, *glyciten*) dengan konsentrasi antara 1 sampai 3 mg/g. Pada tempe, di samping ketiga jenis isoflavon tersebut juga terdapat antioksidan *6,7,4-trihidroksi isoflavon* yang mempunyai sifat antioksidan paling kuat dibandingkan dengan isoflavon dalam kedelai. Antioksidan ini disintesis pada saat terjadinya proses fermentasi kedelai menjadi tempe oleh bakteri *Micrococcus luteus* dan *Coreyne bacterium* (Btara, 2001).

Histopatologi adalah cabang biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dalam hubungannya dengan penyakit. Histopatologi sangat penting dalam kaitan dengan diagnosis penyakit karena salah satu pertimbangan dalam penegakan diagnosis

adalah melalui hasil pengamatan terhadap jaringan yang diduga terganggu. Histopatologi dapat dilakukan dengan mengambil sampel jaringan (misalnya seperti dalam penentuan kanker payudara) atau dengan mengamati jaringan setelah kematian terjadi. Dengan membandingkan kondisi jaringan sehat terhadap jaringan sampel dapat diketahui apakah suatu penyakit yang diduga benar-benar menyerang atau tidak. Histopatologi dilakukan dengan cara memeriksa morfologi sel atau jaringan pada sediaan mikroskopik dengan pewarnaan rutin Hematoksin Eosin (HE) untuk menetapkan diagnosis kelainan, radang atau infeksi (Suntoro, 1983).

Dari beberapa penelitian didapatkan informasi, ekstrak tempe dapat menurunkan secara nyata kadar SGOT dan SGPT pada pemberian ekstrak tempe dosis 80 mg/kg bb pada tikus dalam kondisi stres (Suarsana *et al.*, 2006). Pemberian ekstrak tempe dapat memberikan efek penurunan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan peningkatan kadar HDL yang lebih baik pada plasma darah kelinci (Dian, 2008). Ekstrak tempe terbukti bersifat protektif terhadap fungsi oleh parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB. Efek protektif dari ekstrak tempe yang terjadi mengikuti pola dependent manner (Dewi, 2013).

Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa pemberian ekstrak tempe dengan dosis 160 dan 320mg/kgBB selama 14 hari dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB pada hari ke 12, 13 dan 14, menyebabkan peningkatan kadar ureum dan kadar kreatinin sedangkan pada ekstrak tempe dengan dosis 640mg/kgBB tidak menyebabkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin dibandingkan dengan perlakuan kelompok sebelum perlakuan (Dewi, 2013). Pada penelitian pengaruh pemberian ekstrak tempe terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan galur wistar (*rattus norvegicus*) pada pemberian parasetamol ini adalah untuk melengkapi data penelitian yang sudah ada sebelumnya.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah pemberian ekstrak tempe dapat mencegah kerusakan sel ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik?
2. Apakah peningkatan dosis ekstrak tempe dapat mencegah kerusakan sel ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak tempe dapat mencegah kerusakan sel ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik?

