

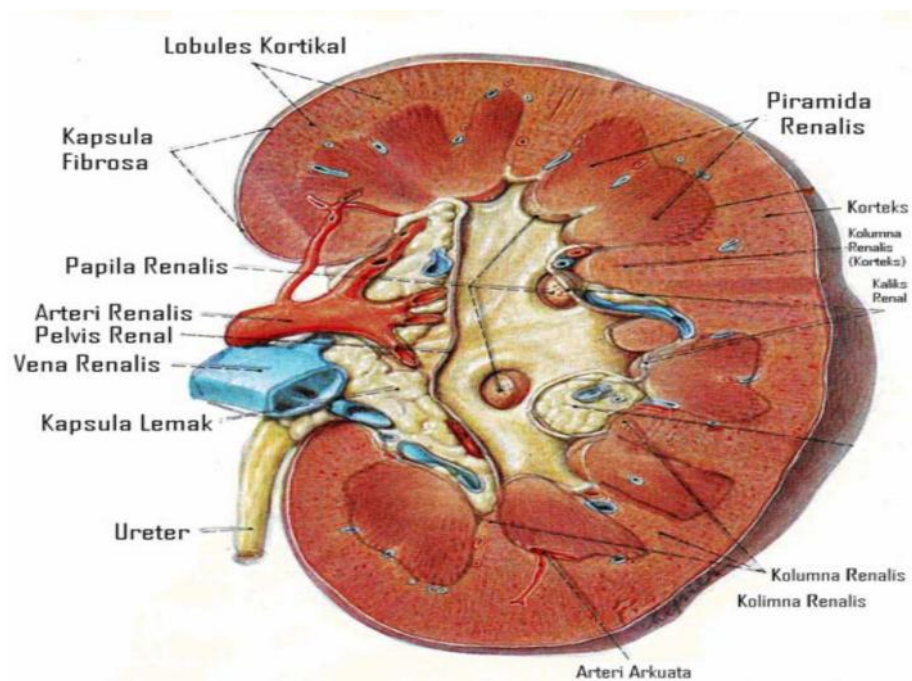
II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Ginjal

1. Anatomi ginjal

Ginjal adalah sepasang organ saluran kemih yang terletak di rongga retroperitoneal bagian atas. Bentuknya menyerupai kacang dengan sisi cekungnya menghadap ke medial. Pada sisi ini terdapat hilus ginjal yaitu tempat struktur-struktur pembuluh darah, sistem limfatik, sistem saraf dan ureter menuju dan meninggalkan ginjal. Di sebelah posterior, ginjal dilindungi oleh otot-otot punggung yang tebal serta tulang rusuk ke XI dan XII sedangkan di sebelah anterior dilindungi oleh organ-organ intraperitoneal (Purnomo, 2009).

Ginjal mendapat aliran darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, sedangkan darah vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke dalam vena kava inferior. Sistem arteri ginjal adalah *end arteries* yaitu arteri yang tidak mempunyai anastomosis dengan cabang-cabang dari arteri lain, sehingga jika terdapat kerusakan pada salah satu cabang arteri ini, berakibat timbulnya iskemia/nekrosis pada daerah yang dilayaninya (Purnomo, 2009).



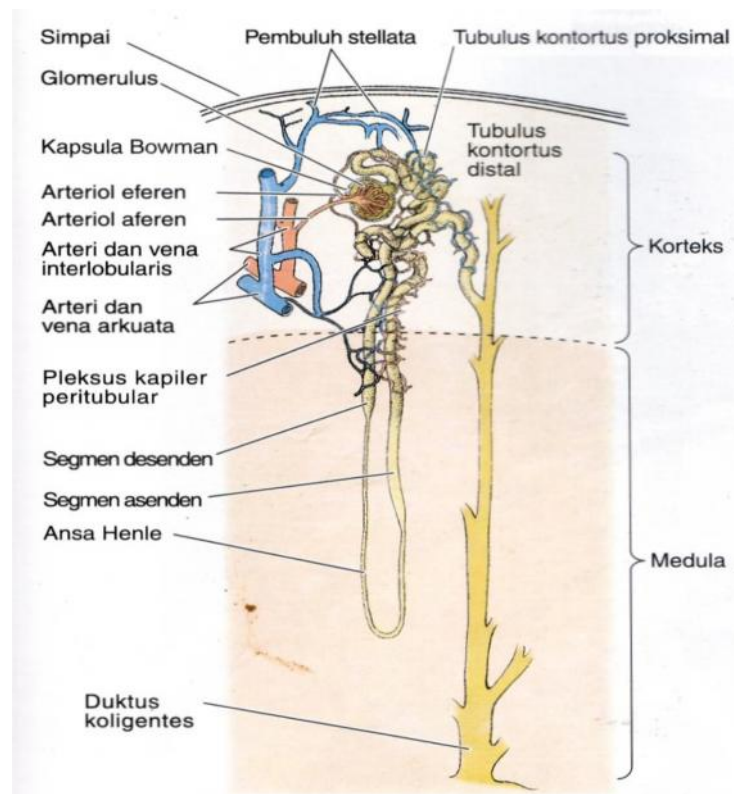
Gambar 3. Anatomi Ginjal (Snell, 2006).

