

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperurisemia merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat darah di atas normal yaitu pada laki-laki di atas 7mg/dL dan pada wanita di atas 6mg/dL.¹ Pola makan tidak sehat di masyarakat seperti makanan dengan kadar protein tinggi, terutama protein hewani yang banyak mengandung purin, menyebabkan tingginya angka kejadian hiperurisemia.²

Prevalensi hiperurisemia pada orang dewasa meningkat selama beberapa dekade terakhir. Secara keseluruhan prevalensi hiperurisemia pada orang dewasa di Amerika Serikat telah meningkat dari 18,2% pada tahun 1988-1994 menjadi 21,4% pada tahun 2007-2008.³ Prevalensi asam urat di Indonesia terjadi pada usia di bawah 34 tahun sebesar 32% dan kejadian tertinggi pada penduduk Minahasa sebesar 29,2%. Pada tahun 2009 di Denpasar, Bali, didapatkan prevalensi hiperurisemia sebesar 18,2%.⁴

Hiperurisemia dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti asupan purin berlebihan, konsumsi alkohol berlebih, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, obat-obatan (terutama diuretika), dan gangguan fungsi ginjal serta penambahan usia.⁵ Kondisi hiperurisemia dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel seperti hepar dan ginjal akibat reaksi berantai peroksidase lipid.² Hiperurisemia juga menjadi faktor risiko terjadinya *Chronic Kidney Disease* (CKD), artritis gout,

nefrolitiasis, hipertensi, penyakit kardiovaskuler dan sindrom metabolik.⁶ Sebuah penelitian menunjukkan inflamasi yang di mediasi oleh NLRP3 disebabkan oleh peranan penting asam urat dalam proses terjadinya *renal injury* pada hewan coba dan pasien hiperurisemia. Inhibisi NLRP3 *inflammasome* meringankan inflamasi di ginjal dan memperbaiki iskemia renal dan *reperfusion injury*.⁷ Mekanisme timbulnya atrial fibrilasi pada kondisi hiperurisemia yaitu akumulasi asam urat didalam kardiomyosit atrium menyebabkan *remodeling* ion dan struktur pada atrium yang disebut *atrial remodeling*. *Atrial remodeling* ini menimbulkan substrat yang mudah memicu terjadinya atrial fibrilasi dan juga menimbulkan stres oksidatif, inflamasi, atau keduanya. Untuk mengurangi kadar stres oksidatif dapat dilakukan dengan cara menghambat enzim xanthine oksidase seperti allopurinol atau obat lain yang memiliki mekanisme kerja yang sama.⁸ Penyakit gout disebabkan oleh pengendapan kristal urat, yang akan dicerna oleh fagosit dan mengaktifkan *inflammasome* (kompleks multi-protein sitoplasma yang mengenali produk sel mati seperti asam urat atau kristal lain), sehingga terbentuk produk IL-1 dan radang akut.⁹ Hiperurisemia juga berhubungan dengan perkembangan dan progresifitas penyakit kardiovaskuler yang disebabkan karena terganggunya fungsi nitrit oksida. Kondisi hiperurisemia berkontribusi pada perkembangan penyakit hipertensi yang merupakan akibat dari disfungsi endotel dan penurunan kadar nitrit oksida.¹⁰ Penelitian di Jepang menggunakan desain *retrospective cohort* menunjukkan bahwa hiperurisemia berkontribusi pada proses perubahan pre-hipertensi menjadi kondisi hipertensi.¹¹

Terapi farmakologis yang digunakan pada hiperurisemia yaitu obat golongan urikosurik dan golongan urikostatik. Contoh golongan urikosurik yaitu probenesid. Efek samping utama obat golongan ini adalah iritasi gastrointestinal, kulit kemerahan dan hipersensitifitas, serangan artritis gout, dan pembentukan batu ginjal. Kontraindikasi obat ini yaitu pasien dengan kelainan fungsi ginjal (kliren kreatinin <50ml/menit). Sedangkan, contoh obat golongan urikostatik yaitu allopurinol. Efek samping allopurinol yaitu gangguan gastrointestinal termasuk mual, muntah, diare, terjadi reaksi alergi, toksisitas hati, neuritis perifer.¹² Makanan yang mengandung purin tinggi, akan mengaktifkan enzim xantin oksidase 20 kali lipat dari keadaan normal yang akan menyebabkan peningkatan kadar radikal bebas dalam tubuh, seperti anion superoksida dan OH⁻ (radikal hidroksil).²

Peningkatan jumlah radikal bebas akan memicu stres oksidatif yaitu suatu kondisi ketika produksi oksidan atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) melebihi kapasitas antioksidan dalam tubuh sehingga menyebabkan oksidasi molekul-molekul penting dalam tubuh. Stres oksidatif berhubungan dengan kerusakan pada tingkat molekuler seperti lipid, protein, dan asam nukleat.¹³

Antioksidan merupakan suatu substansi yang dapat menghambat oksidasi molekul-molekul penting seperti protein, lemak, dan DNA yang diakibatkan oleh radikal bebas, yaitu dengan cara mendonorkan elektronnya atau berperan sebagai reduktan. Salah satu antioksidan yang bertanggungjawab untuk mereduksi ROS adalah glutathion (GSH).¹⁴ Flavonoid golongan flavon dan flavonol memiliki daya

inhibisi lebih tinggi daripada golongan flavonoid yang lainnya karena posisi gugus hidroksilnya lebih mudah menangkap elektron dari sisi aktif xantin oksidase.¹⁵ Penelitian lain mengenai studi in vivo menunjukkan bahwa vitamin C memiliki efek urikosurik.¹⁶

Buah tomat merupakan salah satu bahan pangan yang memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi.¹⁷ Tomat memiliki senyawa polifenol, karotenoid, asam askorbat, potasium, vitamin A, dan vitamin C yang dapat bertindak sebagai antioksidan. Polifenol pada tomat sebagian besar terdiri dari flavonoid, sedangkan jenis karotenoid yang dominan adalah pigmen likopen.¹⁸ Dalam 100 gram tomat rata-rata mengandung likopen sebanyak 3-5 mg, yang merupakan salah satu kandungan kimia paling tinggi dalam tomat.¹⁹ Penelitian di New Zealand menunjukkan aktivitas antioksidan pada 3 jenis tomat (ePcel, tradiro, flavourine) secara signifikan ($P < 0,005$) mengandung kadar total fenolik, flavonoid, likopen, asam askorbat, dan aktivitas antioksidan yang tinggi.¹⁸ GSH memiliki potensi untuk menangkap radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Jumlah relatif dari setiap bentuk menentukan status redoks seluler (GSH/GSSG ratio) yang sering digunakan sebagai penanda kapasitas antioksidan sel.

Kondisi hiperurisemia menjadi faktor risiko munculnya berbagai penyakit kronik yang disebabkan oleh kadar stres oksidatif yang berlebihan di dalam tubuh. Untuk mencegah terjadinya penyakit tersebut diperlukan bahan alami yang dapat mengurangi kadar stres oksidatif dan berpengaruh terhadap kadar asam urat di dalam tubuh. Penelitian ini akan membahas mengenai potensi tomat pada tikus

hiperurisemia dan menggunakan parameter GSH sebagai penanda kapasitas antioksidan yang terdapat didalam tubuh.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Apakah pemberian ekstrak tomat dapat meningkatkan kadar Glutation (GSH) darah tikus wistar yang mengalami hiperurisemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pemberian ekstrak tomat meningkatkan kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan kadar GSH darah tikus wistar kelompok kontrol negatif lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif.
2. Membuktikan kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia yang diberikan ekstrak tomat lebih tinggi dibandingkan tikus wistar hiperurisemia yang tidak diberikan ekstrak tomat.
3. Membuktikan terdapat perbedaan kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia yang diberikan ekstrak tomat dalam dosis bertingkat.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan
 - Menambah ilmu pengetahuan tentang pengaruh ekstrak tomat terhadap kadar GSH pada tikus hiperurisemia.
 - Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan untuk penelitian yang berhubungan dengan stres oksidatif dan hiperurisemia.
2. Manfaat untuk masyarakat
 - Memberikan informasi kepada masyarakat dan kalangan medis tentang potensi ekstrak tomat terhadap kadar GSH pada pasien hiperurisemia.

1.5 Keaslian Penelitian

Hingga kini penelitian mengenai pengaruh ekstrak tomat terhadap kadar GSH darah pada tikus wistar yang mengalami hiperurisemia belum pernah dilakukan sebelumnya. Adapun penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan antara lain:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Nama Peneliti/Judul/Tahun Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
1	Artini, Ni Putu Rahayu. Ekstrak Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) Sebagai Antioksidan Pada	Desain Penelitian: <i>Post test only control grup</i> Sampel sebanyak 24 ekor melinjo diberikan	Dosis terbaik untuk menurunkan kadar asam urat adalah fraksi <i>n</i> -butanol dosis 200 mg/kg BB,

<p>Penurunan Kadar Asam Urat Tikus Wistar. Jurnal Kimia volume 6 (2) Universitas Udayana, Juli 2012: 127-137.²⁰</p>	<p>4mg/KgBB dan hati ayam 50 ml/kgBB selama 9 hari. Selanjutnya tikus tersebut diberikan perlakuan fraksi aktif antioksidan daun sirsak selama sembilan hari dengan dosis 100, 200, 400mg/kgBB.</p>	<p>dengan persentase penurunan sebesar 86,29% (p=0,001). Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) dapat menurunkan kadar asam urat tikus penelitian.</p>
<p>2 Elbadrawy,E; Sello,A. Evaluation of Nutritional Value and Antioxidant Activity of Tomato Peel Extract. Arabian Journal of Chemistry.23 November 2011.²¹</p>	<p>Ekstrak kulit tomat menggunakan berbagai pelarut: petroleum eter, kloroform, etil asetat dan metanol. Diuji aktivitas antioksidan dievaluasi oleh penentuan nilai peroksida MDA,P-anisidin dan total karbonil dievaluasi selama 4 minggu penyimpanan dalam minyak biji kapas dalam suhu 60°C dan juga dilakukan uji DPXH.</p>	<p>Sebagian besar ekstrak menunjukkan signifikan peningkatan aktivitas antioksidan DPXH dibandingkan BHT (antioksidan buatan). Disisi lain penurunan yang signifikan nilai peroksida P-anisidin, MDA, dan karbonil dengan membandingkan kelompok kontrol dan perlakuan.</p>
<p>3 Kensara, Osama Adnan. Protective Effect of Vitamin C</p>	<p>Desain Penelitian: <i>Post test only control grup desain.</i> Untuk</p>	<p>Kelompok 1 kadar asam urat: 1.3±0.1, kreatinin: 0.63±0.03,</p>

<p>Supplementation on menginduksi Oxonate-induced hiperurisemia diberikan Hyperuricemia and asam oksonat. Hewan Renal injury in coba diabagi menjadi 4 Rats.16 Mei 2013.²² kelompok. Kelompok 1 (Kontrol negatif), Kelompok 2 hanya menerima asam oksonat sebagai kontrol positif, BUN 39.0±1.7. Kelompok 3 menerima asam oksonat dan diberikan vitamin C (200mg/kg/hari dengan sonde lambung selama 4 minggu), kelompok 4 hanya diberikan vitamin C dengan dosis yang sama dengan kelompok 3.</p>	<p>BUN: 32.5±1.6. Kelompok 2 kadar asam urat: 3.1±0.5, kreatinin: 1.31±0.09, BUN: 79.4±5.5. Kelompok 3 kadar asam urat: 1.6±0.2, kreatinin:0.89±0.08, BUN 39.0±1.7. Kelompok 4 asam urat: 1.1±0.1, kreatinin: 0.64±0.04, BUN: 31.7±1.5. Suplementasi vitamin C menunjukkan anti-hiperurisemia, antioksidan, dan aktivitas nefroprotektif.</p>
---	---

Terdapat perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Perbedaan tersebut adalah

- Variabel bebas penelitian (1) adalah ekstrak daun sirsak, sedangkan pada penelitian ini menggunakan ekstrak tomat. Variabel terikat penelitian (1) adalah penurunan kadar asam urat, sedangkan penelitian ini menggunakan kadar GSH plasma. Pada penelitian (1) kadar asam urat ditetapkan berdasarkan reaksi enzimatik menggunakan reagen *uric acid* FS TBHBA,

sedangkan pada penelitian ini adalah pengukuran kadar GSH plasma menggunakan metode DTNB.

- Penelitian (2) menggunakan variabel bebas yaitu ekstrak kulit tomat, sedangkan penelitian ini menggunakan buah tomat yang terdiri dari kulit buah tomat, daging buah tomat dan biji tomat.
- Pada penelitian (3) terdapat perbedaan yaitu variabel bebas yang digunakan berupa vitamin C dengan dosis 200mg/kg/hari, sedangkan penelitian ini menggunakan ekstrak tomat dengan dosis 1 mg/200grBB dan 1,5 mg/200grBB.