

Research Article

Indeks Massa Tubuh Berhubungan dengan Hiperurisemia pada Pasien Tuberkulosis Paru

Oki Nugraha Putra*, Syagafa Mufarridan, Muhammad Arif Saifudin, Shafira Maulida Fitria U, dan Aisyah Fitri Kurniawati

Fakultas Farmasi, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

INFO ARTIKEL

Submit : 26.Jun.2024

Revisi : 18.Jul.2024

Diterima : 30.Jul.2024

*Corresponding Author:

Oki Nugraha Putra,
Fakultas Farmasi,
Universitas Hang Tuah,
Surabaya, Indonesia,
Email:
oki.nugraha@hangtuah.ac.
id

Pirazinamid merupakan salah satu obat antituberkulosis yang digunakan pada fase intensif. Salah satu efek samping pirazinamid yaitu peningkatan kadar asam urat yang seringkali disertai dengan nyeri sendi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor yang berhubungan dengan hiperurisemia dan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap nyeri sendi pada pasien tuberkulosis (TB) paru fase intensif. Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif. Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Perak Timur dan Puskesmas Wonokusomo, Surabaya selama bulan Februari hingga Juli 2023. Tiga ml darah pasien TB paru diambil untuk pemeriksaan kadar asam urat sebelum dan setelah dua bulan pengobatan fase intensif. Dua puluh pasien TB paru yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam penelitian. Sebanyak 13 (65%) pasien mengalami peningkatan kadar asam urat yang signifikan di akhir fase intensif, dari $5,25 \pm 1,98$ mg/dl menjadi $9,43 \pm 1,98$ mg/dl, *p-value* 0,000. Delapan (61,5%) dari 13 pasien dengan peningkatan kadar asam urat disertai dengan nyeri sendi. Indeks massa tubuh (IMT) berhubungan dengan hiperurisemia (*p-value* 0,024, *r* = 0,624). Kadar asam urat $\geq 6,5$ mg/dl secara signifikan berpengaruh terhadap terjadinya nyeri sendi, *p-value* 0,017. IMT berhubungan dengan hiperurisemia pada pasien TB. Kadar asam urat $\geq 6,5$ mg/dl menjadi satu-satunya variabel yang berpengaruh terhadap terjadinya nyeri sendi pada pasien TB yang menjalani pengobatan pada fase intensif. Pengukuran asam urat secara periodik diperlukan terutama pada pasien TB dengan IMT yang besar (gemuk atau obesitas).

Kata kunci: Tuberkulosis; asam urat; nyeri sendi; intensif

*Pyrazinamide is one of the antituberculosis drugs used in the intensive phase. One of the side effects of pyrazinamide is an increase in uric acid levels, often accompanied by joint pain. This study aims to analyze the factors associated with hyperuricemia and the factors that affect joint pain in pulmonary tuberculosis (TB) patients in the intensive phase. It was a prospective cohort study. This study was conducted at Puskesmas Perak Timur and Puskesmas Wonokusomo, Surabaya, from February to July 2023. Three ml of blood from pulmonary TB patients was withdrawn to measure uric acid levels before and after two months of intensive phase treatment. Twenty pulmonary TB patients who met the inclusion criteria were included in the study. Thirteen (65%) patients significantly increased uric acid levels at the end of the intensive phase, from 5.25 ± 1.98 mg/dl to 9.43 ± 1.98 mg/dl, *P-value* 0.000. Eight (61.5%) of the 13 patients with elevated uric acid levels were accompanied by joint pain. Body mass index (BMI) was associated with hyperuricemia (*p-value* 0.024, *r* = 0.624). Uric acid levels ≥ 6.5 mg/dl significantly influenced the occurrence of joint pain, with a *P-value* of 0.017. BMI is associated with hyperuricemia in TB patients. A uric acid level ≥ 6.5 mg/dl is associated with joint pain in TB patients undergoing treatment in the intensive phase. Periodic uric acid measurements are needed, especially in TB patients with a high BMI (overweight or obese).*

Keywords: Tuberculosis; uric acid; arthralgia; intensive

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia. Indonesia tergolong salah satu negara dengan beban terbesar TB paru, TB resisten obat, dan TB HIV di seluruh dunia. Pasien yang terdiagnosis TB harus sesegera mungkin mendapatkan pengobatan untuk mempercepat kesembuhan dan mencegah penularan ke orang lain. Pengobatan TB paru untuk pasien baru dengan obat antituberkulosis (OAT) memerlukan waktu selama enam bulan yang terdiri dari dua bulan fase intensif dan empat bulan fase lanjutan (WHO, 2021).

Fase intensif merupakan tahapan krusial untuk sedini mungkin menurunkan jumlah basil TB di dalam sputum dan dilanjutkan dengan fase lanjutan untuk efek sterilisasi serta mencegah terjadinya resistensi OAT (Magombedze *et al.*, 2021). OAT yang digunakan pada fase intensif terdiri dari rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol, serta dilanjutkan dengan rifampisin dan isoniazid pada fase lanjutan (WHO 2021). Pirazinamid merupakan salah satu OAT yang memiliki penetrasi yang baik pada lesi paru pasien TB yang disertai dengan efek sterilisasi. Penggunaan pirazinamid selama dua bulan pertama bertujuan untuk mempercepat konversi sputum di akhir fase intensif (Gopal *et al.*, 2019). Konversi sputum ialah perubahan hasil basil tahan asam (BTA) atau kultur dari positif menjadi negatif. Konversi sputum di akhir bulan kedua dapat menjadi prediksi keberhasilan pengobatan di bulan keenam (Kartikasari *et al.*, 2021). Selain efektifitas, maka efek samping OAT merupakan hal yang harus menjadi perhatian, dikarenakan efek samping merupakan salah satu faktor penyebab rendahnya kepatuhan pasien TB (Thamineni *et al.*, 2022).