2. Histologi Ginjal

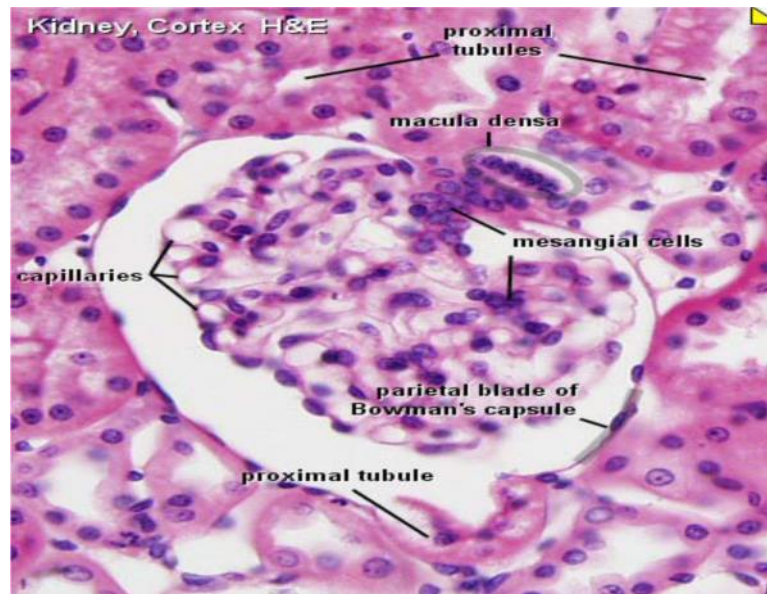
Secara anatomis ginjal terbagi menjadi 2 bagian yaitu korteks dan medulla ginjal. Di dalam korteks terdapat berjuta-juta nefron, dimana setiap ginjal terdiri atas 1-4 juta nefron sedangkan di dalam medulla banyak terdapat duktuli ginjal. Nefron adalah unit fungsional terkecil dari ginjal yang terdiri atas, tubulus kontortus proksimalis, korpuskulus renal, tubulus kontortus distalis, segmen tipis dan tebal ansa Henle, dan tubulus kolegens. Darah yang membawa sisa-sisa hasil metabolisme tubuh difiltrasi di dalam glomerulus kemudian di tubulus ginjal, beberapa zat yang masih diperlukan tubuh mengalami reabsorpsi dan zat-zat hasil sisa metabolisme mengalami sekresi bersama air membentuk urine. Setiap hari tidak kurang 180 liter cairan tubuh difiltrasi di glomerulus dan menghasilkan urine 1-2 liter. Urin yang terbentuk di dalam nefron disalurkan melalui piramida ke sistem

pelvikalises ginjal untuk kemudian disalurkan ke dalam ureter (Purnomo, 2009).

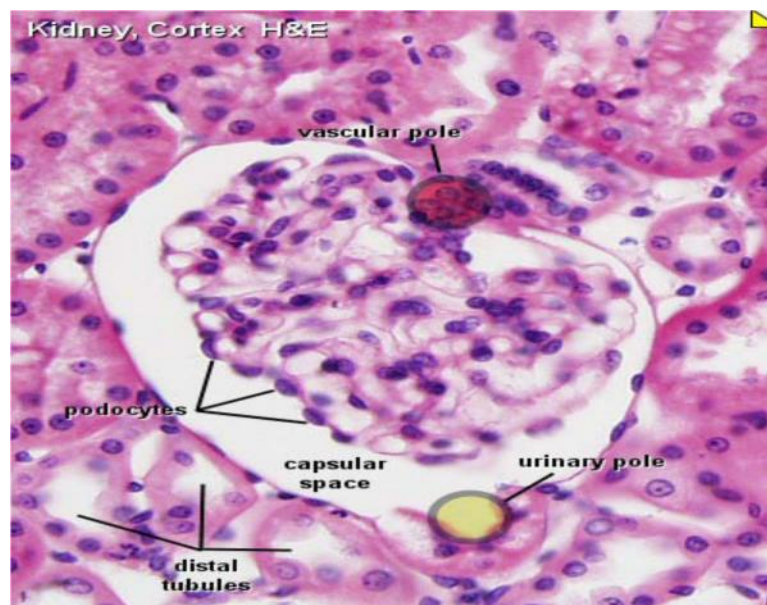
Setiap ginjal tersusun atas \pm 100 juta nefron yang merupakan unit fungsional ginjal terletak pada kortek ginjal yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama yaitu, pembentukan urin dan memelihara kekonstanan komposisi cairan ekstraseluler tubuh (Soewolo, 2000). Nefron terdiri dari kapsula bowman yang mengelilingi rumbai kapiler glomerulus, tubulus kontraktus proksimal, segmen tipis dan tebal ansa (lengkung) henle dan tubulus kontraktus distal. Nefron dan tubulus koligens (saluran pengumpul) merupakan tubulus uriniferus yang merupakan satuan fungsional ginjal, menampung urin yang dihasilkan oleh nefron dan menghantarkannya ke pelvis renal (Marieb, 2005).



Gambar 4. Gambaran skematik nefron ginjal (Junqueira, 2007).



Gambar 5. Gambaran histologi korpuskel ginjal (Junqueira, 2007).



Gambar 6. Gambaran histologi korpuskel ginjal (Junqueira, 2007).

a. Glomerulus

Glomerulus merupakan anyaman pembuluh darah kapiler, yang merupakan cabang dari arteriol aferen. Setelah memasuki badan ginjal (korpus ginjal) korpuskula renalis, arteriol aferen biasanya bercabang

menjadi 2-5 cabang utama yang masing-masing bercabang lagi menjadi jala jala kapiler. Tekanan hidrostatis darah arteri yang terdapat dalam kapiler-kapiler ini. glomerulus diatur oleh arteriol eferen (Eroschenko, 2003).

Glomerulus dalam keadaan normal secara keseluruhan tertutup oleh kapsula bowman yang berbentuk mangkok, kapiler glomerulus dilapisi oleh sel-sel endotel, berlubang pori-pori dengan diameter kurang lebih 100 nm dan terletak pada membran basalis. Di bagian luar membran basalis adalah epitel viseral (podosit) (Robbins and Kumar, 2002).

b. Kapsula Bowman

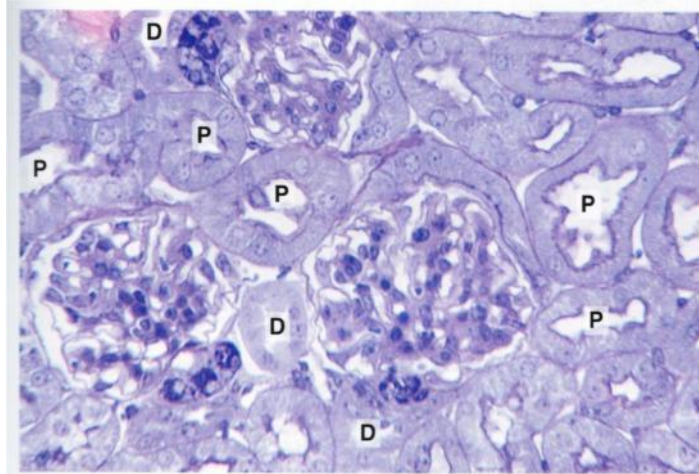
Berkas kapiler glomerulus dikelilingi oleh kapsula Bowman. Kapsula bowman merupakan epitel ber dinding ganda. Lapisan luar kapsula bowman terdiri atas epitel selapis gepeng, dan lapisan dalam tersusun atas sel-sel khusus yang disebut podosit (sel kaki) yang letaknya meliputi kapiler glomerulus. Antara kedua lapisan tersebut terbentuk rongga kapsul bowman. Sel-sel podosit, membran basalis dan sel-sel endotel kapiler membentuk lapisan membran filtrasi yang berlubang-lubang yang memisahkan darah yang terdapat dalam kapiler dengan ruang kapsuler. Sel-sel endotel kapiler glomerulus mempunyai pori-pori sel lebih besar dan lebih banyak daripada kapiler-kapiler pada organ lain. Hasil filtrasi cairan darah pada glomerulus atau disebut cairan ultrafiltrat selanjutnya ditampung pada rongga kapsul (Eroschenko, 2003).

c. Korpuskulum renal

Korpuskulum renal adalah segmen awal setiap nefron. Di sini, darah disaring melalui kapiler-kapiler glomerulus dan filtratnya ditampung di dalam rongga kapsular yang terletak di antara lapisan parietal dan viseral kapsul bowman. Setiap korpuskulum renal mempunyai kutub vaskular yang merupakan tempat keluar masuknya pembuluh darah dari glomerulus (Eroschenko, 2003).

d. Tubulus Kontortus Proksimal (TKP)

Tubulus kontortus proksimal merupakan saluran panjang yang berkelok-kelok mulai pada korpuskulum renalis kemudian menurun ke dalam medulla dan menjadi lengkung Henle (*loop of Henle*). Tubulus kontortus proksimal (TKP) biasa ditemukan pada potongan melintang korteks. TKP dibatasi oleh epitel kubus selapis dengan apeks sel menghadap lumen tubulus memiliki banyak mikrovili membentuk brush border (Eroschenko, 2003). Tubulus kontraktus proksimal sebagai bagian nefron yang paling panjang dan paling lebar membentuk isi kortek, di dalamnya filtrat glomerulus mulai berubah menjadi kemih oleh absorpsi beberapa zat dan penambahan sekresi zat-zat lain. Salah satu fungsi utama dari tubulus kontraktus proksimal adalah menyekresi kreatinin, albumin, protein, karbohidrat dan substansi asing bagi organisme seperti penisilin. Hal tersebut merupakan proses aktif yang disebut sekresi tubulus (Junqueira *et al.*, 2007). Jumari (2007) menambahkan bagian tubulus ginjal berfungsi memproses hasil filtrasi dari glomerulus untuk direabsorpsi atau dibuang dalam bentuk urin.



Gambar 7. Irisan Melintang KorteK ginjal P (tubulus proksimal); D (tubulus distal) (Junquera, 2007).

Sel epitel tubulus-tubulus ginjal terutama tubulus proksimal, sangat peka terhadap suatu iskemia, maka jaringan ini akan mengalami kerusakan. Salah satu gangguan pada ginjal akibat produksi radikal bebas yang berlebih salah satunya adalah *Acute Tubular Necrosis* (ANT) yang menyerang tubulus ginjal yang disebabkan oleh ketika sel tubular mendapatkan pengaruh dari racun obat atau molekul (*nephrotoxic* ATN) (Hanifah, 2008). Salah satu faktor yang mempengaruhi perubahan struktur dan fungsi sel pada ginjal adalah adanya radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu produk reaksi kimia dalam tubuh yang mempunyai reaktifitas tinggi sehingga menimbulkan perubahan kimiawi dan merusak komponen sel hidup seperti protein, lipid, karbohidrat dan asam nukleat (Rahmawati, 2003).

Kerusakan ginjal yang berupa nekrosis tubulus disebabkan oleh sejumlah racun organik. Hal ini terjadi karena pada sel epitel tubulus terjadi kontak langsung dengan bahan yang direabsorpsi, sehingga sel epitel

tubulus ginjal dapat mengalami kerusakan berupa degenerasi melelem ataupun nekrosis pada inti sel ginjal (Robbins and Kumar, 2002). Menurut Price & Wilson (2005), kematian sel yang disebabkan oleh nekrosis tubulus dapat ditandai dengan menyusutnya inti sel atau ketidakaktifan inti sel tubulus. Sel epitel tubulus proksimal sangat peka terhadap anoksia dan rentan terhadap toksik. Banyak faktor yang memudahkan tubulus mengalami toksik, seperti permukaan bermuatan listrik yang luas untuk reabsorpsi tubulus, sistem transport aktif untuk ion dan asam organik, kemampuan melakukan pemekatan secara efektif, selain itu kadar sitokrom P450 yang tinggi untuk mendetoksifikasi atau mengaktifkan toksikan (Cotran *et al.*, 2003).

e. Loop of Henle

Lengkung Henle (LH) merupakan saluran panjang berbentuk seperti huruf U dapat dibedakan menjadi segmen tipis dan segmen tebal. Lengkung henle memiliki lubang lebih lebar daripada tubulus kontortus distal karena dinding LH terdiri dari sel-sel gepeng dengan inti menonjol ke dalam lumen. Bagian tipis lengkung Henle merupakan kelanjutan dari tubulus kontortus proksimal, sebagian besar berjalan turun (*descenden*) dan bagian tebal berjalan ke atas (*ascenden*). Bagian tipis menyerupai kapiler darah sehingga sukar dibedakan (Eroschenko, 2003).

Lengkung Henle tebal strukturnya sama dengan tubulus kontortus distal. Bagian *descenden* lengkung henle bersifat permeabel terhadap air dan ion-ion, sehingga memungkinkan pergerakan bebas air, Na⁺ dan Cl⁻.

Sedangkan bagian *ascenden* tidak permeabel terhadap air dan sangat aktif mentranspor klorida ke cairan interstitial. Bertanggung jawab langsung pada hipertonisitas cairan interstitial daerah medula sebagai akibat kehilangan natrium dan klorida. Oleh karena itu, cairan dalam tubulus yang mencapai tubulus kontortus distal adalah hipotonik. Fungsi lengkung henle adalah mengatur tingkat osmotik darah dan hipertonic (Eroschenko, 2003).

f. Tubulus Kontortus Distal (TKD)

Tubulus kontraktus distal seperti halnya tubulus kontraktus proksimal tempatnya terdapat di kortek perbedaannya didasarkan atas ciri-ciri tertentu yaitu pada sel tubulus kontraktus proksimal lebih besar dari pada sel tubulus distal, sel tubulus kontraktus proksimal memiliki brush border, yang tidak terdapat pada tubulus distal. Lumen tubulus distal lebih besar, dan karena sel-sel tubulus distal lebih gepeng dan lebih kecil dari yang ada di tubulus proksimal, maka tampak lebih banyak sel dan inti pada dinding tubulus distal (Junquera *et al.*, 2007). Tubulus kontortus distal lebih pendek dan tidak begitu berkelok dibandingkan dengan tubulus kontortus proksimal. Sel-sel tubulus kontortus distal secara aktif mereabsorpsi ion-ion Na dari filtrat glomerular dan dimasukkan ke dalam interstitium. Aktivitas reabsorpsi ini berlangsung bersamaan dengan ekskresi ion H⁺ atau K⁺ ke dalam filtrat atau urin tubular (Junquera *et al.*, 2007).

Reabsorpsi Na di tubuli di atur oleh hormon aldosteron yang di sekresi korteks adrenal. Sebagai respon terhadap hormon ini, sel-sel tubulus kontortus distal secara aktif mengabsorpsi Na dari filtrat. Fungsi tubulus distal merupakan fungsi vital untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa yang sesuai pada cairan tubuh (Eroschenko, 2003).

g. Aparatus jukstaglomerulus

Di dekat korpuskulum renal dan tubulus kontortus distal terdapat sekelompok sel khusus yang disebut aparatus jukstaglomerular. Aparatus ini terdiri atas sel-sel jukstaglomerular dan makula densa. Sel-sel jukstaglomerular adalah sekelompok sel otot polos yang telah dimodifikasi, terletak di dinding arteriol aferen sebelum memasuki kapsul glomerular membentuk glomerulus (Eroschenko, 2003). Sel jukstaglomerulus berhubungan erat dengan makula dense, yaitu suatu bagian khusus tubulus kontraktus distal yang terdapat diantara arteriol aferen dan eferen, memiliki sel-sel tunika otot polos, inti berbentuk bulat dan sitoplasma mengandung granula. Sel jukstaglomerulus berfungsi menghasilkan enzim renin. Dalam darah renin mempengaruhi angiotensinogen, suatu protein plasma, untuk menghasilkan angiotensin (Junquera *et al.*, 2007).

h. Tubulus koligens (*tubulus collectivus*)

Urin berjalan dari tubulus kontortus distal ke tubulus koligens yang apabila bersatu membentuk saluran lurus yang lebih besar yang disebut

duktus papilaris Bellini. Tubulus koligens merupakan unsur utama medulla berjalan lurus. Tubulus koligens yang lebih kecil dibatasi oleh epitel kubus, sedangkan garis tengah duktus koligens terdiri atas sel-sel berwarna muda. Tubulus yang besar dengan tubulus koligens yang lebih kecil yang berasal masing-masing *medullary ray* ternyata saling mengadakan hubungan tegak lurus mulai pada tubulus distal tetapi yang penting pada tubulus koligens adalah mekanisme yang tergantung pada hormon antidiuretik (ADH) untuk pemekatan atau pengenceran terakhir urin. Dinding tubulus distal dan tubulus koligens sangat mudah ditembus air bila terdapat ADH atau pengenceran terakhir urin (Eroschenko, 2003).

3. Fungsi Ginjal

Fungsi ginjal secara keseluruhan di bagi dalam dua golongan yaitu :

a. Fungsi ekskresi

- Mengekskresi sisa metabolisme protein, yaitu ureum, kalium, fosfat, sulfat anorganik, dan asam urat.
- Mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit.
- Menjaga keseimbangan asam dan basa.

b. Fungsi Endokrin

- Berperan dalam *eritropoesis*. Menghasilkan *eritropoetin* yang berperan dalam pembentukan sel darah merah.
- Menghasilkan renin yang berperan penting dalam pengaturan tekanan darah.

- Merubah vitamin D menjadi metabolit yang aktif yang membantu penyerapan kalsium.
- Memproduksi hormon prostaglandin, yang mempengaruhi pengaturan garam dan air serta mempengaruhi tekanan vaskuler.

B. Parasetamol

1. Definisi

Parasetamol (asetaminofen) merupakan metabolit aktif dari fenasetin yang mempunyai efek analgesik dan antipiretik (Goodman and Gilman, 2008). Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen (Katzung, 2002). Obat ini tidak mempunyai efek antiinflamasi yang bermakna, tetapi banyak digunakan sebagai analgesik ringan jika nyeri tidak memiliki komponen inflamasi. Hal ini karena selain merupakan penghambat prostaglandin yang lemah, parasetamol juga merupakan inhibitor siklooksigenase yang lemah dengan adanya H₂O₂ (hidrogen peroksida) konsentrasi tinggi yang dihasilkan neutrofil dan monosit pada lesi radang (Goodman and Gilman, 2008; Neal, 2006).

Parasetamol di Indonesia lebih dikenal dibandingkan dengan nama asetaminofen, dan tersedia sebagai obat bebas (Wilmana and Gunawan, 2007). Obat ini pertama kali digunakan dalam kedokteran oleh von Mering pada 1893, namun baru sejak 1949 obat ini populer setelah diketahui merupakan metabolit aktif utama dari asetanilid dan fenasetin. Sifat farmakologis yang ditoleransi dengan baik, sedikit efek samping, dan dapat diperoleh tanpa resep membuat obat ini dikenal sebagai analgesik yang

umum di rumah tangga (Goodman and Gilman, 2008; Wishart dan Knox, 2006).

Pemberian parasetamol secara oral dengan penyerapan yang cepat dan hampir sempurna di saluran pencernaan. Penyerapan dihubungkan dengan tingkat pengosongan lambung, dan konsentrasi dalam plasma mencapai puncak dalam 30 sampai 60 menit (Katzung, 2002). Waktu paruh dalam plasma 1 sampai 3 jam setelah dosis terapeutik dengan 25% parasetamol terikat protein plasma dan sebagian dimetabolisme enzim mikrosom hati (Wilmana and Gunawan, 2007). Hati merupakan tempat metabolisme utama parasetamol. Di dalam hati, 60% dikonjugasikan dengan asam glukuronat, 35% asam sulfat, dan 3% sistein; yang akhirnya menghasilkan konjugat yang larut dalam air serta diekskresi bersama urin. Jalur konjugasi pertama (terutama glukuronidasi dan sulfasi) tidak dapat digunakan lagi ketika asupan parasetamol jauh melebihi dosis terapi dan sebagian kecil akan beralih ke jalur sitokrom P450 (CYP2E1) (Defendi and Tucker, 2009; Goodman and Gilman, 2008).

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 dimetabolisme lebih lanjut menjadi suatu asam merkapturat yang selanjutnya diekskresi ke dalam 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 enzimatis), yang juga dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid (Maser *et al.*, 2002). Peroksidasi lipid merupakan suatu proses autokatalisis yang mengakibatkan kematian sel. Produk akhir peroksidasi lipid di dalam tubuh adalah malondialdehid (MDA) yang dapat menyebabkan kematian sel akibat proses oksidasi berlebihan dalam membran sel (Mayes, 2008; Winarsi, 2007). Selain itu, reaksi pembentukan NAPQI akibat detoksifikasi oleh sitokrom P450 memacu terbentuknya radikal bebas superoksida (O_2^-) yang dinetralisir 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).

Indikasi pemberian parasetamol adalah sebagai analgesik dan antipiretik. Nyeri akut dan demam dapat diatasi dengan 325-500 mg empat kali sehari dan secara proporsional dikurangi untuk anak-anak (Katzung, 2002). Parasetamol juga merupakan analgesik paling sesuai untuk pasca operasi terutama pada pasien usia lanjut karena efek minimal penghambatan prostaglandin (Koppert *et al.*, 2006). Parasetamol merupakan salah satu obat yang paling sering menyebabkan kematian akibat keracunan (*self poisoning*) (Neal, 2006).

Toksisitas parasetamol terjadi pada penggunaan dosis tunggal 10 sampai 15 gr (150 sampai 250 mg/kg BB); dosis 20 sampai 25 gr atau lebih kemungkinan menyebabkan kematian (Goodman and Gilman, 2008; Wilmana and Gunawan, 2007). Sedangkan dosis toksik untuk mencit atau LD50 mencit adalah 6,76 mg/20 gr BB mencit (Wishart and Knox, 2006). Akibat dosis toksik yang paling serius adalah nekrosis hati, walaupun nekrosis tubuli renalis dan koma hipoglikemik juga dapat terjadi. Sekitar 10% pasien yang mengalami keracunan yang tidak mendapatkan penanganan khusus mengalami kerusakan hati yang parah; sebanyak 10-20% di antaranya akhirnya meninggal karena kegagalan fungsi hati. Gagal ginjal akut juga terjadi pada beberapa pasien (Goodman and Gilman, 2008).

2. Mikroskopis Kerusakan Ginjal Setelah Pemberian Parasetamol Dosis

Toksik

Nefrotoksisitas seperti akibat parasetamol dapat menyatukan beberapa jalur molekuler apoptosis, termasuk menghilangkan molekul protektif intraseluler

dan aktivasi kaspase. Meskipun parasetamol tidak merubah ekspresi mRNA (*messenger-Ribose Nucleid Acid*) pada gen antiapoptosis Bcl-xL, tetapi dapat menurunkan kadar protein Bcl-xL, yang berarti dapat meningkatkan aktivitas apoptosis (Lorz *et al.*, 2005). Parasetamol juga menginduksi stres retikulum endoplasma pada glomerulus ginjal, yang menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi pada sel-sel podosit serta mesangial glomerulus (Inagi, 2009). Senyawa ROS, yang merupakan hasil metabolisme parasetamol, juga dapat menyebabkan kerusakan glomerulus yang diawali dengan infiltrasi leukosit (Singh *et al.*, 2006). Salah satu efek merugikan overdosis parasetamol adalah nekrosis tubulus ginjal (Goodman and Gilman, 2008). Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpajan toksin dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein, serta kerusakan organel sel. Perubahan nuklear nekrosis dapat dibagi menjadi tiga pola, yaitu:

- a. Piknosis, ditandai dengan melisutnya inti sel dan peningkatan basofil kemudian DNA berkondensasi menjadi massa yang melisut padat.
- b. Karioreksis, fragmen inti sel yang piknotik, yang selanjutnya dalam 1-2 hari inti dalam sel yang mati benar-benar menghilang.
- c. Basofilia kromatin memudar (kariolisis), yang disebabkan oleh aktivitas DNA (*Diribose Nucleid Acid*) (Mitchell and Cotran, 2007).

Secara histologis, nekrosis tubulus akut toksik paling mencolok di tubulus proksimal, sedangkan membran basal tubulus umumnya tidak terkena. Nekrosis biasanya berkaitan dengan ruptur membran basal (tubuloreksis). Silinder berprotein di tubulus distal dan duktus koligentes tampak mencolok. Silinder ini terdiri atas protein Tamm-Horsfall (secara normal

disekresi oleh epitel tubulus) bersama dengan hemoglobin dan protein plasma lain. Gambaran histologis jaringan ginjal nekrosis yang bertahan selama seminggu akan mulai tampak regenerasi epitel dalam bentuk lapisan epitel kuboid rendah serta aktivitas mitotik di sel epitel tubulus yang tersisa. Regenerasi ini bersifat total dan sempurna, kecuali pada membran basal yang rusak (Mitchell and Cotran, 2007).

C. Tempe

Tempe adalah makanan yang dibuat dari fermentasi terhadap biji kedelai atau bahan lain yang menggunakan berbagai jenis kapang *Rhizopus*, seperti *Rhizopus Oligosporus*, *Rhizopus Oryzae*, dan *Rhizopus arrhizus*. Sediaan ini secara umum dikenal dengan ragi tempe. Adapun gambar tempe sebagai berikut :



Gambar 8. Tempe

1. Sejarah dan Perkembangan

Tidak seperti makanan kedelai tradisional lain yang biasanya berasal dari Cina atau Jepang, tempe berasal dari Indonesia. Tidak jelas kapan pembuatan tempe dimulai. Namun demikian, makanan tradisional ini sudah

dikenal sejak berabad-abad lalu, terutama dalam tatanan budaya makan masyarakat di Yogyakarta dan Surakarta (Huang, 2000).

2. Pembuatan Tempe

Teknik pembuatan tempe di Indonesia yang ditemukan oleh Chandra Dwi Dhanarto. Secara umum terdiri dari tahapan perebusan, pengupasan, perendaman dan pengasaman, pencucian, inokulasi dengan ragi, pembungkusan, serta fermentasi. Pada tahap awal pembuatan tempe, biji kedelai harus bersih, bebas dari campuran batu kerikil, atau bijian lain, tidak rusak dan bentuknya seragam. Kulit biji kedelai harus dihilangkan untuk memudahkan pertumbuhan jamur. Penghilangan kulit biji dapat dilakukan secara kering atau basah. Cara kering lebih efisien, yaitu dikeringkan terlebih dahulu pada suhu 104° C selama 10 menit atau dengan pengeringan sinar matahari selama 1-2 jam. Selanjutnya penghilangan kulit dilakukan dengan alat “Burr Mill”. Biji kedelai tanpa kulit dalam keadaan kering dapat disimpan lama. Penghilangan biji secara basah dapat dilakukan setelah biji mengalami hidrasi yaitu setelah perebusan atau perendaman. Biji yang telah mengalami hidrasi lebih mudah dipisahkan dari bagian kulitnya, tetapi dengan cara basah tidak dapat disimpan lama.

a. Perendaman atau pre fermentasi

Selama proses perendaman, biji mengalami proses hidrasi, sehingga kadar air biji naik sebesar kira-kira dua kali kadar air semula, yaitu mencapai 62-65 %. Proses perendaman memberi kesempatan pertumbuhan bakteri-bakteri asam laktat sehingga terjadi penurunan pH

dalam biji menjadi sekitar 4,5 – 5,3. Penurunan biji kedelai tidak menghambat pertumbuhan jamur tempe, tetapi dapat menghambat pertumbuhan bakteri-bakteri kontaminan yang bersifat pembusuk. Proses fermentasi selama perendaman yang dilakukan bakteri mempunyai arti penting ditinjau dari aspek gizi, apabila asam yang dibentuk dari gula stakhijosa dan rafinosa. Keuntungan lain dari kondisi asam dalam biji adalah menghambat kenaikan pH sampai di atas 7,0 karena adanya aktivitas proteolitik jamur dapat membebaskan amonia sehingga dapat meningkatkan pH dalam biji. Pada pH di atas 7,0 dapat menyebabkan penghambatan pertumbuhan atau kematian jamur tempe. Hesseltine, *et.al* (1963), mendapatkan bahwa dalam biji kedelai terdapat komponen yang stabil terhadap pemanasan dan larut dalam air bersifat menghambat pertumbuhan *Rhizopus oligosporus*, dan juga dapat menghambat aktivitas enzim proteolitik dari jamur tersebut. Penemuan ini menunjukkan bahwa perendaman dan pencucian sangat penting untuk menghilangkan komponen tersebut. Proses hidrasi terjadi selama perendaman dan perebusan biji. Makin tinggi suhu yang dipergunakan makin cepat proses hidrasinya, tetapi bila perendaman dilakukan pada suhu tinggi menyebabkan penghambatan pertumbuhan bakteri sehingga tidak terbentuk asam.

b. Proses Perebusan

Proses pemanasan atau perebusan biji setelah perendaman bertujuan untuk membunuh bakteri-bakteri kontaminan, mengaktifkan senyawa

tripsin inhibitor, membantu membebaskan senyawa-senyawa dalam biji yang diperlukan untuk pertumbuhan jamur (Hidayat *et al.*, 2006).

c. Penirisan dan Penggilingan

Tahapan ini bertujuan untuk mengurangi kandungan air dalam biji, mengeringkan permukaan biji dan menurunkan suhu biji sampai sesuai dengan kondisi pertumbuhan jamur, air yang berlebihan dalam biji dapat menyebabkan penghambatan pertumbuhan jamur dan menstimulasi pertumbuhan bakteri-bakteri kontaminan, sehingga menyebabkan pembusukan.

d. Inokulasi

Inokulasi pada pembuatan tempe dapat dilakukan dengan mempergunakan beberapa bentuk inokulan (Hidayat *et al.*, 2006) yaitu :

- 1). Usar, dibuat dari daun waru (*Hibiscus tiliaceus*) atau jati (*Tectona grandis*) merupakan media pembawa spora jamur. Usar ini banyak dipergunakan di Jawa Tengah dan Jawa Timur.
- 2). Tempe yang telah dikeringkan secara penyinaran matahari atau kering beku.
- 3). Sisa spora dan miselia dari wadah atau kemasan tempe.
- 4). Ragi tempe yang dibuat dari tepung beras yang dibuat bulat seperti ragi roti.
- 5). Spora *Rhizopus oligosporus* yang dicampurkan dengan air.

- 6). Isolat *Rhizopus oligosporus* dari agar miring untuk pembuatan tempe skala laboratorium.
- 7). Ragi tempe yang dibuat dari tepung beras yang dicampurkan dengan jamur tempe yang ditumbuhkan pada medium dan dikeringkan.

e. Pengemasan

Kemasan yang dipergunakan untuk fermentasi tempe secara tradisional yaitu daun pisang, jati, waru atau bambu, selanjutnya dikembangkan penggunaan kemasan plastik yang diberi lubang. Secara laboratorium kemasan yang dipergunakan adalah nampan stainless steel dengan berbagai ukuran yang dilengkapi dengan lubang-lubang kecil.

f. Inkubasi atau Fermentasi

Inkubasi dilakukan pada suhu 25°-37° C selama 36-48 jam. Selama inkubasi terjadi proses fermentasi yang menyebabkan perubahan komponen-komponen dalam biji kedelai. Persyaratan tempat yang dipergunakan untuk inkubasi kedelai adalah kelembaban, kebutuhan oksigen dan suhu yang sesuai dengan pertumbuhan jamur (Hidayat *et al.*, 2006).

g. Proses fermentasi tempe dapat dibedakan atas tiga fase yaitu :

- 1) Fase pertumbuhan cepat (0-30 jam fermentasi) terjadi kenaikan jumlah asam lemak bebas, kenaikan suhu, pertumbuhan jamur cepat,

terlihat dengan terbentuknya miselia pada permukaan biji makin lama makin lebat, sehingga menunjukkan masa yang lebih kompak.

- 2) Fase transisi (30-50 jam fermentasi) merupakan fase optimal fermentasi tempe dan siap untuk dipasarkan. Pada fase ini terjadi penurunan suhu, jumlah asam lemak yang dibebaskan dan pertumbuhan jamur hampir tetap atau bertambah sedikit, flavor spesifik tempe optimal, dan tekstur lebih kompak.
- 3) Fase pembusukan atau fermentasi lanjut (50-90 jam fermentasi) terjadi kenaikan jumlah bakteri dan jumlah asam lemak bebas, pertumbuhan jamur menurun dan pada kadar air tertentu pertumbuhan jamur terhenti, terjadi perubahan flavor karena degradasi protein lanjut sehingga terbentuk amonia.

Dalam pertumbuhannya *Rhizopus* akan menggunakan Oksigen dan menghasilkan CO₂ yang akan menghambat beberapa organisme perusak. Adanya spora dan hifa juga akan menghambat pertumbuhan kapang yang lain. Jamur tempe juga menghasilkan antibiotikayang dapat menghambat pertumbuhan banyak mikrobia.

3. Khasiat dan Kandungan Gizi Tempe

Menurut Prof. DR Ir. Made Astawan, MS, terdapat beberapa kandungan zat pada tempe yaitu:

a. Asam Lemak

Selama proses fermentasi tempe, terdapat tendensi adanya peningkatan derajat ketidakjenuhan terhadap lemak. Dengan demikian, asam lemak tidak jenuh majemuk (*polyunsaturated fatty acids, PUFA*) meningkat jumlahnya. Dalam proses itu asam *palmitat* dan asam *linoleat* sedikit mengalami penurunan, sedangkan kenaikan terjadi pada asam *oleat* dan *linolenat* (asam *linolenat* tidak terdapat pada kedelai). Asam lemak tidak jenuh mempunyai efek penurunan terhadap kandungan kolesterol serum, sehingga dapat menetralkan efek negatif *sterol* di dalam tubuh (Hermana, 1996).

b. Vitamin

Dua kelompok vitamin terdapat pada tempe, yaitu larut air (vitamin B kompleks) dan larut lemak (vitamin A, D, E, dan K). Tempe merupakan sumber vitamin B yang sangat potensial, dan menjadi satu-satunya sumber vitamin yang potensial dari bahan pangan nabati. Jenis vitamin B yang terkandung dalam tempe antara lain vitamin B1 (*tiamin*), B2 (*riboflavin*), asam *pantotenat*, asam *nikotinat* (*niacin*), vitamin B6 (*piridoksin*), dan B12 (*sianokobalamin*). Vitamin B12 diproduksi oleh bakteri *kontaminan* seperti *Klebsiella pneumoniae* dan *Citrobacter freundii*. Kadar vitamin B12 dalam tempe berkisar antara 1,5 sampai 6,3 mikrogram per 100 gram tempe kering. Jumlah ini telah dapat mencukupi kebutuhan vitamin B12 seseorang per hari. Dengan adanya vitamin B12 pada tempe, para vegetarian tidak perlu merasa khawatir akan

kekurangan vitamin B12, sepanjang mereka melibatkan tempe dalam menu hariannya (Hermana, 1996).

c. Mineral

Tempe mengandung mineral makro dan mikro dalam jumlah yang cukup. Jumlah mineral besi 9,39 mg setiap 100 g tempe, tembaga 2,87 mg setiap 100 g tempe, dan zinc 8,05 mg setiap 100 g tempe. Kapang tempe dapat menghasilkan enzim *fitase* yang akan menguraikan asam fitat (yang mengikat beberapa mineral) menjadi fosfor dan *inositol*. Dengan terurainya asam fitat, mineral-mineral tertentu (seperti besi, kalsium, magnesium, dan *zinc*) menjadi lebih tersedia untuk dimanfaatkan tubuh (Hermana, 1996).

d. Antioksidan

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. Dalam kedelai terdapat tiga jenis *isoflavon*, yaitu *daidzein*, *glisitein*, dan *genistein*. Pada tempe, di samping ketiga jenis *isoflavon* tersebut juga terdapat antioksidan faktor II (*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* (Hermana, 1996). Kandungan zat gizi tempe dijelaskan pada tabel berikut :

Tabel 1. Kandungan zat gizi tempe (Widianarko, 2000)

Zat gizi	Satuan	Komposisi zat gizi dalam 100 gram tempe
Energi	Kal	201
Protein	Gram	20,8
Lemak	Gram	8,8
Hidrat Arang	Gram	13,5
Serat	Gram	1,4
Abu	Gram	1,6
Kalsium	Mg	155
Fosfor	Mg	326
Besi	Mg	9,39
Tembaga	Mg	2,87
Zinc	Mg	8,05
Karotin	Mkg	34
Vitamin A	SI	0
Vitamin B1	Mg	0,19
Vitamin B12	Mkg	6,3
Vitamin C	Mg	0
Air	Gram	55,3

D. Mekanisme Perlindungan Ekstrak Tempe terhadap Kerusakan Ginjal akibat Induksi Parasetamol

Kandungan utama tempe yang berperan dalam mencegah kerusakan ginjal akibat pemberian parasetamol dosis toksik adalah antioksidan. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektron kepada senyawa oksidan, dalam hal ini radikal bebas, sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut dapat dihambat. Antioksidan sekunder (eksogen), yang diperankan oleh asupan bahan makanan, bekerja dengan menangkap radikal bebas (*free radical scavanger*), kemudian mencegah reaktivitas amplifikasinya. Antioksidan primer (endogen), yang diperankan oleh enzim dalam tubuh, menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai (*chain*

breaking antioxidant), kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil (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 dan Vasudha, 2009). Selain itu, vitamin E dapat mempertahankan integritas membran sel dengan menghambat aktivitas NO (*nitrit 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).

Antioksidan fitosterol dan fenol bermanfaat dalam menghambat radikal bebas. Fitosterol dan komponennya (β -sitosterol, stigmasterol, dan campesterol) dapat melawan peroksidasi lipid (Yoshida and Niki, 2003). Fenol mempunyai efek antioksidan terhadap adanya stres oksidatif. Fenol juga mempunyai efek antimikroba sehingga dapat melawan infeksi (Shetty *et al.*, 2000).

Aktivitas antioksidan mineral berpengaruh sebagai kofaktor enzim antioksidan endogen. Baik Fe, Cu, Zn, dan Mn merupakan kofaktor aktivasi SOD yang dapat menghambat ROS, hasil persenyawaan NAPQI (Winarsi, 2007). Selenium merupakan satu satunya unsur yang dapat mengaktivasi *glutathione peroxidase* yang penting untuk mencegah kerusakan ginjal akibat adanya stres oksidatif dan *Tumor Growth Factor-* (TGF-), serta dapat mengkatalisis GSH, sehingga kadar GSH untuk konjugasi NAPQI dapat efektif (Singh *et al.*, 2006).