

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Parasetamol merupakan obat antipiretik dan analgetik yang telah lama digunakan di dunia. Parasetamol merupakan obat yang efektif, sederhana dan dianggap paling aman sebagai anti nyeri apabila digunakan dalam dosis terapi yang sesuai, sehingga banyak dijual bebas tanpa resep, oleh karena itu resiko terjadinya penyalahgunaan parasetamol di Indonesia menjadi lebih besar. Overdosis penggunaan obat yang merupakan derivat dari *para amino fenol* ini berpotensi menimbulkan kerusakan hepar dan ginjal. Kerusakan pada ginjal tersebut ditandai oleh nekrosis tubulus akut disertai meningkatnya kadar ureum dan kreatinin plasma. Target utama dari nekrosis tubular akut pada kasus keracunan suatu zat adalah tubulus proksimal ginjal (Bagus, 2008).

Kebiasaan menggunakan parasetamol, terutama bagi kaum wanita untuk menghilangkan nyeri pada saat haid, dinilai sangat membahayakan. Penelitian ini dilakukan terhadap 1.700 wanita yang diteliti selama lebih dari 11 tahun, yang mengalami penurunan fungsi filtrasi ginjal sebesar 30%. Dari penelitian terlihat bahwa wanita yang mengkonsumsi parasetamol sebanyak 1.500-9.000 butir selama hidupnya, beresiko untuk mengalami gangguan ginjal sebesar

64%. Sedangkan untuk mereka yang mengkonsumsi lebih dari 9.000 tablet, resiko ini meningkat hingga dua kali lipat (Anonim, 2012).

Indonesia merupakan negara produsen tempe terbesar didunia dan menjadi pasar kedelai terbesar di Asia. Sebanyak 50% dari konsumsi kedelai Indonesia dilakukan dalam bentuk tempe, 40% tahu, dan 10% dalam bentuk produk lain (seperti tauco, kecap, dan lain- lain). Konsumsi tempe rata- rata per orang per tahun di Indonesia saat ini diduga sekitar 6,45 kg. Menurut Prof. DR. Ir. Made Astawan, MS. Dosen Jurusan Teknologi Pangan dan Gizi, IPB, 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 (Astuti, 1999).

Radikal bebas adalah suatu atom atau molekul yang tidak stabil dan sangat reaktif karena memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Untuk mencapai kestabilan atom atau molekul, radikal bebas akan bereaksi dengan molekul disekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron. Reaksi ini akan berlangsung terus menerus dalam tubuh dan apabila tidak dihentikan akan menimbulkan berbagai penyakit. Efek radikal bebas dalam tubuh akan dinetralsir oleh antioksidan yang dibentuk oleh tubuh sendiri dan suplemen dari luar melalui makanan, minuman atau obat-obatan, seperti karotenoid, vitamin C, E, dan lain-lain (Qomariyatus *et al.*, 2008).

Ginjal merupakan organ tubuh yang sangat vital dalam pengeluaran sisa metabolisme. Dalam ginjal tersebut sisa metabolisme akan disaring oleh membran yang berpori sekitar 0,07 mm sehingga hanya bahan yang lebih kecil dari 0,07 saja yang dapat lolos. Sementara bahan yang lebih besar tidak akan lolos melewati membran karena mengakibatkan kerusakan ginjal. Jika proses ekskresi ini terganggu maka sampah metabolisme tersebut akan terakumulasi dan menyebabkan toksik bagi tubuh (Katzung, 2002).

Zat-zat tersebut maupun metaboliknya dikeluarkan oleh tubuh melalui proses ekskresi. Ginjal merupakan organ ekskresi utama dari tubuh, sehingga seringkali mengalami kerusakan akibat paparan berbagai macam bahan toksik dan penggunaan obat-obatan kimia maupun herbal dalam dosis yang berlebihan (Sarjadi, 2003). Hal ini sesuai dengan hasil studi Mitchell dkk, pada tikus Fischer bahwa kerusakan ginjal terjadi akibat akumulasi metabolit nefrotoksik parasetamol yang terbentuk pada tubulus proksimal ginjal (Bagus, 2008).