Salah satu efek samping yang paling banyak ditemukan pada pasien TB di fase intensif ialah nyeri sendi yang berhubungan dengan peningkatan kadar asam urat dan dikaitkan dengan pirazinamid. Pirazinamid menginduksi peningkatan asam urat melalui mekanisme penghambatan transporter asam urat di tubulus ginjal, sehingga asam urat mengalami reabsorpsi ke dalam sirkulasi darah (Salem *et al.*, 2017). Hiperurisemia ditandai dengan kadar asam urat di dalam darah $\geq 6,8$ hingga $7,0$ mg/dl. Hiperurisemia lebih sering ditemukan pada pasien TB dengan gangguan ginjal kronis, riwayat penyakit asam urat, dan yang menggunakan obat lain yang juga berpotensi meningkatkan kadar asam urat (Ha *et al.*, 2019). Hiperurisemia tidak selalu disertai dengan nyeri sendi. Studi melaporkan bahwa pasien hiperurisemia dengan riwayat gout arthritis, pasien dengan kegemukan atau obesitas, dan gangguan ginjal berhubungan hiperurisemia disertai dengan nyeri sendi (Russom *et al.*, 2019).

Meskipun sejumlah studi telah melaporkan insiden hiperurisemia maupun nyeri sendi pada pasien setelah menggunakan OAT (Pokam *et al.*, 2018; Chandra Mohapatra *et al.*, 2021), akan tetapi penelitian di Indonesia yang menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan hiperurisemia selama pengobatan di fase

intensif masih belum ada yang melaporkan. Pasien TB dengan hiperurisemia yang disertai dengan nyeri sendi seringkali diberikan obat penurun asam urat. Meskipun demikian, studi menunjukkan bahwa pasien yang mengonsumsi obat penurun asam urat memiliki kepatuhan yang rendah (Setyawan *et al.*, 2022). Meskipun peningkatan asam urat dan nyeri sendi berpotensi rendah terhadap kegagalan pengobatan pasien TB, akan tetapi hiperurisemia meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dengan menginduksi pembentukan garam kalsium (kalsifikasi) di arteri koroner (Bhavendra *et al.*, 2021).

Studi meta-analisis melaporkan bahwa terdapat hubungan antara kadar asam urat dengan risiko kematian terkait penyakit kardiovaskular (Rahimi-Sakak *et al.*, 2019). Selain itu, studi oleh Kim *et al.*, melaporkan bahwa peningkatan kadar asam urat secara signifikan berhubungan dengan meningkatnya risiko nefrolitiasis atau batu ginjal. Semakin besar kadar asam urat, maka semakin besar risiko terjadinya nefrolitiasis (Kim *et al.*, 2017). Oleh karena itu, pemeriksaan kadar asam urat secara periodik pada pasien TB terutama yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular maupun gangguan ginjal sangat diperlukan untuk mencegah dampak negatif terkait hiperurisemia.

Deteksi dini peningkatan kadar asam urat selama pengobatan fase intensif dan faktor-faktor yang memengaruhi terjadinya nyeri sendi pada pasien dengan hiperurisemia dapat digunakan sebagai dasar untuk mengambil tindakan preventif maupun korektif melalui kolaborasi antara klinisi dan farmasis. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu informasi atau bukti ilmiah terkait perubahan kadar asam urat pada pasien TB yang nantinya dapat digunakan sebagai dasar kebijakan pemeriksaan rutin kadar asam urat di fasilitas layanan kesehatan yang melayani pengobatan TB. Berdasarkan latar belakang tersebut, dilakukan penelitian yang menganalisis faktor yang berhubungan dengan hiperurisemia dan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya nyeri sendi pada pasien TB paru selama menjalani pengobatan fase intensif.

MATERIAL DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif untuk menganalisis faktor yang berhubungan dengan hiperurisemia dan faktor-faktor yang memengaruhi terjadinya nyeri sendi pada pasien TB yang menjalani pengobatan fase intensif. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah dengan nomor: No.I/025/UHT.KEPK.03/V/2023. Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Perak Timur dan Puskesmas Wonokusumo, Surabaya dari bulan Mei hingga Agustus 2023.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu pasien TB paru dan belum pernah menggunakan OAT. Pasien yang diduga TB akan dilakukan pemeriksaan sputum menggunakan *GeneXpert* untuk menentukan apakah pasien tergolong TB

sensitif atau TB resisten obat. Sampel diambil secara *non-random sampling* dengan besar sampel menggunakan *total sampling*. *Total sampling* dipilih pada penelitian ini dikarenakan keterbatasan jumlah pasien yang baru terdiagnosis TB paru di Puskesmas tersebut. Pasien yang telah terdiagnosis TB paru akan diberikan OAT dalam bentuk tablet kombinasi dosis tetap (KDT) dengan jumlah tablet yang diminum per harinya berdasarkan berat badan pasien. Setiap tablet KDT mengandung rifampisin 150 mg, isoniazid 75 mg, pirazinamid 400 mg, dan etambutol 275 mg.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu: (a) pasien TB sensitif obat, (b) usia ≥ 18 tahun, (c) tidak menggunakan obat penurun asam urat (alopurinol) selama pengobatan, dan (d) bersedia untuk mengisi dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu: (a) pasien TB dengan riwayat hiperurisemia, (b) menggunakan obat lain yang berpotensi meningkatkan kadar asam urat, seperti diuretik. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diminta untuk mengisi dan menandatangani *informed consent* sebagai bentuk persetujuan untuk diikutsertakan ke dalam penelitian. Wawancara dengan pasien dilakukan untuk mengumpulkan data berupa ada tidaknya penyakit komorbid, riwayat penyakit asam urat, keluhan atau gejala selama pengobatan dengan OAT, dan pengobatan lain yang diminum oleh pasien. Pasien yang telah menyetujui untuk diikutsertakan sebagai subjek penelitian, akan diambil darahnya sebanyak tiga ml oleh petugas medik dan dimasukkan ke dalam tabung *vacutainer* EDTA dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar asam urat. Pemeriksaan kadar asam urat dilakukan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Surabaya.