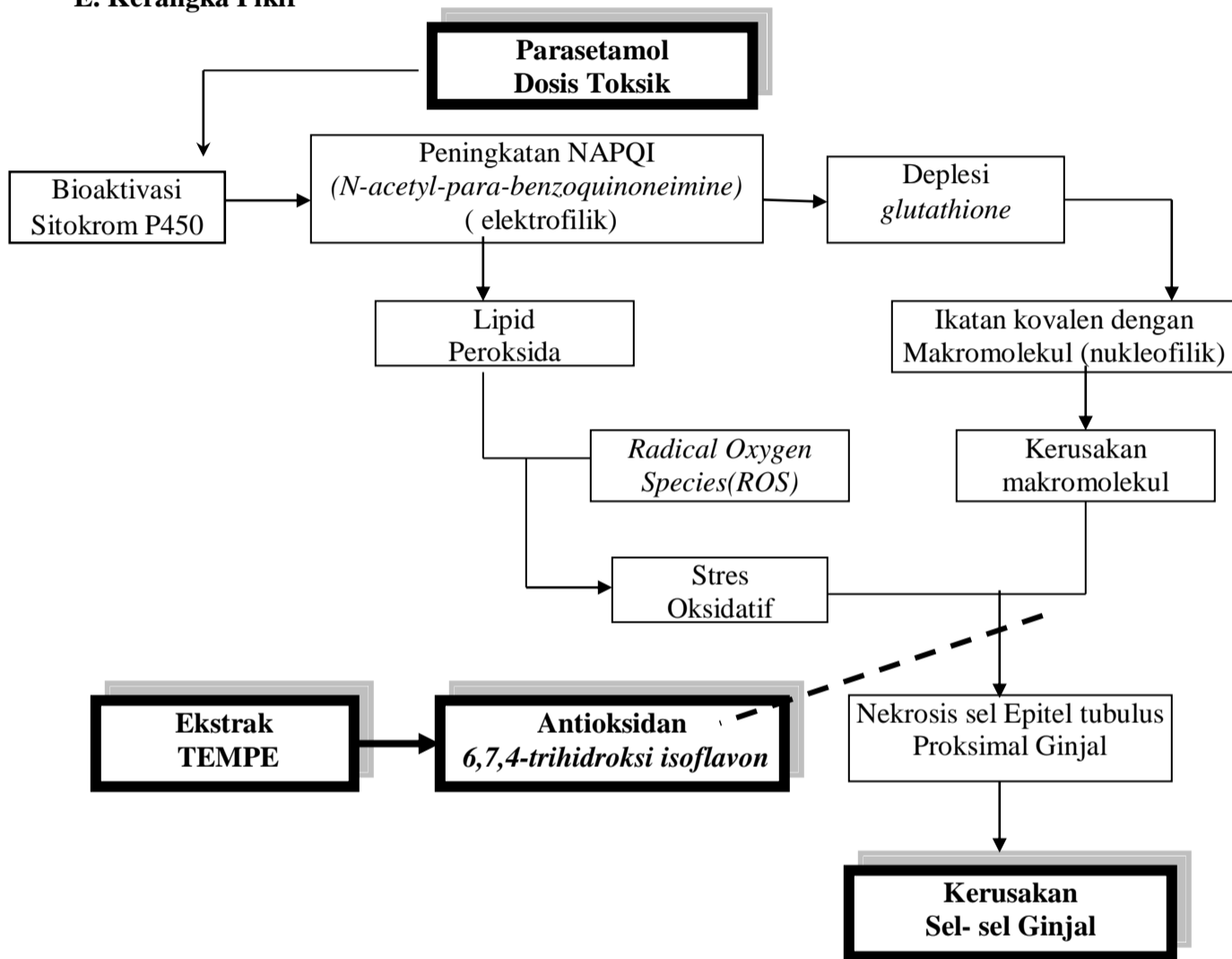
2. Tujuan Khusus

Menganalisis gambaran Histopatologi ginjal tikus putih jantan setelah pemberian ekstrak tempe dan parasetamol

D. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh ekstrak tempe dalam mencegah kerusakan sel ginjal tikus jantan (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik?
2. Sebagai bahan informasi atau rujukan untuk penelitian selanjutnya.

E. Kerangka Pikir



Gambar 1. Skema Kerangka Pikir

F. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

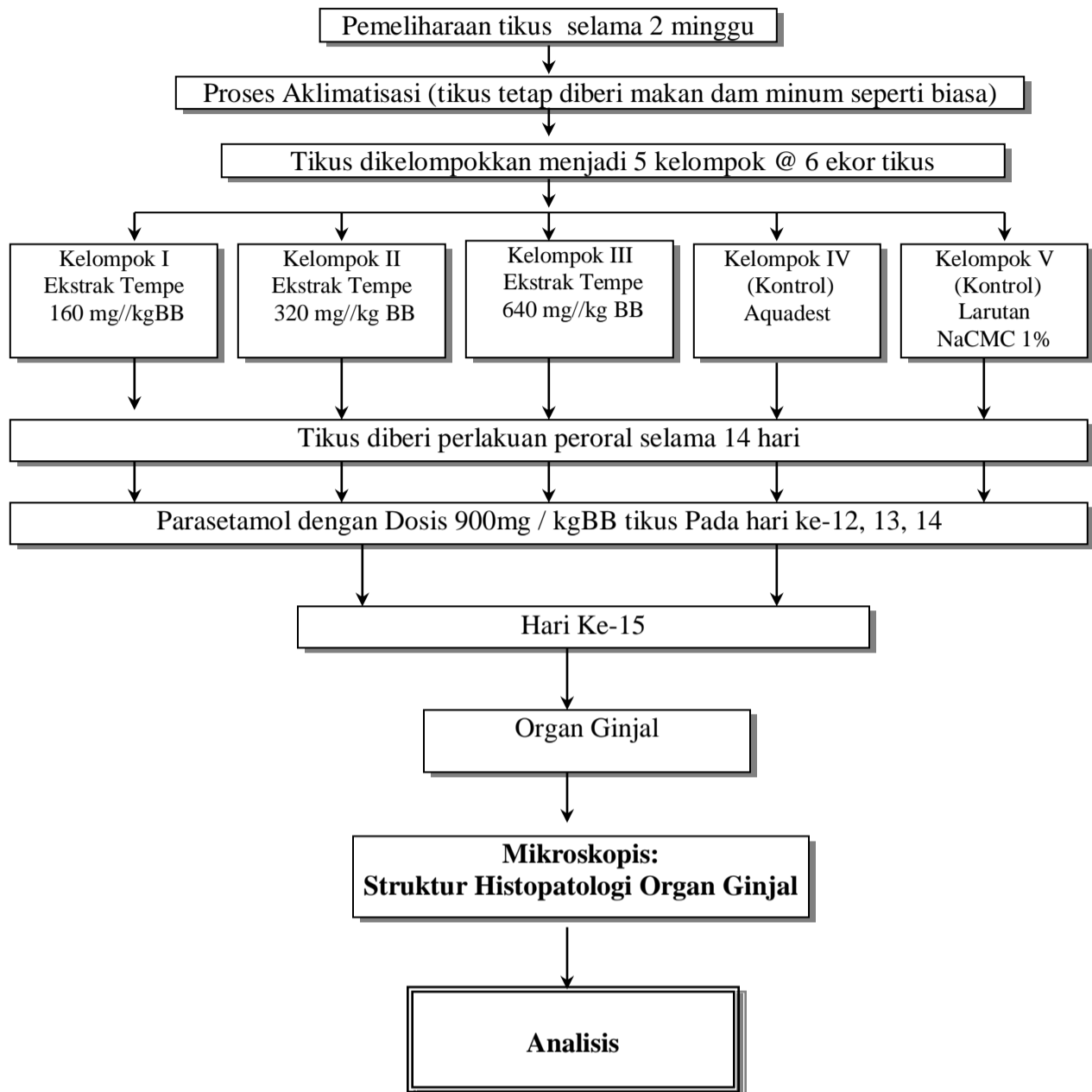
HO:

1. Pemberian ekstrak tempe tidak dapat mencegah kerusakan ginjal tikus jantan (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik
2. Peningkatan dosis ekstrak tempe tidak dapat meningkatkan pencegahan terhadap kerusakan ginjal tikus jantan (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik

H1:

1. Pemberian ekstrak tempe dapat mencegah kerusakan ginjal tikus jantan (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik
2. Peningkatan dosis ekstrak tempe dapat meningkatkan pencegahan terhadap kerusakan ginjal tikus jantan (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian parasetamol dosis toksik

G. Alur Penelitian



METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan menggunakan hewan uji tikus putih jantan dewasa galur wistar (*Rattus norvegicus*). Rancangan penelitian yang digunakan untuk pengelompokan dan pemberian perlakuan terhadap hewan uji adalah *The Posttest Only Control Group Design*. Model rancangan ini merupakan rancangan eksperimental sederhana. Dalam rancangan ini subjek dibagi > 2 kelompok (5 kelompok) secara random. Dua kelompok sebagai kontrol dan tiga kelompok diberi perlakuan pemberian ekstrak tempe dengan dosis yang berbeda dengan diinduksi parasetamol dengan dosis toksik. Setelah waktu yang ditentukan, semua kelompok diobservasi atau dilakukan pengukuran terhadap variabel efek yang diteliti perbedaan hasil pengukuran nilai variabel pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol merupakan efek dari perlakuan (Taufiqqurohman, 2008).

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni sampai Juli 2012, bertempat di Laboratorium Penelitian Politeknik Kesehatan Kemenkes Palembang Jurusan Farmasi dan Laboratorium Patologi Anatomi RS. RK Charitas Palembang.

C. Subjek Penelitian dan Populasi

Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar diperoleh dari Laboratorium Biologi Institut Teknologi Bandung.

Tikus diambil dari satu populasi yang sudah dibuat homogen, yaitu umur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram. Tikus dewasa ditempatkan pada kandang terpisah diberi makan dan minum secara *ad libitum*, dikondisikan pada lingkungan dan perlakuan yang sama.

D. Besar Sampel Penelitian

Cara menentukan besar sampel (n) dengan menggunakan rumus Federer (t-1) $(n-1) \geq 15$, dimana n = jumlah perlakuan ulangan, t = jumlah perlakuan. Apabila terdapat 4 kelompok perlakuan maka jumlah ulangan minimal adalah 6 dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}(4-1)(n-1) &\geq 15 \\ 3(n-1) &\geq 15 \\ 3n-3 &\geq 15 \\ 3n &\geq 18 \\ N &\geq 6\end{aligned}$$

Dari rumus tersebut diperoleh ulangan untuk tiap perlakuan adalah besar dan sama dengan 6 kali. Untuk melengkapi persyaratan uji statistik maka jumlah tikus yang digunakan minimal 30 ekor tikus, sehingga jumlah perlakuan ulangan yang dilakukan adalah 6 kali. Jadi jumlah tikus putih jantan dewasa yang dibutuhkan untuk 5 kelompok perlakuan adalah 30 ekor.

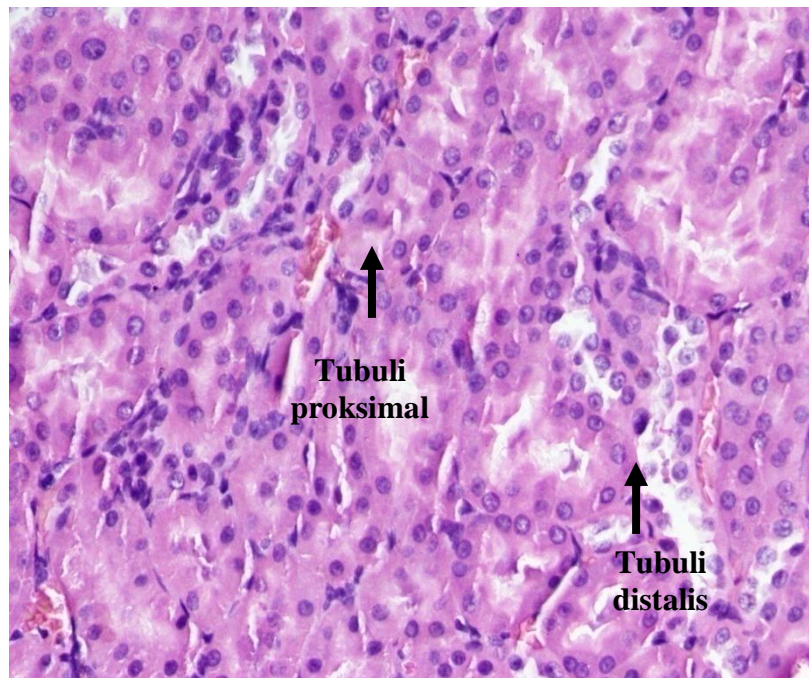
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

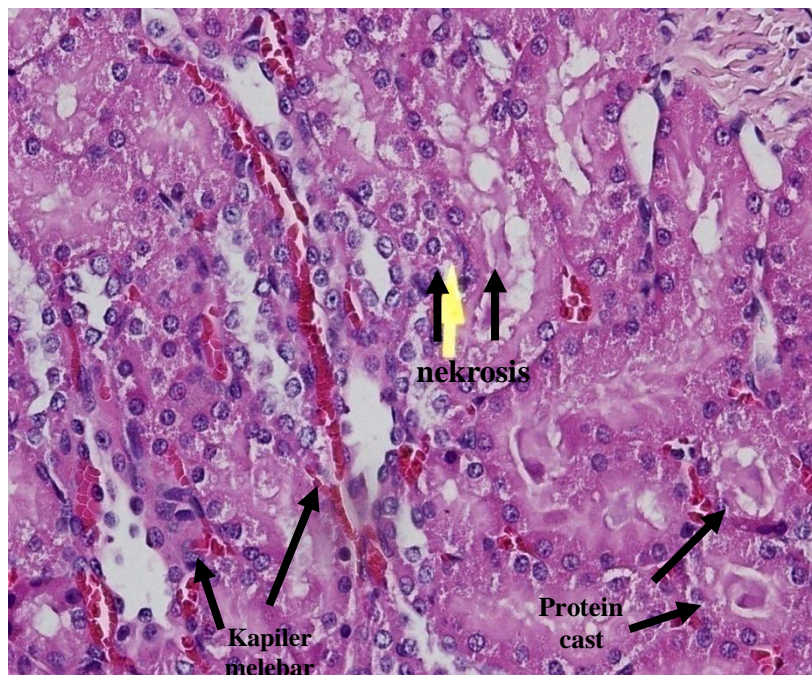
Hasil penelitian pengaruh pemberian ekstrak tempe terhadap gambaran histopatologi sel ginjal dapat dipaparkan sebagai berikut:

Tabel 1. Persentase rerata perubahan struktur histopatologi sel ginjal tikus putih jantan galur wistar sesudah perlakuan

| Pemeriksaan | Air suling | NaCMC | 160 mg/kgBB | 320 mg/kgBB | 640 mg/kgBB |
|------------------------|-------------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Tubuli hidrofik | 33.33 | 33.33 | 33.33 | 22.22 | 11.11 |
| Tubuli nekrosis | 33.33 | 33.33 | 33.33 | 22.2 | 5.56 |
| Kapiler melebar | 27.78 | 27.78 | 27.78 | 22.22 | 5.56 |
| Protein cast | 22.22 | 11.11 | 27.78 | 22.22 | 11.11 |
| Perlemakan | 5.56 | 22.22 | 5.56 | 5.56 | 5.56 |



(A)

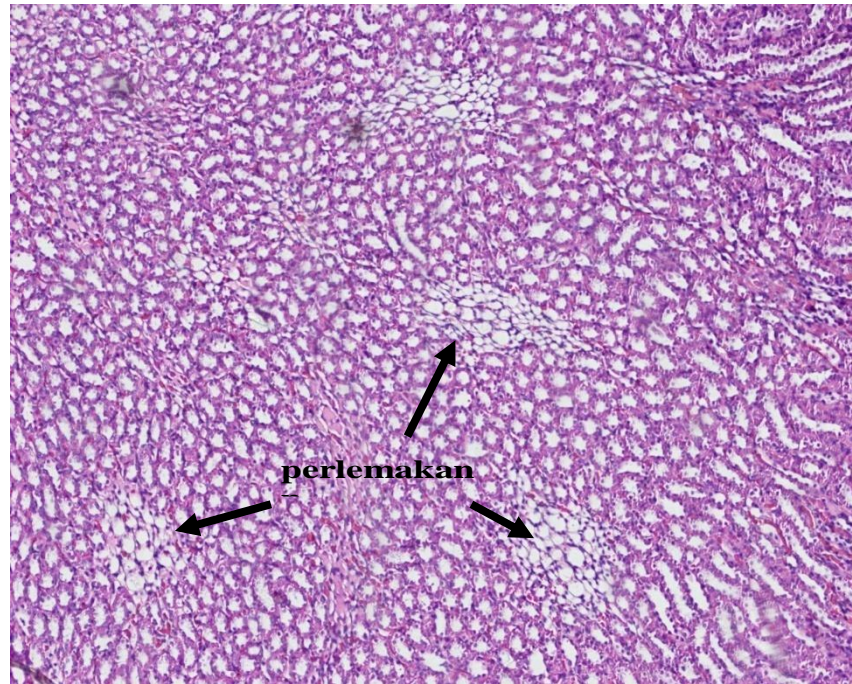


(B)

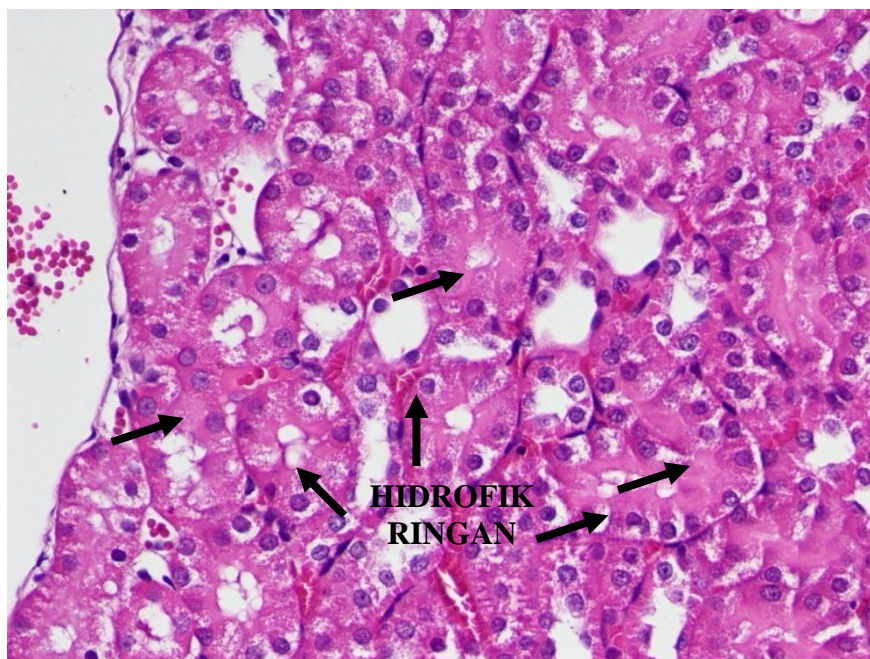
Gambar 2. Struktur histopatologi sel ginjal tikus normal dan setelah pemberian ekstrak tempe dengan pemberian parasetamol dosis toksik

Keterangan:

- A. Sel ginjal tikus putih jantan sebelum perlakuan terlihat normal (perbesaran 40X10)
- B. Setelah pemberian ekstrak tempe dosis 160mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB terlihat nekrosis pada tubuli proksimal, kapiler melebar dan protein cast (perbesaran 40x10)



(C)

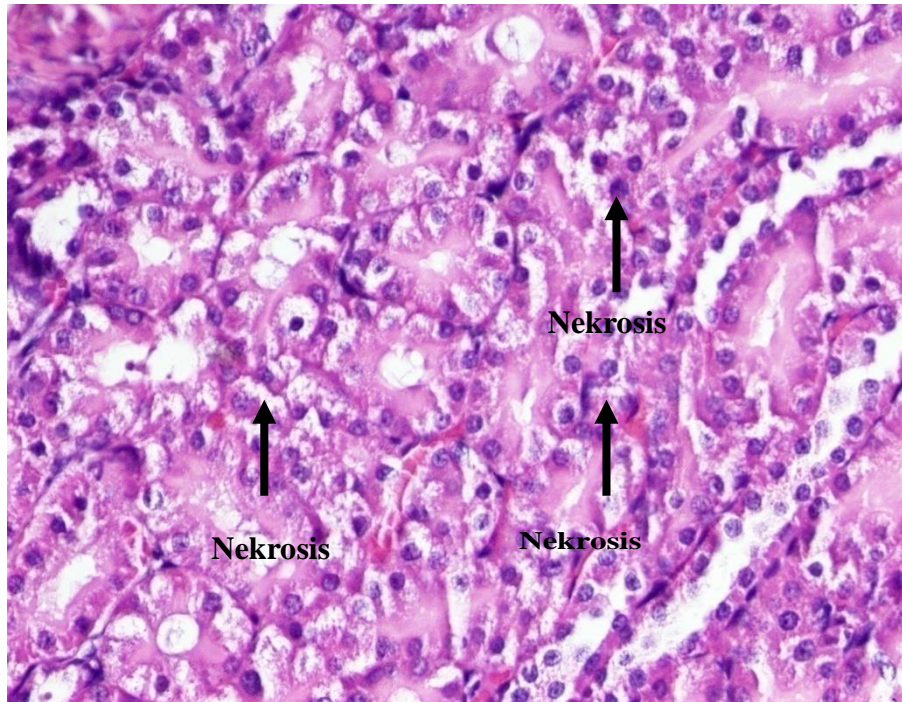


(D)

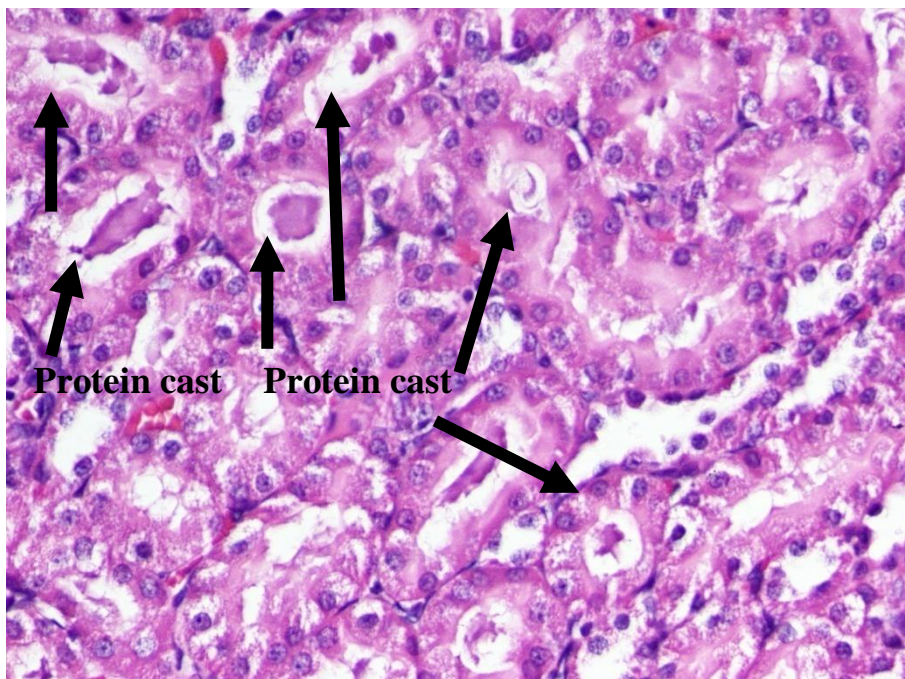
Gambar 3. Perubahan Struktur histopatologi sel ginjal tikus setelah pemberian ekstrak tempe dengan dosis 320 dan 640mg/kgBB pada pemberian parasetamol dosis toksik

Keterangan;

- C. Setelah pemberian ekstrak tempe dosis 320mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB terlihat adanya focus perlemakan (perbesaran 10x10)
- D. Setelah pemberian ekstrak tempe dosis 640mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB terlihat adanya Tubuli hidrofik ringan (perbesaran 40x10)



(E)



(F)

Gambar 4. Perubahan Struktur histopatologi sel ginjal tikus setelah pemberian air suling NaCMC dengan pemberian parasetamol dosis toksik

Keterangan:

- E. Setelah pemberian air suling dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB terlihat adanya nekrosis pada tubuli proksimal (perbesaran 40x10)
- F. Setelah pemberian NaCMC dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB terlihat adanya protein cast (pembesaran 40x10)

B. Pembahasa

Tempe yang digunakan pada penelitian ini di peroleh dari pasar cinde. Proses ekstraksi yang dilakukan pada penelitan ini secara maserasi karena pengerjaannya secara sederhana dan tidak memerlukan alat yang khusus, bisa digunakan pada sampel relatif banyak dan tidak memerlukan pemanasan. Meserasi sampel dilakukan didalam bejana gelap terlindung dari cahaya untuk menghindari pengaruh oksidasi (Dewi, 2013). 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 fenol dalam tempe lebih besar dibandingkan dengan pelarut air, dan juga menunjukkan bahwa metanol mempunyai kelebihan dalam melarutkan senyawa fenol didalam tempe yang sangat menentukan dalam aktivitas antioksidannya.

Setelah proses maserasi selesai, ekstrak metanol diuapkan dengan destilasi vakum, bertujuan untuk mengurangi tekanan udara pada permukaan sehingga akan menurunkan tekanan uap pelarut dan selanjutnya akan menurunkan titik didih pelarut tersebut, hingga didapatkan ekstrak kental. Pada penelitian ini dari 1 kg tempe diperoleh ekstrak yang kental sebanyak 31,05 gram.

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan dengan galur, umur dan berat badan yang relatif sama. Penggunaan hewan uji yang homogen ini adalah untuk meminimalkan variasi biologi, sehingga data yang diperoleh layak untuk dibandingkan. Sebelum digunakan dilakukan aklimatisasi terhadap hewan uji didalam ruang penelitian.aklimatisasi ini bertujuan untuk menyesuaikan hewan uji dengan kondisi dan lingkungan yang baru.

Perlakuan pada hewan uji adalah pemberian air suling pada kelompok kontrol dan pemberian ekstrak tempe pada tiga kelompok perlakuan dengan dosis

masing-masing adalah 160, 320 dan 640 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan sebagai kontrol kelompok perlakuan air suling dan NaCMC. Pada hari ke 12, 13 dan 14 di berikan parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB. Setelah pemberian perlakuan selama 14 hari dan pada hari ke 15, tikus dimatikan dengan cara anastesi dengan ether (Dewi, 2013), dan diambil Ginjalnya untuk dilakukan pemeriksaan Histopatologi.

Dari hasil pengamatan mikroskopik atau gambaran histopatologi pada ke lima jenis perlakuan, maka akan terlihat tubuli hidrofik dijumpai pada semua perlakuan, yaitu pada air suling, NaCMC dan ekstrak tempe dosis 160mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB, sedangkan pada ekstrak tempe dosis 320mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB terlihat kelainan tubuli hidrofik berkurang dan jelas berkurang pada dosis 640mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB. Sedangkan kelainan tubuli nekrosis yang diamati pada pemberian air suling, NaCMC dan ekstrak tempe dosis 160mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB memperlihatkan kerusakan nekrosis pada tubuli proksimal sama, sedangkan pada pemberian ekstrak tempe dosis 640mg/kgBB sangat jauh berbeda. Pada pelebaran kapiler akan terlihat nyata pada pemberian air suling, NaCMC dan ekstrak tempe dosis 160mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB. Pada dosis ekstrak tempe 640mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB pelebaran kapilernya sangat jauh berbeda. Sedangkan protein cast terlihat jelas perbedaannya pada dosis ekstrak tempe 160mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB. Sedangkan pada perlemakan terlihat jelas pada pemberian NaCMC. dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB. Perubahan histopstologi

pada sel epitel tubuli ginjal ini didukung oleh hasil pemeriksaan laboratorium yang memperlihatkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin (Dewi,2013).

Terjadinya perubahan hidrofik pada epitel tubuli ginjal merupakan konsekuensi utama dari jejas toksik dari *N-acetyl-para-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang menyebabkan penurunan sintesis ATP. Dimana fungsi ATP sebagai membran transport dan mempertahankan keseimbangan kadar kalsium, natrium dan kalium antara intra dan ekstra sel.

Akibat penurunan ATP salah satunya dapat menyebabkan kerusakan pada permeabilitas membran, sel tidak dapat mempertahankan homeostatis (keseimbangan) cairan dan ion natrium, kalsium dan kalium, sehingga terjadilah pembengkakan intra seluler yang disebut perubahan hidrofik.

Terjadinya nekrosis (kematian jaringan dalam sel hidup) pada epitel tubuli ginjal karena jejas kimia parasetamol secara tidak langsung yaitu metabolitnya (*N-acetyl-para-benzoquinoneimine* (NAPQI)) menyebabkan pembentukan radikal bebas, dapat juga metabolitnya tersebut berikatan langsung dengan protein membran sel epitel dan lipid, sehingga terjadi kerusakan epitel sel tubuli.

Pada ekstrak tempe 620mg/kgBB diduga isoflavon yang mengandung banyak antioksidan banyak mengikat radikal bebas yang ditimbulkan oleh *N-acetyl-para-benzoquinoneimine* (NAPQI), sehingga dapat mengurangi nekrosis sel epitel tubuli ginjal.

Pelebaran pembuluh darah pada pemberian air suling, NaCMC, ekstrak tempe dosis 160 dan 320mg/kgBB dengan pemberian parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB karena banyak nekrosis yang memicu reaksi radang akut dimana pada awal reaksi radang akut terjadi pelebaran pembuluh darah kapiler.

Terbentuknya protein cast, karena adanya epitel yang rusak akibat nekrosis, dan protein jaringan tersebut akan

mengumpul pada tubuli terutama tubuli distalis sebagai protein cast.

Pada proses metabolisme, selain diubah menjadi asetaminofen sulfat dan glukuronida, asetaminofen dan metabolitnya p-aminofenol juga akan diubah oleh menjadi metabolit antara yang reaktif yaitu N-acetyl-benzoquinoneimine (NAPQI). Pengubahan oleh enzim P450 berlangsung di ginjal seperti juga di hati meskipun enzim P450 di ginjal tidak sebanyak pada 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. NAPQI bebas yang tidak terkonjugasi ini dapat berikatan dengan komponen protein ginjal terutama pada tubulus proksimal. Ikatan kovalen ini mempengaruhi aktivitas biologis normal dan bersifat toksik terhadap ginjal, sehingga mencetuskan berbagai derajat kerusakan sel bahkan kematian, kerusakan ini diperparah dengan adanya tambahan NAPQI hasil metabolisme hati. Kerusakan ginjal menyebabkan berkurangnya kemampuan ginjal untuk menjalankan fungsinya secara normal (Wilson, 2005 dan Deim *et al*, 1989).

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

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

1. Ekstrak tempe terbukti bersifat protektif terhadap sel ginjal tikus putih jantan oleh parasetamol dosis toksik 900mg/kgBB dilihat dari

hasil gambaran histopatologi. Efek protektif dari ekstrak tempe yang terjadi mengikuti pola dependent manner.

2. Dosis toksik parasetamol menyebabkan kerusakan pada sel ginjal tikus dilihat dari gambaran histopatologi ginjal tikus, namun nampak perbaikan pada ekstrak tempe dosis 640mg/kgBB, dibandingkan dengan ekstrak tempe dosis 160 dan 320mg/kgBB serta air suling dan NaCMC. Pada ekstrak tempe dosis 640mg/kgBB nampak perbaikan tubuli hidrofik 3 kali lebih baik (11,11%), tubuli nekrosis 5 kali lebih baik (5,56%), kapiler melebar 5 kali lebih baik (5,56%), protein cast 2 kali lebih baik (11,11%) dan perlemakan tidak ada perubahan.

B. Saran

1. Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak tempe terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus dengan dosis yang lebih bervariasi atau lebih tinggi lagi dan waktu pemberian yang lebih lama untuk mengurangi kerusakan ginjal akibat parasetamol.
2. Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan ekstrak tempe yang berperan dalam melindungi sel ginjal dari kerusakan.
3. Tidak adanya perbaikan dan perubahan perlemakan pada ginjal perlu diteliti lebih lanjut.
4. Perlu dilakukan penelitian meluas efek tempe pada manusia yang mengkonsumsi parasetamol dosis toksik sebagai ekstrakulasi dari penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Btara Arbai AM. 2001. *Cholesterol Lowering Effect of Tempe*. Jakarta, American Soybean Association.
- Cotran R. S., Rennke H., Kumar V. 2007. Ginjal dan Sistem Penyalurnya. Dalam: Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L. editor. *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2*. Edisi VII. Jakarta: EGC, hal: 572, 594-7.
- Deim-Duthoy Karen, Leither Thomas, Matzke Gary R.1989. *Acute renal failure*. In: DiPiro Joseph T, Talbert Robert L, Hayes Peggy E, Yee Gary C, Posey Michael, editor. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. New York: Elsevier Science Publishing Co,p: 515-7
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Dewi Marlina, 2013, *Pengaruh Pemberian Ekstrak Tempe Terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus) dengan Pemberian Parasetamol Dosis Toksik*, Jurnal Kesehatan Politeknik Kesehatan Palembang, Volume I No.11 Juni 2013, hal; 116-124.
- Dian Ganda Pratama. 2008. *Efek Pemberian Ekstrak Tempe Terhadap Kolesterol Total dan Profil Lipoprotein Plasma Darah Tikus (Oryctologus cuniculus)*. IPB. Bogor
- Evan DB, Henderson RG. 1985. *Lecture notes on nephrology*. London:

- Blackwell Scientific Publication;
p. 202-4.
- Junqueira L.E., Carneiro J., Kelley R.O.
2005. *Basic Histology*. 11th
ed. Boston: Mc Graw-Hill, p : 373-
90.
- Katzung B. G. 2002. *Farmakologi: Dasar
dan Klinik Buku 2*. Edisi I. Jakarta:
Salemba Medika, hal: 484-6.
- Kedzierska K, Myslak M, Kwiatkowska E,
Bober J, Rozanski J et al. 2003.
*Acute renal failure after
paracetamol (acetaminophen)
poisoning report of two cases*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15058171>, diakses: 1 juni 2012
- Laurence, D.R., P.N. Bennet and M.J.
Brown. 1997. *Clinical
Pharmacology*, 8th Edition.
Churchill Livingstone, London.
- Lee, J., M. Renita, R.J. Fioritto, SK.
Martin, SJ. Schwartz, 2004.
*Isoflavone Characterization and
Antioxidant Activity of Ohio
Soybeans*. J. Agric. Food. Chem.
- Mayasari, 2007, *Pengaruh Pemberian
Asetaminofen Berbagai Dosis
Terhadap Kadar Ureum dan
Kreatinin Serum Tikus Wistar*,
Karya Tulis Ilmiah, Universitas
Diponegoro, Semarang.
- Neal M. J. 2006. *At a Glance Farmakologi
Medis*. Edisi V. Jakarta: Erlangga,
hal:70, 94-5.
- Rang, H.P., M.M. Dale, and J.M. Ritter.
2003. *Pharmacology*. (4th Edition).
Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Robbins, S.L, Kumar V, Conran, RS.
2004. *Buku Ajar Patologi*. Volume 2.
Edisi 7. ECG. Jakarta. hal : 595-7
- Suarsana I.N., N.W. Susari, T. Wresdiyati,
A. Suprayogi. 2006. *Penggunaan
Ekstrak Tempe terhadap Fungsi Hati
Tikus dalam Kondisi Stress*, Jurnal
Veteriner. Yogyakarta
- Sukandar E. 1997. *Nefrologi klinik*. Edisi 2.
Bandung: Penerbit ITB; hal. 472-3
- Suntoro, S.H. 1983. *Metode Pewarnaan
(Hystologi dan Histokimia)*,
Bahrataraya Karya Aksara, Jakarta,
hal: 395
- Taufiqqurohman M. A. 2008. *Pengantar
Metodologi Penelitian untuk Ilmu
Keseh.tan*. Safei I., Hastuti S.,
Saddhono K. (eds). Surakarta:
UNS Press, hal: 62-3, 101-2.
- Wang, H.J., dan P.A. Murphy. 1994.
*Isoflavone Content In Commercial
Soybean Foods*. J. Agric. Food
Chem. p: 42:1666-1673
- Wilmana P. F., Gunawan S. G. 2007.
*Analgesik-Antipiretik Analgesik
Anti-Inflamasi Nonsteroid dan
Obat Gangguan Sendi Lainnya*.
Dalam: *Farmakologi dan Terapi*.
Edisi V. Jakarta: Balai Penerbit
FKUI, hal: 237-9.
- Wilson L. M. 2005. *Gangguan Sistem
Ginjal*. Dalam: Anderson P. S.,
Wilson L. M. editor. *Patofisiologi
Konsep Klinis Proses-proses
Penyakit Volume 2*. Edisi VI.
Jakarta:EGC, hal: 873-4.
- Wulan Joe, 2011, *101 Keajaiban Khasiat
Kedelei*, Andi offset, Yogyakarta,
hal: 22 – 29