Penelitian tentang tempe di Indonesia masih sangat sedikit dilakukan terutama sebagai antioksidan dalam mekanisme renoprotektor. Hal inilah yang memicu penulis untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak tempe terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dapat dirumuskan masalah, yaitu:

1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak tempe terhadap kerusakan sel ginjal tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol?
2. Apakah ada pengaruh peningkatan dosis ekstrak tempe dalam meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan sel ginjal tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak tempe terhadap kerusakan sel ginjal tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol.

2. Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh peningkatan dosis pemberian ekstrak tempe dapat meningkatkan efek *renoprotektif* terhadap kerusakan histopatologi ginjal tikus putih jantan akibat induksi parasetamol.

D. Manfaat Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak tempe terhadap kerusakan ginjal tikus putih jantan yang diinduksi dengan parasetamol agar dapat diaplikasikan ke manusia.
2. Memberikan gambaran kepada para peneliti lainnya dalam melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian ekstrak tempe terhadap kerusakan ginjal tikus putih jantan yang diinduksi dengan parasetamol.

3. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat dipublikasikan sehingga memberikan sumbangan informasi bagi perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

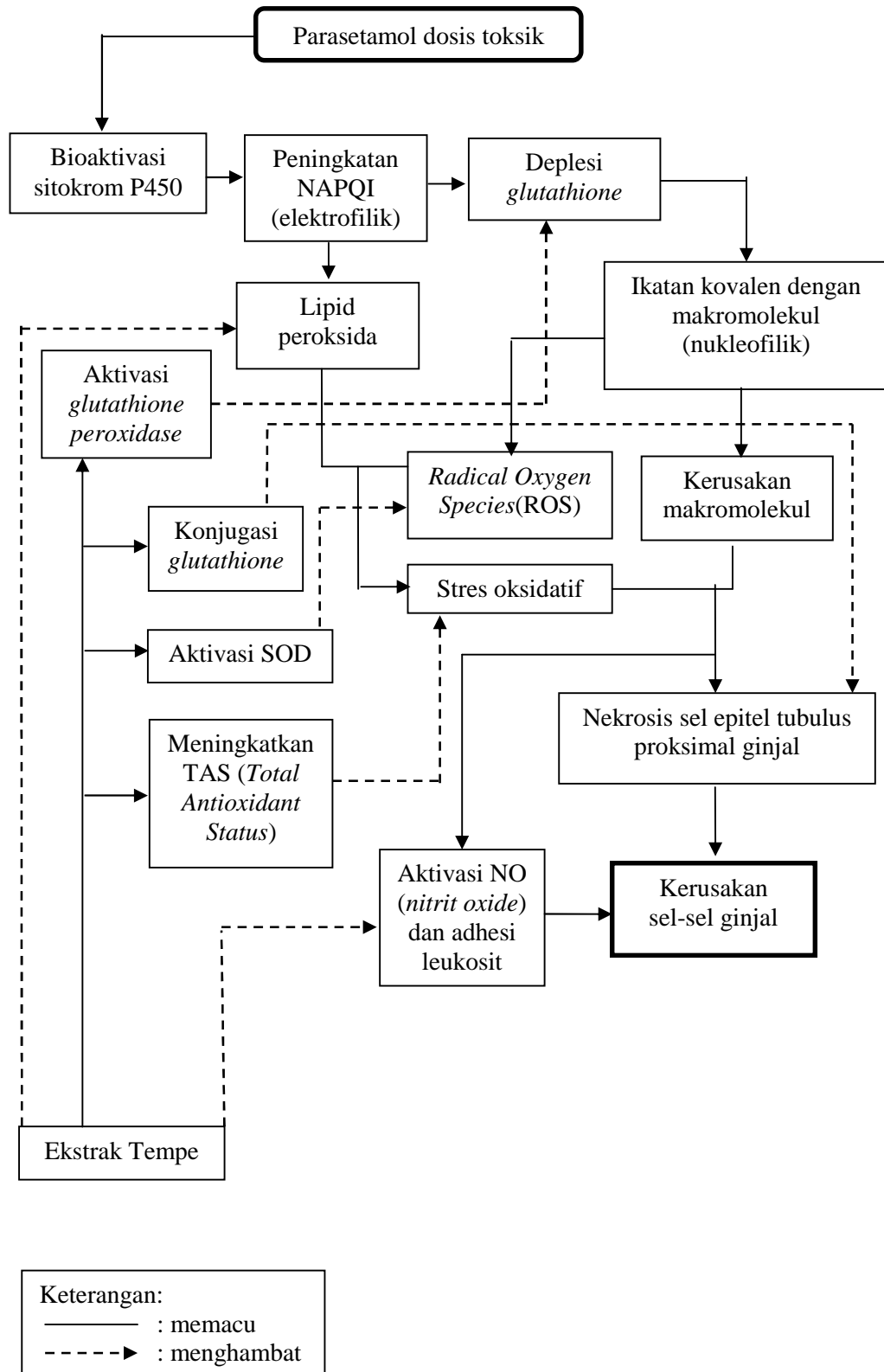
E. Kerangka Teori

Ketika asupan parasetamol jauh melebihi dosis terapi dan sebagian kecil akan beralih ke jalur sitokrom P450. Metabolisme melalui sitokrom P450 membuat parasetamol mengalami N-hidroksilasi membentuk senyawa antara, *N-acetyl-para-benzoquinoneimine* (NAPQI), yang sangat elektrofilik dan reaktif. Pada keadaan normal, senyawa antara ini dieliminasi melalui konjugasi dengan *glutathione* (GSH) yang berikatan dengan gugus sulfhidril dan kemudian metabolisme lebih lanjut menjadi suatu asam merkapturat yang selanjutnya diekskresi kedalam urin. Ketika terjadi overdosis, kadar GSH dalam sel hati menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel-sel hati terhadap cedera oleh oksidan dan juga memungkinkan NAPQI berikatan secara kovalen pada makromolekul sel, yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim (Goodman and Gilman, 2008). Ikatan kovalen dengan makromolekul sel terutama pada gugus tiol protein sel dan kerusakan oksidatif juga merupakan patogenesis utama terjadinya nefropati analgesik (Cotran *et al.*, 2007; Neal, 2006). Rangkaian metabolisme minor parasetamol ini dapat menyebabkan efek merugikan. Pengurangan GSH secara tidak langsung dapat menimbulkan terjadinya stres oksidatif akibat penurunan proteksi antioksidan endogen (antioksidan enzimatik), yang juga dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid (Maser *et al.*, 2002). Peroksidasi

lipid merupakan suatu proses autokatalisis yang mengakibatkan kematian sel. Selain itu, reaksi pembentukan NAPQI akibat detoksifikasi oleh sitokrom P450 memacu terbentuknya radikal bebas superoksida (O_2^-) yang dinetralkan oleh superoksida dismutase (SOD) menjadi H_2O_2 , suatu *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang tidak begitu berbahaya (Ojo *et al.*, 2006). Namun, melalui reaksi Haber-Weiss dan Fenton, adanya logam transisi seperti Cu dan Fe akan membentuk radikal hidroksil yang sangat berbahaya yang akan menghancurkan struktur sel (Winarsi, 2007).

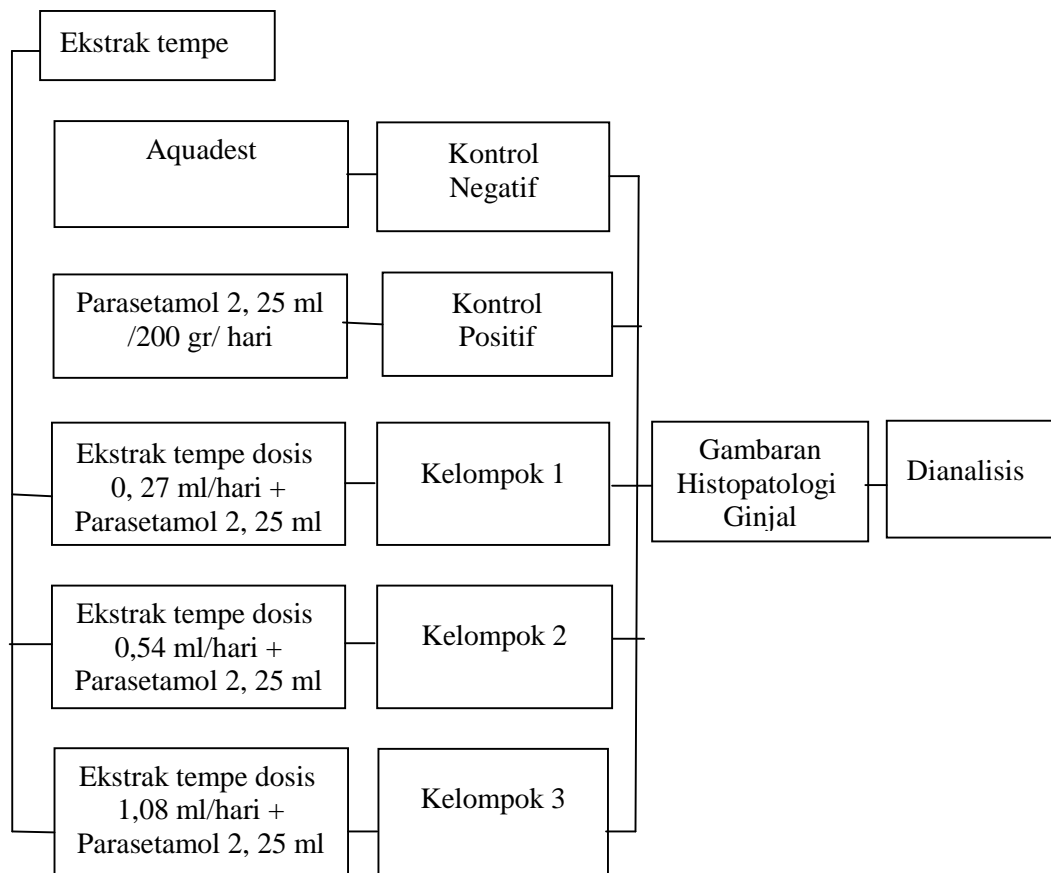
Vitamin E dapat menghambat peroksidasi lipid oleh radikal bebas yang dibentuk dari persenyawaan NAPQI melalui mekanisme penangkapan radikal bebas dan *metal chelation* (Priya and Vasudha, 2009). Selain itu, vitamin E dapat mempertahankan integritas membran sel dengan menghambat aktivitas NO (*nitric oxide*) endotel dan menghambat adhesi leukosit pada sel yang mengalami kerusakan. Inhibisi aktivitas NO juga diperankan vitamin C, selain vitamin C juga merupakan penyetabil keberadaan vitamin E (Sukandar, 2006). Aktivitas antioksidan mineral berpengaruh sebagai kofaktor enzim antioksidan endogen. Baik Fe, Cu, dan Zn merupakan kofaktor aktivasi SOD yang dapat menghambat ROS, hasil persenyawaan NAPQI (Winarsi, 2007).

Adanya efek tempe sebagai antioksidan yang dapat memberikan efek proteksi terhadap ginjal akibat zat-zat toksik seperti parasetamol maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut :



Gambar 1. Kerangka teori pengaruh pemberian ekstrak tempe pada tikus

F. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

F. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan sebelumnya, maka hipotesis dalam penelitian ini adalah :

1. Pemberian ekstrak tempe dapat mencegah kerusakan ginjal tikus putih yang diinduksi parasetamol.
2. Peningkatan dosis ekstrak tempe dapat meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan ginjal tikus putih yang diinduksi parasetamol.