Data demografi pasien TB yang meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), penyakit komorbid, dan jumlah OAT yang dikonsumsi akan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel. Data kadar asam urat sebelum dan setelah pengobatan fase intensif disajikan sebagai rerata \pm standar deviasi (SD). Uji *paired t-test* digunakan untuk menganalisis perubahan asam urat sebelum dan setelah pengobatan dengan OAT. Perbedaan kadar asam urat pada pasien yang mengalami dan yang tidak mengalami nyeri sendi dianalisis menggunakan *independent t-test*. Uji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* untuk menganalisis normalitas data. Uji korelasi *Pearson* digunakan untuk menganalisis hubungan antara usia dan IMT terhadap asam urat.

Analisis bivariat dengan uji *Chi-square* digunakan untuk menganalisis pengaruh sejumlah variabel, seperti jenis kelamin, usia, IMT, dan asam urat di akhir fase intensif terhadap nyeri sendi. Variabel dengan *p-value* $\leq 0,25$ dari uji *Chi-square* akan dimasukkan ke dalam analisis multivariat logistik biner untuk menganalisis variabel yang paling berpengaruh terhadap terjadinya nyeri sendi. SPSS versi 20.0 digunakan untuk melakukan uji statistik. *p-value* $< 0,05$ dari hasil analisis statistik dinyatakan signifikan.

HASIL

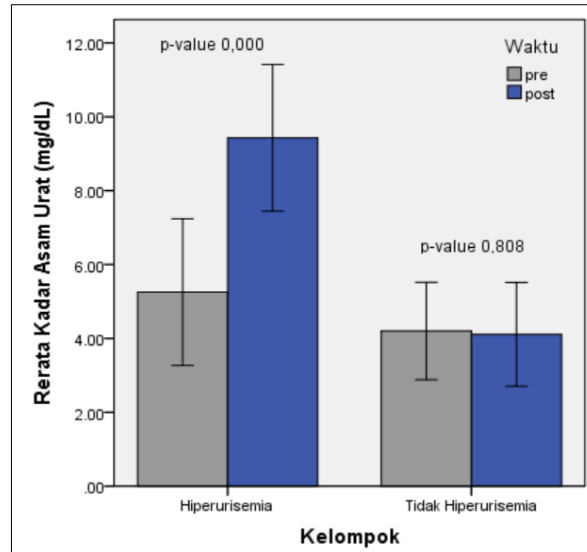
Penelitian ini melibatkan dua puluh pasien TB paru yang memenuhi kriteria inklusi. Keseluruhan pasien dilakukan pemeriksaan sputum sebelum memulai pengobatan menggunakan *GeneXpert* dan didapatkan *Mycobacterium tuberculosis detected* serta hasil sensitif rifampisin. Keseluruhan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengamatan selama dua bulan dengan regimen rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol. Data demografi pasien TB paru pada kelompok dengan dan tanpa hiperurisemia yang meliputi jenis kelamin, usia, berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh (IMT), dan penyakit komorbid seperti ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data Demografi Pasien TB dengan atau Tanpa Hiperurisemia

Variabel	Dengan hiperurisemia (n=13)	Tanpa Hiperurisemia (n=7)	Total (n=20)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	2 (15,4)	3 (42,8)	5 (25)
Perempuan	11 (84,6)	4 (57,2)	15 (75)
Usia (Tahun), Rerata ± SD	45,3 ± 15,3	36,1 ± 15,2	42,1 ± 15,6
Berat Badan (kg), Rerata ± SD	50,15 ± 5,69	50,60 ± 10,98	50,31 ± 7,65
Tinggi Badan (m), Rerata ± SD	1,53 ± 0,04	1,59 ± 0,07	1,55 ± 0,06
IMT (kg/m²), Rerata ± SD	21,39 ± 2,21	19,78 ± 3,17	20,83 ± 2,62
Penyakit komorbid			
DM	4 (30,7)	1 (14,2)	5 (25)
Nyeri Sendi	8 (61,5)	-	8 (40)

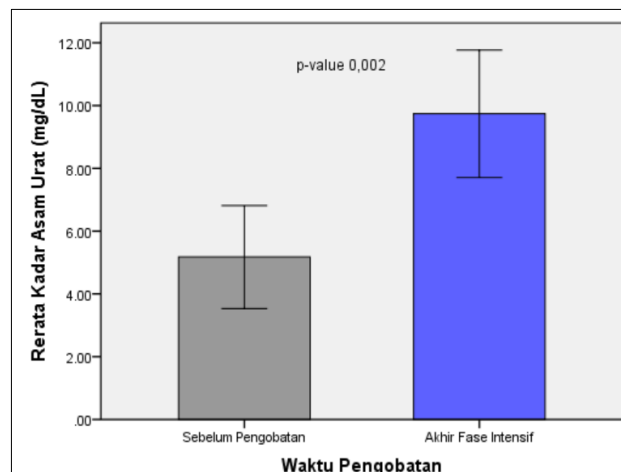
Keterangan: IMT: Indeks Massa Tubuh; DM: Diabetes Melitus

Pasien TB pada penelitian ini didapatkan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dengan rerata usia secara keseluruhan yaitu 42 tahun dan tergolong dalam usia produktif. Perbedaan kadar asam urat sebelum dan setelah dua bulan pengobatan fase intensif pada kelompok dengan hiperurisemia (n=13) dan tanpa hiperurisemia (n=7) seperti ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Perbedaan kadar asam urat pada kedua kelompok

Berdasarkan Gambar 1, kadar asam urat sebelum pengobatan pada pasien TB dengan hiperurisemia sebesar $5,25 \pm 1,98$ mg/dl, sedangkan pada pasien TB tanpa hiperurisemia sebesar $4,2 \pm 1,31$ mg/dl, dengan hasil *p-value* 0,226. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar asam urat sebelum memulai pengobatan pada pasien TB dengan atau tanpa hiperurisemia. Pada pasien TB dengan hiperurisemia, ditemukan peningkatan kadar asam urat yang signifikan di akhir fase intensif, yaitu sebesar $9,43 \pm 1,98$ mg/dl, dengan *p-value* 0,000. Sebaliknya, pada pasien TB tanpa hiperurisemia, kadar asam urat di akhir fase intensif sebesar $4,11 \pm 1,40$ mg/dl, *p-value* 0,808. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terjadi peningkatan asam urat di akhir fase intensif. Perubahan kadar asam urat pada delapan pasien TB yang mengalami nyeri sendi seperti ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Perubahan kadar asam urat pada pasien TB dengan hiperurisemia disertai nyeri sendi

Berdasarkan gambar di atas, didapatkan nilai rerata kadar asam urat meningkat secara signifikan, dari $5,17 \pm 1,64$ mg/dl sebelum pengobatan menjadi $9,73 \pm 2,02$ mg/dl setelah dua bulan fase intensif pada pasien TB yang mengalami nyeri sendi, $p\text{-value} < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa kadar asam urat secara signifikan lebih besar setelah dua bulan fase intensif pada pasien TB dengan hiperurisemia yang mengalami nyeri sendi. Hasil uji korelasi *Pearson*, hubungan antara usia dan IMT dengan asam urat pada pasien TB yang mengalami hiperurisemia ($n=13$) seperti ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Faktor yang Berhubungan dengan Hiperurisemia Pada Pasien TB

Variabel	<i>p-value</i>	Koefisien Korelasi (r)
Usia (Tahun)	0,557	-0,180
IMT (kg/m ²)	0,024*	0,621

*signifikan, $p\text{-value} < 0,05$

Berdasarkan Tabel 2, dari dua variabel, hanya variabel IMT yang berhubungan dengan asam urat dengan hasil koefisien korelasi positif. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar IMT, maka semakin tinggi kadar asam urat pada pasien TB. Hasil analisis uji *Chi-square* sejumlah variabel yang berpengaruh terhadap nyeri sendi pada pasien TB seperti ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Analisis Bivariat Faktor yang Berhubungan dengan Nyeri Sendi

Variabel	Nyeri Sendi		<i>p-value</i>	cOR	CI 95%
	Ya (n=8)	Tidak (n=12)			
Jenis Kelamin					
Laki-laki	1 (12,5)	4 (33,3)	0,292	0,286	0,026 - 3,196
Perempuan	7 (87,5)	8 (66,7)			
Usia (Tahun)					
≥45	5 (62,5)	6 (50)	0,582	1,667	0,269 - 10,334
<45	3 (37,5)	6 (50)			
IMT (kg/m²)					
≥ 23,0	2 (25)	2 (16,6)	0,648	1,667	0,184 - 15,130
< 23,0	6 (75)	10 (83,4)			
Asam Urat (mg/dl)					
≥ 6,5	8 (100)	6 (50)	0,429	0,234 - 0,785	
< 6,5	0	6 (50)			

Keterangan: *signifikan, $p\text{-value} < 0,05$; cOR: Crude Odd Ratio; CI 95%: Confidence Interval 95%

Berdasarkan Tabel 3, hanya variabel asam urat $\geq 6,5$ mg di akhir fase intensif yang berpengaruh terhadap terjadinya nyeri sendi, $p\text{-value} < 0,05$. Dikarenakan hanya ditemukan satu variabel dengan $p\text{-value} \leq 0,25$, sehingga tidak dapat analisis lanjutan menggunakan uji multivariat. Tiga belas pasien TB yang mengalami hiperurisemia, delapan diantaranya disertai dengan keluhan nyeri sendi. Kadar asam urat $\geq 6,5$ mg/dl berpengaruh terhadap terjadinya nyeri sendi.

PEMBAHASAN

Pasien TB pada penelitian ini didapatkan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dengan rerata usia keseluruhan yaitu 42 tahun yang tergolong dalam usia produktif. Sejumlah studi di Indonesia melaporkan hasil yang bervariasi terkait perbedaan jenis kelamin pada pasien TB. Beberapa studi menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak yang terinfeksi TB terkait kebiasaan merokok (Kartikasari *et al.*, 2021). Sebaliknya penelitian lain melaporkan perempuan yang lebih banyak terinfeksi TB. Kontak erat dengan pasien TB dan ventilasi rumah yang kurang baik merupakan faktor risiko infeksi TB pada perempuan (Mutjaba *et al.*, 2022). Perbedaan tersebut dipengaruhi oleh jumlah sampel dan tempat penelitian berlangsung. Studi menunjukkan adanya variasi prevalensi TB di Indonesia. Prevalensi TB di Sumatera sebesar 913, di Jawa-Bali sebesar 593, dan di pulau-pulau lain sebesar 842 per 100.000 penduduk (Noviyani *et al.*, 2021). Hingga saat ini belum ditemukan bukti saintifik apakah laki-laki atau perempuan yang lebih berisiko terkena infeksi TB dan mekanisme yang mendasarinya.

Studi menunjukkan bahwa penyakit TB lebih banyak ditemukan pada usia dewasa produktif (Mujtaba *et al.*, 2022; Karuniawati *et al.*, 2023). Hal ini dikarenakan pada usia tersebut, seseorang memiliki mobilitas yang tinggi dan lebih banyak kontak dengan orang lain, termasuk pasien TB. Meskipun seseorang menunjukkan gejala TB, penegakkan diagnosis TB memerlukan waktu yang lama dan menyebabkan keterlambatan pengobatan. Hal ini menyebabkan pasien TB dapat menyebarkan basil TB ke orang yang sehat dan pada akhirnya mengakibatkan terjadinya infeksi TB (Ayalew *et al.*, 2020). Lebih lanjut, studi menunjukkan pasien TB memiliki kepatuhan minum obat yang rendah dan berdampak terhadap kegagalan pengobatan, sehingga meningkatkan risiko penyebaran basil TB ke orang lain (Karuniawati *et al.*, 2023).

Berdasarkan rerata IMT, pasien TB pada penelitian ini termasuk dalam kategori IMT normal, yang ditandai dengan IMT antara 18,5-23,0 kg/m². Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Putra *et al.*, yang menyatakan bahwa lebih dari 50% pasien TB paru termasuk dalam IMT normal (Putra *et al.*, 2021). Pasien TB dengan IMT kurus hanya ditemukan tiga pasien (15%) pada penelitian ini. IMT merupakan salah satu parameter yang menggambarkan status gizi pasien. Peningkatan IMT selama pengobatan TB mengindikasikan perbaikan status gizi pasien. IMT dapat menjadi parameter keberhasilan terapi TB melalui pengamatan konversi sputum. Pasien TB dengan IMT kurang dari 18,5 kg/m² sebelum pengobatan berhubungan dengan kegagalan pengobatan di akhir pengobatan (Kornfeld *et al.*, 2020). IMT normal pada penelitian ini, berbanding terbalik dengan IMT pada pasien tuberkulosis resisten obat (TB-RO). Penelitian menunjukkan bahwa IMT pada pasien TB-RO lebih banyak ditemukan dalam kategori kurus (Song *et al.*, 2021). Hal ini disebabkan sebagian besar pasien TB-RO merupakan

kasus kambuh dengan tingkat inflamasi paru yang lebih besar dan disertai penurunan nafsu makan dibandingkan dengan pasien tuberkulosis sensitif obat. Pasien TB dengan IMT kurus berhubungan dengan status imunitas yang rendah, sehingga menyebabkan lambatnya eliminasi bakteri TB dari tubuh pasien. Oleh karena itu, pemenuhan gizi yang baik pada pasien TB sangat diperlukan untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan.

Sebesar 25% pasien TB pada penelitian ini disertai dengan penyakit diabetes melitus (DM). Pasien DM khususnya dengan nilai HbA1c yang tidak terkontrol berhubungan dengan meningkatnya risiko infeksi TB. Studi melaporkan bahwa pasien DM meningkatkan risiko infeksi TB dibandingkan pasien tanpa DM (Araia *et al.*, 2021). Pasien DM ditemukan lebih banyak mediator proinflamasi dan senyawa oksidan seperti *reactive oxygen species* (ROS) yang menurunkan aktivitas fagositosis makrofag terhadap eradikasi basil TB dan meningkatkan risiko terbentuknya kavitas paru (Saalai *et al.*, 2021). Oleh karena itu, kontrol gula darah yang baik merupakan hal penting untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder yaitu TB pada pasien DM. Keseluruhan pasien TB dengan DM pada penelitian ini menggunakan obat oral antidiabetes seperti metformin dan golongan sulfonilurea yang tidak memiliki risiko terhadap peningkatan kadar asam urat.

Tiga belas pasien TB pada penelitian ini yang mengalami peningkatan kadar asam urat yang ditunjukkan dengan kadar asam urat ≥ 7 mg/dl di akhir fase intensif. Hal ini sejalan dengan studi oleh Pokam *et al.*, yang menunjukkan bahwa sebesar 58,3% pasien TB mengalami peningkatan kadar asam urat di akhir fase intensif (Pokam *et al.*, 2018). Studi lainnya oleh Han *et al.*, 2017 melaporkan bahwa 65% pasien TB disertai dengan hiperurisemia (Han *et al.*, 2017). Pengobatan pada fase intensif dengan pirazinamid secara signifikan berhubungan dengan hiperurisemia dibandingkan pada fase lanjutan. Ekskresi asam urat bergantung terhadap laju filtrasi glomerulus (LFG). Pasien TB dengan gangguan ginjal menyebabkan penurunan LFG yang berdampak terhadap penurunan ekskresi asam urat (Sun *et al.*, 2021) Oleh karena itu, pasien TB dengan gangguan ginjal lebih berisiko untuk mengalami hiperurisemia.

Pirazinamid merupakan suatu *prodrug* yang akan diubah oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat dan oleh enzim *xanthin oxidase* diubah menjadi 5-hidroksi asam pirazonat yang menghambat ekskresi asam urat di tubulus ginjal. Oleh karenanya, asam urat mengalami reabsorpsi ke dalam sirkulasi darah melalui *urate transporter 1* (URAT1) dan menyebabkan hiperurisemia (Sun *et al.*, 2021). Pirazinamid pada dosis terapeutik menurunkan ekskresi asam urat hingga lebih dari 80%. Dosis pirazinamid untuk infeksi TB ialah 20-35 mg/kg/hari. Efikasi terapeutik dari pirazinamid bergantung terhadap konsentrasinya di dalam darah, yaitu 20-50 mcg/ml. Konsentrasi pirazinamid di dalam darah lebih dari 60 mcg/ml dikaitkan dengan hiperurisemia dan artralgia (Lucena *et al.*, 2019).

Berdasarkan Tabel 2, dari dua variabel, hanya variabel IMT yang berhubungan dengan asam urat dengan hasil koefisien korelasi positif. Hal ini

menunjukkan bahwa semakin besar IMT, maka semakin tinggi kadar asam urat pada pasien TB. IMT berhubungan dengan kadar asam urat pada pasien TB dengan hiperurisemia. Studi oleh Liu *et al.*, 2021 melaporkan bahwa IMT berhubungan dengan hiperurisemia. IMT dengan kategori kegemukan atau obesitas secara signifikan meningkatkan insiden hiperurisemia (Liu *et al.*, 2021). Pasien TB yang mengalami hiperurisemia dengan IMT gemuk ditemukan sebanyak tiga pasien (25%) pada penelitian ini. Hal ini sejalan dengan studi oleh Usman *et al.*, 2019 yang menyatakan bahwa sebesar 25% pasien hiperurisemia memiliki IMT obesitas dan kadar asam urat meningkat seiring meningkatnya IMT (Usman *et al.*, 2019).

Hubungan antara IMT terutama obesitas dengan kadar asam urat dapat dijelaskan melalui dua faktor, yaitu produksi yang berlebihan dan penurunan ekskresi renal. Hiperurisemia berhubungan dengan akumulasi lemak di dalam tubuh. Seseorang dengan obesitas viseral, terjadinya hiperurisemia dipengaruhi oleh produksi berlebihan dan penurunan ekskresi dan klirens asam urat. Lebih lanjut, akumulasi lemak viseral menginduksi peningkatan influks asam lemak bebas di dalam plasma ke dalam liver dan vena porta hepatika, yang menstimulasi sintesis trigliserida yang diikuti dengan lonjakan pembentukan asam urat melalui aktivasi jalur sintesis asam urat. Setiap penambahan IMT lebih 5 kg/m² akan meningkatkan risiko terjadinya gout arthritis sebesar 55% (Yang *et al.*, 2021).

Hubungan antara IMT dengan kadar asam urat juga dipengaruhi oleh hormon leptin. Meningkatnya IMT akan memicu pelepasan hormon leptin yang berfungsi mengatur konsentrasi asam urat di dalam darah. Oleh karena itu, peningkatan hormon leptin akan memicu terjadinya hiperurisemia (Raharjo *et al.*, 2022). Selain itu, peningkatan IMT akan meningkatkan risiko hipertensi dan hiperlipidemia yang berdampak terhadap hiperurisemia. Pasien hipertensi 1,7 kali lebih berisiko terjadinya hiperurisemia dibandingkan yang tanpa hipertensi (Huang *et al.*, 2020).

Tiga belas pasien TB yang mengalami hiperurisemia, delapan diantaranya disertai dengan keluhan nyeri sendi. Kadar asam urat $\geq 6,5$ mg/dl berpengaruh terhadap terjadinya nyeri sendi. Asam urat memiliki kelarutan yang sangat kecil di dalam air. Kondisi hiperurisemia menyebabkan penumpukan kristal asam urat di jaringan sendi yang menyebabkan berlangsungnya proses inflamasi dengan infiltrasi makrofag dan neutrofil yang memicu pelepasan mediator prostaglandin dan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga menimbulkan rasa nyeri (Kimura *et al.*, 2021). Meskipun seringkali tidak bergejala, hiperurisemia dapat menyebabkan deposisi kristal asam urat dan berpotensi menyebabkan tiga gejala utama yaitu gout, urolitiasis, dan nefropati urat. Studi oleh Kwon *et al.*, melaporkan bahwa terjadinya atropati selama pengobatan TB dikaitkan dengan penggunaan pirazinamid dengan onset terjadinya atropati yaitu 42 hari (Kwon *et al.*, 2020). Meskipun sejumlah pasien mengalami arthralgia, tidak ditemukan pasien yang menghentikan OAT selama fase intensif.

Peranan yang krusial dari pirazinamid terhadap luaran terapi TB, jika terjadi hiperurisemia, maka sebaiknya tidak dijadikan sebagai indikator untuk menghentikan pirazinamid meskipun pasien menunjukkan gejala nyeri sendi. Penggunaan obat penurun asam urat seperti alopurinol maupun febuxostat dapat diberikan pada pasien TB dengan hiperurisemia khususnya yang disertai dengan nyeri sendi. Kedua obat tersebut memiliki efikasi dan profil keamanan yang baik sebagai obat untuk menurunkan asam urat selama terapi TB (Pichholiya *et al.*, 2016).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, jumlah sampel yang relatif kecil, sehingga hasil yang didapatkan belum dapat menggambarkan populasi TB secara umum. Kedua, tidak dilakukan pengukuran sejumlah variabel yang berhubungan dengan hiperurisemia seperti kadar kreatinin serum maupun profil lipid. Ketiga, pola diet pasien tidak dilakukan pengamatan yang dapat berpengaruh terhadap kadar asam urat. Oleh karena itu, penelitian lanjutan dengan memperbesar jumlah sampel serta melakukan pengukuran terhadap serum kreatinin, profil lipid, dan pola diet pasien sangat diperlukan untuk mendapatkan hasil yang lebih baik. Penelitian ini memberikan tambahan informasi saintifik terkait pentingnya pemeriksaan kadar asam urat secara berkala pada pasien TB selama menjalani pengobatan fase intensif, terutama pada pasien dengan IMT gemuk atau obesitas.

KESIMPULAN

Kesimpulan pada penelitian ini ialah terdapat hubungan antara indeks massa tubuh pasien TB dengan kadar asam urat. Semakin tinggi indeks massa tubuh akan diikuti oleh meningkatnya kadar asam urat. Kadar asam urat $\geq 6,5$ mg/dl berpengaruh terhadap terjadinya nyeri sendi pada pasien TB. Pengukuran asam urat secara periodik diperlukan terutama pada pasien TB dengan IMT yang besar.

KELAIKAN ETIK PENELITIAN

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah dengan nomor: No.I/025/UHT.KEPK.03/V/2023.

DAFTAR PUSTAKA

Araia, Zenawi Zeramariam, Araia Berhane Mesfin, Amanuel Hadgu Mebrahtu, Adiam Ghebreyohanns Tewelde, Randa, Tuumzghi Osman, and Andom Hagos. 2021. "Diabetes Mellitus and Its Associated Factors in Tuberculosis Patients in Maekel Region, Eritrea: Analytical Cross-Sectional Study." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 14(4): 515-523. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S293557>

- Ayalew, Yibeltal Estemech, Fikadu Ambaw Yehualashet, Worknesh Akanaw Bogale, and Mengistu Berhanu Gobeza. 2020. "Delay for Tuberculosis Treatment and Its Predictors among Adult Tuberculosis Patients at Debremarkos Town Public Health Facilities, North West Ethiopia." *Tuberculosis Research and Treatment* 2020: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/1901890>
- Bhavendra, Anak Agung Gede Bilwa, Yuliana, Muliani, and I Nyoman Gede Wardana. 2021. "Asam Urat Serum Tinggi dan Risiko Mortalitas Kardiovaskular: Sebuah Tinjauan Sistematis Penelitian Kohort." *Intisari Sains Medis* 12(1): 41-46. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.945>
- Gopal, Pooja, Gerhard Grüber, Véronique Dartois, and Thomas Dick. 2019. "Pharmacological and Molecular Mechanisms Behind the Sterilizing Activity of Pyrazinamide." *Trends in Pharmacological Sciences* 40(12): 930-940. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.10.005>
- Ha, You-Jung, Sang Wan Chung, Jae Hyun Lee, Eun Ha Kang, Yun Jong Lee, and Yeong Wook Song. 2019. "Clinical Features and Risk Factors for Gout Attacks During Anti-Tuberculosis Treatment: A Case-Control Study in South Korea." *International Journal of Rheumatic Diseases* 22(10): 1905-1911. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13697>
- Han, X. Q., Yu Pang, Yan Ma, Yu Hong Liu, Ru Guo, Wei Shu, Xue Rui Huang, Qi Ping Ge, Jian Du, and Wei Wei Gao. 2017. "Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China." *Biomed Environ Sci* 30(2): 139-142. <https://doi.org/10.3967/bes2017.018>
- Huang, Xiao-Bo, Wen-Qiang Zhang, Wei-Wei Tang, Ya Liu, Yuan Ning, Chuan Huang, Jian-Xiong Liu, Yan-Jing Yi, Rong-Hua Xu, and Tzung-Dau Wang. 2020. "Prevalence and Associated Factors of Hyperuricemia among Urban Adults Aged 35-79 Years in Southwestern China: a Community-Based Cross-Sectional Study." *Scientific Reports* 10(1): 15683. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72780-3>
- Kartikasari, Widyananda, Oki Nugraha Putra, Hardiyono Hardiyono, and Ana Khusnul Faizah. 2021. "Korelasi antara Konversi BTA pada Fase Intensif dan Lanjutan pada Pasien TB Paru Kategori I." *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(1): 81-88. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v7i1.4039>

- Karuniawati, Hidayah, Gayuh Ilham Rahmadi, and Erindyah Retno Wikantyasning. 2023. "Non-adherence Factors to Tuberculosis Treatment in Pulmonary Tuberculosis Patients in Surakarta Central General Hospital, Indonesia." *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 9(2): 193–201. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v9i2.9109>
- Kim, Seolhye, Yoosoo Chang, Kyung Eun Yun, Hyun-Suk Jung, Soo-Jin Lee, Hocheol Shin, and Seungho Ryu. 2017. "Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study." *American Journal of Kidney Diseases* 70(2): 173–181. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.053>
- Kimura, Yoshitaka, Daisuke Tsukui, and Hajime Kono. 2021. "Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis." *Int. J. Mol. Sci.*, 22(22): 12394. <https://doi.org/10.3390/ijms222212394>
- Kornfeld, Hardy, Shruthi B Sahukar, Elizabeth Procter-Gray, Nathella P Kumar, Kim West, Kevin Kane, Mohan Natarajan, Wenjun Li, Subash Babu, and Vijay Viswanathan. 2020. "Impact of Diabetes and Low Body Mass Index on Tuberculosis Treatment Outcomes." *Clinical Infectious Diseases* 71(9): 392–398. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa054>
- Kwon, Byoung Soo, Youlim Kim, Sang Hoon Lee, Sung Yoon Lim, Yeon Joo Lee, Jong Sun Park, Young-Jae Cho, Ho Il Yoon, Choon-Taek Lee, and Jae Ho Lee. 2020. "The High Incidence of Severe Adverse Events Due to Pyrazinamide in Elderly Patients with Tuberculosis." *PLoS ONE* 15(7): e0236109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236109>
- Liu, Weiqi, Weiling Liu, Shaoling Wang, Huichun Tong, Jianmin Yuan, Zhenning Zou, Jianwen Liu, Donghai Yang, and Zhongxing Xie. 2021. "Prevalence and Risk Factors Associated with Hyperuricemia in the Pearl River Delta, Guangdong Province, China." *Risk Management and Healthcare Policy* 14: 655–663. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S293913>
- Lucena, Stefania de Medeiros Araujo, Carlos Augusto Abreu Alberio, Ana Carla Godinho Pinto, and José Luiz Fernandes Vieira. 2019. "Serum Pyrazinamide Concentrations in Patients with Pulmonary Tuberculosis." *J. Bras Pneumol* 45(2): e20180254. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180254>
- Magombedze, Gesham, Jotam G. Pasipanodya, Tawanda Gumbo. 2021. "Bacterial Load Slopes Represent Biomarkers of Tuberculosis Therapy Success, Failure, and Relapse." *Communications Biology* 4(1): 664. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02184-0>

- Mohapatra, Ganesh Chandra, Khan, Mohammad Javed Khan, and Smruti Ranjan Nayak. 2021. "Incidence of Hyperuricemia and Gouty Arthritis in Patients Taking Pyrazinamide for the Treatment of Tuberculosis." *Annals of R.S.C.B.* 25(6): 324-328. <http://annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/5294>
- Mujtaba, Mariam Ahmed, Matthew Richardson, Hira Shahzad, Muhammad Ishaq Javed, Ghazala Kaukab Raja, Pakeeza Arzoo Shaiq, Pranabashis Haldar, and Sadia Saeedc. 2022. "Demographic and Clinical Determinants of Tuberculosis and TB Recurrence: A Double-Edged Retrospective Study from Pakistan." *J Trop Med*, 28: 4408306. <https://doi.org/10.1155/2022/4408306>
- Noviyani, Alvera, Tanawin Nopsopon, and Krit Pongpirul. 2021. "Variation of Tuberculosis Prevalence Across Diagnostic Approaches and Geographical Areas of Indonesia." *PLoS ONE* 16(10): e0258809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258809>
- Putra, Oki Nugraha, Eka Diah Putri Pitaloka, and Hardiyono Hardiyono. 2021. "Evaluasi Konversi Sputum dan Faktor Korelasinya pada Pasien Tuberkulosis Paru Kategori I dengan Diabetes Melitus." *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* 8(1): 38-45 <https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i12021.38-45>
- Pichholiya, Meenu, Arvind Kumar Yadav, S. K. Luhadia, Jameela Tahashildar, and M. L. Aseri. 2016. "A Comparative Study of Efficacy and Safety of Febuxostat and Allopurinol in Pyrazinamide-Induced Hyperuricemic Tubercular Patients." *Indian Journal of Pharmacology* 48(5): 522-525. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.190729>
- Pokam, Benjamin David Thumamo, Jude E Enoh, Aniekan-Augusta O Eyo, Nse O Umoh, and Prisca W Guemdjom. 2018. "Uric Acid Levels in Patients on Antituberculosis Drugs in the Southwest Region of Cameroon." *International Journal of Mycobacteriology* 7(1): 89-91. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_161_17
- Raharjo, Slamet, and Olivia Andiana. 2022. "Association of Body Mass Index with The Risk of Gout Arthritis in Male and Female with Underweight, Normal Weight, Overweight, Obese." *Jurnal Ilmiah Mandala Education* 8(2): 1324-1331. <http://dx.doi.org/10.58258/jime.v8i2.3035>
- Rahimi-Sakak, Fateme, Mahsa Maroofi, Jamal Rahmani, Nick Bellissimo, and Azita Hekmatdoost. 2019. "Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies of Over a Million Participants." *BMC Cardiovascular Disorders* 19(1): 218. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1215-z>

- Russom, Mulugeta, Hager Tesfaselassie, Rozina Goitom, Tadese Ghirmai, Freweini Weldedhawariat, Abiel Berhe, Dawit Tesfai, Merhawi Debesai, Tesfit Berhane, and Henok G. Woldu. 2019. "Risk Factors of Gout in MDR-TB Patients in Eritrea: A Case-Control Study." *Tuberculosis Research and Treatment* 2019: 9429213. <https://doi.org/10.1155/2019/9429213>
- Saalai, Kavin Mani, and Anita Mohanty. 2021. "The Effect of Glycemic Control on Clinico-Radiological Manifestations of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Diabetes Mellitus." *International Journal of Mycobacteriology*, 10(3): 268–270. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_133_21
- Salem, C. Ben, Raoudha Slim, Neila Fathallah, and Houssem Hmouda. 2017. "Drug-Induced Hyperuricaemia and Gout." *Rheumatology* 56(5): 679–688. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew293>
- Setyawan, Dzaki Edmonda, Endang Mahati, and Nani Maharani. 2022. "Factors Affecting Patient Adherence to Pharmacological Therapy in Gout Arthritis and Hyperuricemia." *Jurnal Kedokteran Diponegoro* 11(3): 124-130. <https://doi.org/10.14710/dmj.v11i3.32688>
- Song, Wan-Mei, Jing Guo, Ting-Ting Xu, Shi-Jin Li, Jin-Yue Liu, Ning-Ning Tao, Yao Liu, Qian-Yun Zhang, Si-Qi Liu, Qi-Qi An, Yi-Fan Li, Chun-Bao Yu, Ji-Hua Dong, and Huai-Chen Li. 2021. "Association between body mass index and newly diagnosed drug-resistant pulmonary tuberculosis in Shandong, China from 2004 to 2019." *BMC Pulmonary Medicine* 21(1): 399. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01774-2>
- Sun, Hao-Lu, Yi-Wan Wu, He-Ge Bian, Hui Yang, Heng Wang, Xiao-Ming Meng, and Juan Jin. 2021. "Function of Uric Acid Transporters and Their Inhibitors in Hyperuricaemia." *Front. Pharmacol* 12: 667753. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.667753>
- Thamineni, Rajavardhana, Ramalingam Peraman, Jayakumar Chenniah, Geethavani Meka, Ashok Kumar Munagala, Vijayakumar Thangavel Mahalingam, and Rajanandh Muhasaparur Ganesan. 2022. "Level of Adherence to Anti-Tubercular Treatment among Drug-Sensitive Tuberculosis Patients on a Newly Introduced Daily Dose Regimen in South India: A Cross-Sectional Study." *Trop Med Int Health*, 27(11): 1013–1023. <https://doi.org/10.1111/tmi.13824>
- Usman, Stefanie Yuliana, Guntur Darmawan, Lanியati Hamijoyo, and Rachmat G Wachjudi. 2019. "Hyperuricemia Prevalence and Its Metabolic Syndrome Profiles." *Indonesian Journal of Rheumatology*, 11(2): 175-180. <https://doi.org/10.37275/ijr.v11i2.118>

World Health Organization. "WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Module 4: Treatment Drug-Susceptible Tuberculosis Treatment." 2021

Yang, Lu, Zhen'an He, