

Pengaruh Pemberian Ekstrak Tempe Terhadap Fungsi Hati dan Kerusakan Sel Hati Tikus Putih yang Diinduksi Parasetamol

Syazili Mustofa

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Komponen antioksidan di dalam makanan hasil fermentasi kedelai dapat mengeliminasi kelebihan reactive oxygen species (ROS) dan mendukung kesehatan tubuh. Parasetamol adalah OAINS yang paling sering digunakan oleh masyarakat yang apabila digunakan dalam dosis yang berlebihan atau dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan nekrosis hati. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode randomized control group post test only design. Menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar dan diberi perlakuan selama 42 hari. Tikus dibagi kedalam 5 kelompok. Kelima kelompok perlakuan itu adalah sebagai berikut: kelompok perlakuan 1 adalah kelompok tanpa pemberian ekstrak tempe dan parasetamol (hewan kontrol). Kelompok 2 adalah kelompok tanpa pemberian ekstrak tempe, hanya diberikan parasetamol 3 x 0,75 ml /hari selama 6 minggu. Kelompok 3, kelompok yang diberi ekstrak tempe sebanyak 0,27 ml /hari, 1x sehari dan diberi parasetamol 3 x 0,75 ml/hari selama 6 minggu. Kelompok perlakuan 4, kelompok yang diberi ekstrak tempe sebanyak 0,54 ml /hari, 1x sehari dan diberi parasetamol 3 x 0,75 ml/hari selama 6 minggu. Kelompok perlakuan 5, kelompok yang diberi ekstrak tempe sebanyak 1,08 ml /hari, 1x sehari dan diberi parasetamol 3 x 0,75 ml/hari selama 6 minggu. Setelah perlakuan selesai, (hari ke- 43) semua kelompok diambil darahnya untuk diperiksa kadar AST dan hati tiap sampel dibuat preparat untuk diperiksa histopatologi sel hatinya dengan cara menghitung persentase kerusakan sel hati. Data yang diperoleh dari hasil pengamatan dan pengukuran, dianalisis secara statistik dengan uji Analisis Of Varian (ANOVA) satu arah. Perbedaan antar kelompok akan dianggap bermakna bila $p \leq 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok yang diinduksi dengan parasetamol saja dan dengan kelompok yang diinduksi dengan parasetamol dan diberikan ekstrak tempe. Perbedaan itu terlihat baik dari kadar enzim AST dalam serum maupun gambaran histologi sediaan hati tikus. Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan yaitu: Pemberian ekstrak tempe dapat mempengaruhi fungsi hati dan mencegah kerusakan hati tikus putih yang diinduksi oleh parasetamol, dosis yang efektif untuk melindungi fungsi hati dan mencegah kerusakan sel hati tikus pada penelitian ini adalah 0,54 ml.

Kata Kunci: AST, ekstrak tempe, hepatosit

Pendahuluan

Indonesia merupakan negara yang dikenal kaya akan keanekaragaman hayatinya, antara lain berbagai jenis tumbuhan dan hasil olahan makanan. Tempe adalah makanan tradisional yang sangat digemari masyarakat Indonesia dan merupakan makanan sehat karena mengandung banyak zat gizi yang diperlukan manusia serta harganya yang murah. Berdasarkan hasil penelitian Mimura dan

Sulistiyani pada tahun 2003, olahan fermentasi kedelai memiliki potensi sebagai sumber bahan makanan yang kaya akan antioksidan.

Komponen antioksidan di dalam makanan hasil fermentasi kedelai tersebut dapat mengeliminasi kelebihan reactive oxygen species (ROS) dan mendukung kesehatan tubuh.

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan, sehingga sangat reaktif dan dapat menyebabkan tumor, kanker, penuaan, dan kematian sel. Radikal bebas dapat berasal dari makanan sehari-hari yang kita makan atau reaksi yang terjadi di dalam tubuh. Adanya antioksidan dalam makanan akan mencegah terbentuknya radikal bebas tersebut. Antioksidan ini disintesis pada saat terjadinya proses fermentasi kedelai menjadi tempe oleh bakteri *Micrococcus luteus* dan *Coryne bacterium* (Murray dkk, 2003). Penelitian yang dilakukan di Universitas North Carolina, Amerika Serikat, menemukan bahwa genestein dan phytoestrogen yang terdapat pada tempe ternyata dapat mencegah kanker prostat dan payudara. Di dalam tempe juga ditemukan suatu zat antioksidan dalam bentuk isoflavin. Seperti halnya vitamin C, E, dan karotenoid, isoflavin juga merupakan antioksidan yang sangat dibutuhkan tubuh untuk menghentikan reaksi pembentukan radikal bebas.

Hati adalah organ metabolik, sekretorik, dan imunologik. Semua substansi termasuk obat dimetabolisme dihati. Menurut penelitian Laurence, Bennett, dan Brown, pada tahun 1997, penggunaan obat yang berlebihan contohnya obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dapat menyebabkan kerusakan hati. Parasetamol adalah OAINS yang paling sering digunakan oleh masyarakat yang apabila digunakan dalam dosis yang berlebihan atau dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan nekrosis hati dan kerusakan ginjal.

Dua macam enzim aminotransferase yang paling sering dihubungkan dengan kerusakan sel hati adalah aspartat aminotransferase (AST) yang juga disebut SGOT dan alanin aminotransferase (ALT) yang disebut juga SGPT. Bila terjadi kerusakan hati, enzim transaminase dilepaskan ke dalam darah dari sitosol dan organel subsel seperti mitokondria, lisosom, dan nukleus (juwono,

2003). Pengukuran konsentrasi enzim didalam darah dengan uji SGOT dan SGPT dapat memberikan informasi penting mengenai tingkat gangguan fungsi hati. Aktivitas transaminase didalam hati dapat dideteksi meskipun dalam jumlah yang sangat kecil (Lehninger, 2008).

Hepatotoksitas parasetamol diperantarai oleh metabolit reaktif toksik N-asetil-p-benzoquinon dan radikal bebas yang dibentuk dari senyawa induk oleh sistem oksidasi fungsi campuran sitokrom P450 yang banyak terdapat di daerah vena sentralis (area sentrolobuler), sehingga kerusakan pada struktur mikroskopis hepar terutama terjadi di area sentrolobule (Underwoods, 2000). Perubahan yang terjadi pada struktur mikroskopis hepar akibat parasetamol dosis toksik menunjukkan adanya degenerasi hepatoseluler sampai nekrosis (Jawi dkk, 2006). Tanda-tanda kerusakan hati akut timbul 48 jam setelah mengkonsumsi parasetamol dosis toksik (Wenas, 2003).

Hal inilah yang memicu penulis untuk melakukan penelitian tentang efek tempe sebagai pelindung hati (hepatoprotektor), terhadap kerusakan hati tikus putih yang diinduksi parasetamol. Pemilihan parasetamol sebagai bahan penginduksi dikarenakan parasetamol banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat analgesik dan antipiretik secara bebas bahkan tanpa resep dokter. Kerusakan hati tersebut dapat dideteksi dari peningkatan kadar enzim AST dan di dalam serum darah dan pemeriksaan histopatologi sel hepar. Oleh sebab itu peneliti tertarik mengambil penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Tempe terhadap fungsi hati dan histologi hati Tikus Putih yang Diinduksi dengan Parasetamol”.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode randomized control group post test only design. Menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur

Wistar berumur 2 bulan dengan berat 150–200 gram dan diberi perlakuan selama 42 hari. Waktu penelitian ini adalah bulan September 2011–Desember 2012.

25 ekor tikus putih galur Wistar yang dipilih secara acak yang dibagi kedalam 5 kelompok. Kelima kelompok: kelompok perlakuan 1 adalah kelompok tanpa pemberian ekstrak tempe dan parasetamol (hewan kontrol). Kelompok perlakuan 2, kelompok tanpa pemberian ekstrak tempe, hanya diberikan parasetamol 3 x 0,75 ml/hari selama 6 minggu. Kelompok perlakuan 3, kelompok yang diberi ekstrak tempe sebanyak 0,27 ml/hari, 1x sehari dan diberi parasetamol 3 x 0,75 ml/hari selama 6 minggu. Kelompok perlakuan 4, kelompok yang diberi ekstrak tempe sebanyak 0,54 ml/hari, 1x sehari dan diberi parasetamol 3 x 0,75 ml/hari selama 6 minggu. Kelompok perlakuan 5, kelompok yang diberi ekstrak tempe sebanyak 1,08 ml/hari, 1x sehari dan diberi parasetamol 3 x 0,75 ml/hari selama 6 minggu.

Parasetamol yang diberikan dalam penelitian ini adalah parasetamol sirup yang mengandung 120mg parasetamol/5ml. Cara membuat ekstrak tempe dalam penelitian ini adalah sebagai berikut. Sebanyak 300 gram tempe dicampur dengan 300ml n-heksana (untuk melarutkan lemak) lalu diblender. Larutan ini dimaserasi sebanyak dua kali selama dua hari sampai larutan tidak berwarna. Tahap selanjutnya adalah penyaringan dengan kain saring. Endapan yang diperoleh, kemudian dibagi menjadi dua bagian masing-masing 150 gram. Masing-masing bagian dimaserasi dengan pelarut air dan metanol selama dua hari. Supernatan yang diperoleh disaring dengan kain saring, kemudian disaring lagi dengan kertas Whatman 42. Pelarut air dan metanol didalam ekstrak dihilangkan sampai habis melalui evaporator pada suhu 50 °C untuk metanol dan 90 °C untuk air menggunakan pompa vakum berkekuatan 750 mmHg. Dari ekstrak

ini dibuat larutan ekstrak dengan konsentrasi 20% B/V (persen berat per volume, untuk 1% B/V=1 g/100 mL). Hal tersebut bertujuan untuk memudahkan perhitungan dan pembuatan larutan ekstrak.

Setelah perlakuan selesai, (hari ke-43) semua kelompok diambil darahnya untuk diperiksa kadar AST dan hati tiap sampel di buat preparat untuk diperiksa histopatologi sel hatinya dengan cara menghitung jumlah kerusakan sel hati. Kadar AST diukur dengan menggunakan AST Kit dengan menggunakan alat analiser otomatis Dade Behring Dimension Clinical Chemistry System, sedangkan penghitungan persentase sel hati yang rusak adalah dengan mengamati dan menghitung jumlah sel hati yang mengalami pembengkakan, degenerasi, ataupun sel hati yang mengalami nekrosis pada pembesaran 400x. Data yang diperoleh dari hasil pengamatan dan pengukuran, dianalisis secara statistik dengan uji Analisis Of Varian (ANOVA) satu arah.

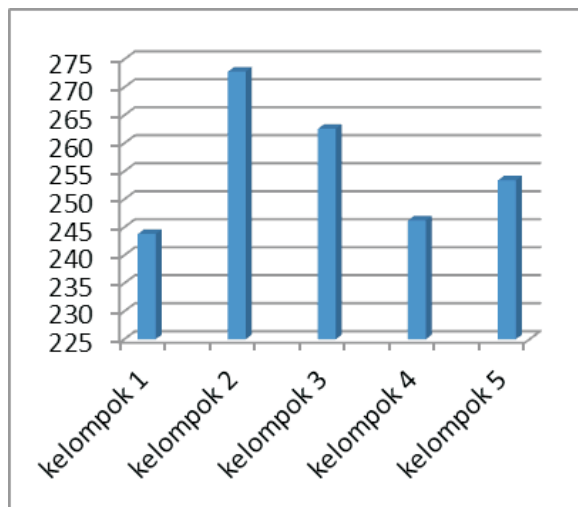
Hasil

Setelah dilakukan pengukuran kadar AST didapatkan hasil sebagai berikut.

Tabel 1. Hasil pengukuran kadar AST pada tikus yang diinduksi parasetamol.

Tikus	Klp 1	Klp 2	Klp 3	Klp 4	Klp 5
1	217	290	347	220	265
2	229	265	202	186	206
3	230	225	250	227	224
4	243	304	247	350	238
5	300	280	267	248	334

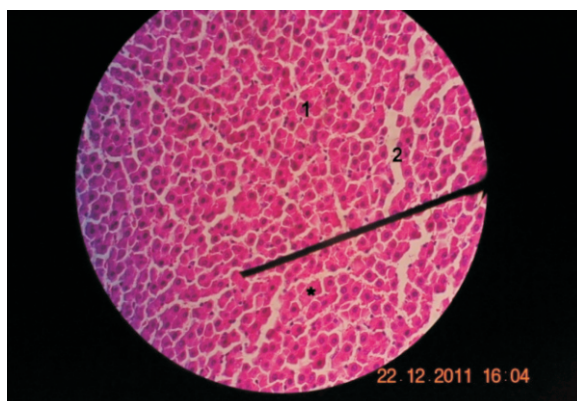
Dari tabel 1 diatas, dapat dilihat adanya perbedaan kadar AST pada masing-masing kelompok. Gambaran perbandingan rerata kadar AST dapat dilihat pada gambar dibawah.



Gambar 1. Perbandingan rerata kadar AST pada masing-masing kelompok perlakuan

Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa kelompok 2 memiliki kadar AST tertinggi dibanding kelompok lain. Sedangkan kelompok 1 yang merupakan kelompok kontrol memiliki rerata kadar AST yang paling rendah. Kelompok 4 yaitu kelompok yang diberikan parasetamol dan ekstrak tempe 0,54 ml/hari juga memiliki kadar rerata AST yang mendekati kelompok 1.

Preparat hepar tiap sampel kemudian dianalisis dengan bantuan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Setiap preparat diamati dalam 5 lapang pandang penglihatan. Foto hasil pengamatan preparat dari tiap kelompok tampak pada gambar berikut.



Gambar 2. Kelompok 1 (400x)

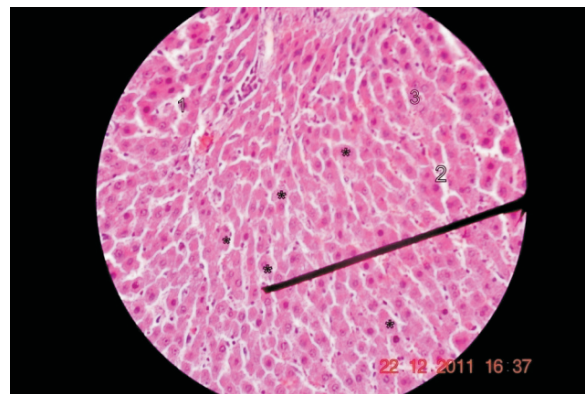
Keterangan :

1 : sel hepatosit normal

2 : sinusoid

* : pembengkakan sel

Pada kelompok 1 terlihat gambaran normal hepatosit, namun ada beberapa hepatosit yang mengalami pembengkakan sel (Gambar 2). Kelompok 2 menunjukkan banyaknya pembengkakan sel hepatosit disertai nekrosis hepatosit (Gambar 3). Kelompok 3 menunjukkan adanya pembengkakan hepatosit pada sebagian besar sel (Gambar 4). Pada kelompok 4 menunjukkan adanya sedikit pembengkakan sel hepatosit (Gambar 4). Kelompok 5 ditemukan pembengkakan sel hepatosit yang jumlahnya hampir sama banyaknya dengan kelompok 4 (Gambar 5).



Gambar 3. Kelompok 2 (400x)

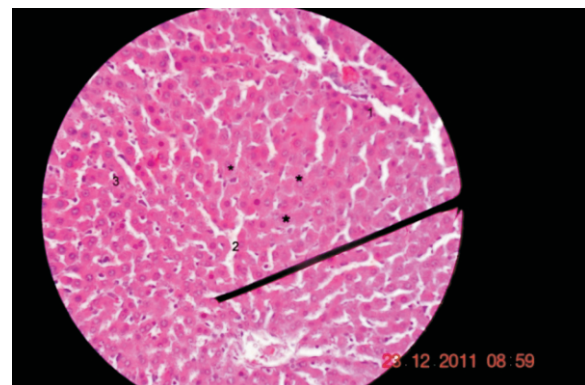
Keterangan :

1 : sel hepatosit normal

2 : sinusoid

3 : nekrosis hepatosit

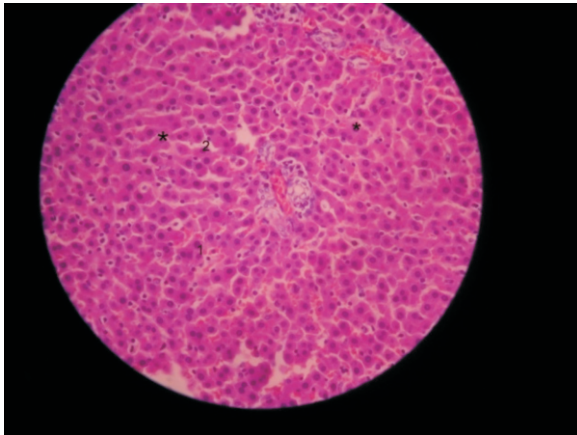
*: pembengkakan sel



Gambar 4. Kelompok 3 (400x)

Keterangan :

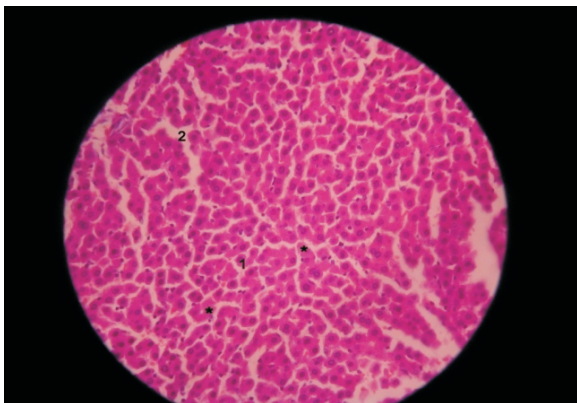
- 1 : sel hepatosit normal
2 : sinusoid
3 : nekrosis hepatosit
* : pembengkakan sel



Gambar 5. Kelompok 4 (400x)

Keterangan :

- 1 : sel hepatosit normal
2 : sinusoid
* : pembengkakan sel



Gambar 6. Kelompok 5 (400 x)

Keterangan :

- 1 : sel hepatosit normal
2 : sinusoid
* : pembengkakan sel

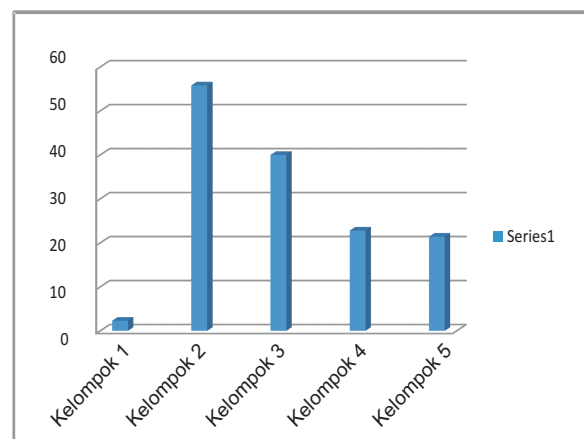
Hasil rata-rata gambaran kerusakan sel hepatosit pada penelitian ini disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil rata-rata persentase gambaran kerusakan sel hati tikus

Kelompok	Rerata % kerusakan $\pm$ SD
Kelompok 1	2,3600 $\pm$ 0,35777
Kelompok 2	55,8960 $\pm$ 3,27140
Kelompok 3	40,0400 $\pm$ 6,14231
Kelompok 4	22,8800 $\pm$ 2,46820
Kelompok 5	21,4800 $\pm$ 1,54661

Pada penelitian didapatkan rata-rata kerusakan sel hepatosit kelompok 1 sebesar 2,3600% $\pm$ 0,35777; kelompok 2 nilai rata-rata kerusakan sel hepatosit 55,8960% $\pm$ 3,27140; kelompok 3 memiliki rata-rata 40,0400% $\pm$ 6,14231; kelompok 4 memiliki rata-rata 22,8800% $\pm$ 2,46820; kelompok 5 memiliki rata-rata 21,4800% $\pm$ 1,54661.

Hasil penilaian persentase kerusakan hepatosit tikus pada gambaran mikroskopis kemudian diuji normalitas data dengan menggunakan uji statistik Shapiro-Wilk dan didapatkan hasil distribusi data normal ($p > 0,05$). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas Levene yang hasilnya menunjukkan varians data adalah tidak sama yaitu $p = 0,045$ ($p < 0,05$).



Gambar 7. Rerata persentase kerusakan sel hati tikus

Karena syarat uji parametrik tidak terpenuhi, maka data tidak dapat dianalisis dengan uji one way ANOVA, sehingga digunakan uji alternatifnya, yaitu uji Kruskal-Wallis. Setelah data dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara gambaran kerusakan sel hepar tikus. Untuk mengetahui kelompok mana yang mempunyai perbedaan, maka harus dilakukan analisis Post Hoc. Uji untuk melakukan analisis Post Hoc untuk uji Kruskal Wallis adalah uji Mann-Whitney, hasil uji Mann-Whitney dapat dilihat pada tabel. Analisis uji Mann Whitney menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok jika didapatkan nilai $p<0,05$.

Pembahasan

Hasil pemeriksaan kadar enzim AST serum darah tikus putih didapatkan tikus putih yang terpapar parasetamol 3 x 0,75 ml/hari mengalami peningkatan kadar enzim AST dibanding kelompok 1. Hal ini sesuai dengan teori bahwa dosis hepatotoksik parasetamol dan diberikan dalam waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan sel-sel hati yang mengakibatkan peningkatan kadar enzim AST dalam darah.

Pada kelompok 3, 4 dan 5, gambaran kerusakan sel semakin menurun ditandai dengan penurunan kadar enzim AST dari kelompok 2 (parasetamol). Kelompok 3 yang diberikan dosis ekstrak tempe 0,27 ml/hari mengalami penurunan kadar enzim dibanding kelompok 2, begitu juga dengan kelompok 4 dan kelompok 5, semakin diberi penambahan dosis ekstrak tempe, maka semakin menurun kadar enzim AST tikus putih. Namun, dosis ekstrak tempe yang diberikan terhadap kelompok perlakuan kelompok 4 dan kelompok 5 menyebabkan penurunan kadar enzim AST lebih rendah dari kelompok 1.

Di dalam tempe terdapat senyawa antioksidan dalam bentuk isoflavon yang berfungsi

menangkal radikal bebas, selain itu berdasarkan penelitian di Universitas North Carolina, Amerika Serikat, menemukan bahwa terdapat kandungan genestein dan phytoestrogen dalam tempe yang dapat mencegah kanker prostat dan payudara. Penambahan antioksidan dengan konsentrasi rendah dapat menghambat atau mencegah autooksidasi. Radikal antioksidan yang terbentuk pada reaksi tersebut relatif stabil dan tidak memiliki cukup energi untuk berpasangan dengan molekul lain (Gordon, 1990).

Mekanisme penghambatan radikal bebas pada proses peroksidasi lipid yang terjadi di luar membran sel telah berhasil mempertahankan keutuhan membran sel hati sehingga tidak terjadi kerusakan, hal ini menyebabkan tidak terjadinya pengeluaran enzim AST tersebut kedalam sirkulasi darah yang dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim AST dalam serum darah (Robbins, 2007).

Perbedaan nilai korelasi antara kelompok kelompok 3 dan kelompok 4 dengan kelompok 4 dan kelompok 5 sejalan dengan hasil pemeriksaan kadar enzim AST tikus putih dimana gambaran hasil pemeriksaan kadar enzim AST pada kelompok kelompok 4 dan kelompok 5 lebih sedikit dibanding kelompok 3. Hal ini dapat disebabkan oleh besarnya dosis ekstrak tempe pada kelompok kelompok 4 dan kelompok 5 dibanding kelompok kelompok 3. Dari hasil pengamatan dan analisis data yang telah dilakukan, ekstrak tempe memiliki efek protektif sehingga dapat menurunkan kadar enzim AST tikus putih jantan galur wistar akibat kerusakan hati tikus yang diinduksi dengan parasetamol.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh pada Kelompok 1 yaitu tikus putih yang hanya diberi aquades terdapat kerusakan sel hepatosit dalam jumlah yang sangat kecil dengan persentase

rata-rata kerusakan sel hati sebesar $2,3600 \pm 0,35777$. Pada kelompok 1 ini didapatkan adanya kerusakan pada beberapa sel hepatosit yaitu berupa adanya pembengkakan sel. Hal ini dapat terjadi karena adanya proses apoptosis yang secara fisiologi dialami oleh semua sel normal. Setiap sel dalam tubuh akan selalu mengalami penuaan yang diakhiri kematian sel dan digantikan oleh sel-sel baru melalui proses regenerasi (Mitchell dan Cotran, 2007).

Pada kelompok 2, tikus putih yang diberi parasetamol dengan dosis $3 \times 0,75$ ml/hari selama 42 hari memiliki rata-rata kerusakan $55,8960 \pm 3,27140$. Dari hasil pengamatan pada 5 preparat hepar tikus putih kelompok 2, dapat dilihat secara mikroskopik bahwa terdapat kerusakan sel hepar berupa pembengkakan sel hepatosit. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Wulandari, (2008) yang menyatakan bahwa pemberian parasetamol lebih dari 7 hari dapat menyebabkan kerusakan pada hepar berupa pembengkakan sel hepatosit sampai dengan degenerasi sel hepar.

Adanya perubahan gambaran mikroskopik hepar akibat induksi parasetamol disebabkan karena adanya hasil metabolisme parasetamol yang berpengaruh buruk terhadap sel-sel hepatosit. Hasil metabolisme parasetamol yang terjadi di hepar diperantarai oleh metabolit reaktif toksik N-asetil-p-benzoquinon dan radikal bebas yang dibentuk dari senyawa induk oleh sistem oksidasi fungsi campuran sitokrom P450 yang banyak terdapat di daerah vena sentralis area sentrolobuler (Davis, 2000). Parasetamol merupakan "metabolite related hepatotoxicity". Efek hepatotoksik parasetamol terjadi bila diminum secara berlebih (10 gram/hari). Dalam hepar secara enzimatis obat ini diubah menjadi bahan toksik oleh enzim sitokrom P450. Bahan toksik ini dalam keadaan normal dinetralisir melalui proses konjugasi dengan glutathion. Kerusakan hepar terjadi jika terdapat

kekurangan glutathion akibat pembentukan bahan metabolit yang terlalu banyak (Katzung dkk, 1997). Penimbunan hasil metabolit yang reaktif dan toksik akan menyebabkan terganggunya permeabilitas selaput, homeostatis osmosa, keutuhan enzim dan kofaktor yang selanjutnya akan membebani sel tersebut dan menyebabkan jejas sel dan disfungsi (Robbins dkk, 2007). Kerusakan pada sel hepatosit jarang disebabkan oleh obat itu sendiri namun sering kali disebabkan oleh metabolit toksik. Penumpukan bahan-bahan toksik dalam parenkim hati dapat menimbulkan kerusakan sel hepatosit akibat terpapar zat tersebut. Perubahan histologik yang terjadi bervariasi tergantung dosis, jenis, pengaruh zat atau penyakit lain, kerentanan dan suseptibilitas host (Underwoods dkk, 2007).

Pada kelompok 3, tikus putih yang diberi ekstrak tempe dengan dosis 0,27 ml/hari yang diinduksi oleh parasetamol memiliki rata-rata kerusakan $40,0400 \pm 6,14231$. Hasil pengamatan mikroskopik menunjukkan adanya jumlah kerusakan sel hepatosit yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok 2. Hal ini berarti pemberian ekstrak tempe dengan dosis 0,27 ml/hari dapat mengurangi kerusakan sel hepatosit tikus akibat pemberian parasetamol.

Menurut Made Astawan, di dalam tempe ditemukan suatu zat antioksidan dalam bentuk antioksidan faktor II (isoflavon 6,7,4-trihidroksi isoflavon). Seperti halnya vitamin C, E, dan karotenoid, isoflavon menghentikan reaksi pembentukan radikal bebas. Hal ini sejalan dengan penelitian bahwa antioksidan faktor II pada ekstrak tempe pada kadar 5 µg/ml dapat menghambat pembentukan radikal bebas di hepar, anti konstriksi pembuluh darah, dan pembentukan LDL (Gyorgy, 1990). Sehingga kerusakan yang terjadi pada sel hepar dapat berkurang dengan adanya efek antioksidan yang terkandung pada ekstrak tempe.

Pada kelompok 4 yaitu tikus putih yang diberi ekstrak tempe dengan dosis 0,54 ml/hari yang diinduksi parasetamol memiliki rata-rata kerusakan $22,8800 \pm 2,46820$, kelompok ini mengalami kerusakan hepar yang ringan dengan rata-rata kerusakan yang lebih rendah dari kelompok 3. Dosis ini merupakan dosis paling efektif untuk mencegah kerusakan hepar tikus putih yang diinduksi parasetamol pada penelitian ini. Pada kelompok 5 yaitu tikus putih yang diberi ekstrak tempe dengan dosis 1,04 ml/hari yang diinduksi parasetamol memiliki rata-rata kerusakan $21,4800 \pm 1,54661$. Berdasarkan hasil uji mann whitney jumlah kerusakan sel hepatosit antara kelompok 4 dan 5 tidak memiliki perbedaan bermakna yang berarti jumlah kerusakan sel hepar antara kedua kelompok ini hampir sama.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar AST, pengamatan mikroskopik hepatosit dan analisis data yang telah dilakukan, ekstrak tempe memiliki pengaruh terhadap kerusakan hepar tikus putih jantan dewasa (*Rattus norvegicus*)

Simpulan, pemberian ekstrak tempe dapat mempengaruhi fungsi hati dan mencegah kerusakan hati tikus putih yang diinduksi oleh parasetamol. Dosis yang efektif untuk melindungi fungsi hati dan mencegah kerusakan sel hati tikus pada penelitian ini adalah 0,54 ml.

Daftar Pustaka

- Akoso B, Satja S, Sri D, Budi T, Margaretha A. 1999. Manual standar metoda diagnosa laboratorium kesehatan hewan. Jakarta. Departemen Pertanian.
- Allan DM, Dawa BM, dan Collen MS. 2000. Biokimia kedokteran dasar. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Astuti M. 1999. History of The development of tempe. Hlm. 2-13.
- Chamulitrat W, Carnal J, Reed NM, Spitzer JJ. 1998. In vivo endotoxin enhances biliary ethanol-dependent free radical generation. In: *AJP Gastrointest Liver Physiol*. Vol. 274 (4), hlm. 653—61.
- Di fiore. 2003. Atlas histologi dengan korelasi fungsional. Jakarta. EGC.
- Dollery SC. 1991. Therapeutic drug. Volume I. London. Churchill Livingstone.
- Donatus IA. 1994. Petunjuk praktikum toksikologi. Yogyakarta. Lab Farmakologi dan Toksikologi UGM
- Dorlans. 2002. Kamus kedokteran dorlan. Edisi 29. Jakarta. EGC.
- Frederer W. 1967. Experimental design, theory, and application. .
- Friedman SL. 2000. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury, mini review. In: *The journal of biological chemistry*. Vol 275(4), hlm. 2247—50.
- Gordon MH. 1993. The mechanism of antioxidants action in vitro. In: *Food antioxidants*. Applied Science.
- Guyton C, dan Hall E. 2006. Fisiologi kedokteran. Jakarta. EGC.
- Hermana, dan Karmini M. 1999. The development of tempe technology. In: *The complete handbook of tempe: the unique fermented soyfood of Indonesia*, hlm. 80— 92. Singapura. The American Soybean Association.
- Jawi I, Wayan P, Herman S. 2007. Gambaran histologis hepar serta kadar SGOT dan SGPT darah mencit yang diberikan alkohol secara akut dan kronis. http://www.dexamedica.com/publication_upload%20jan.pdf.
- Jovanovic SV, dan Simic MG. 2000. Antioxidants in nutrition. In: *Annals of the New York academy of science*, hlm. 326—34.
- Junqueira L, Jose C, Roberto O. 2007. Histologi dasar. Jakarta. EGC.
- Juwono A, Juniarto Z. 2003. Biologi sel. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC

- Kuntz E, dan Kuntz HD. 2006. Clinical and morphological principles. In: Hepatology, principles and practice. 2nd edition. Pringer medizinverlag Heidelberg. Wetzlar.
- Laurence, dan Bacharach. 1964. Tabel konversi penelitian. In: Penuntun praktikum farmakologi I. Bandung. UNPAD.
- Lehninger AL. 2008. Dasar-dasar biokimia. Jilid I. Jakarta. Erlangga.
- Lehninger AL. 2008. Dasar-dasar biokimia. Jilid I. Jakarta. Erlangga.
- Lehninger AL. 2008. Dasar-dasar biokimia. Jilid II. Jakarta. Erlangga.
- Moore K. dan Agur M. 2002. Anatomi klinis dasar. Jakarta. Hipokrates.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA. 2003. Biokimia harper. 25th edition. Jakarta. EGC.
- Niwa Y. 1997. Radikal bebas mengundang maut. Tokyo. Personal Care CO.Ltd.
- Noguchi N, dan Niki E. 1999. Free radical and active oxygen species. In: Anti oxidant, status, diet, nutrition, and health. Washington DC. CRC Press.
- Price SA, dan Wilson LM. 2006. Patofisiologi. Jilid I. Jakarta. EGC
- Safitri R, Melani A, Rumampuk RJ. 2001. Interaksi beberapa antioksidan alami. In: Seminar nasional dan lokakarya pemahaman konsep radikal bebas dan peranan antioksidan dalam meningkatkan kesehatan menuju Indonesia sehat 2010. Bandung. FMIPA Universitas Padjajaran.
- Shurtleff W, Aoyagi A. 1986. Tempeh production: A craft and technical manual. 2nd edition. Lafayette. The Soyfoods Center.
- Shurtleff W, Aoyagi A. 2001. The Book of Tempeh. 2nd edition. Berkeley. Ten Speed Press.
- Steinkraus KH. 1996. Handbook of indigenous fermented foods. 2nd edition. New York. Marcel Dekker, Inc.
- Syarief R. 1999. Wacana tempe Indonesia. Surabaya. Universitas Katolik Widya Mandala.
- Underwood J. 2007. Patologi umum dan sistemik. Jakarta. EGC.
- Wenas Y. 2003. Antaraksi sari wortel (*Daucus carota*)-parasetamol: Kajian terhadap hepatotoksikan dan kinerja toksikokinetika parasetamol pada tikus. Yogyakarta. Program Pascasarjana Universitas Gajah Mada.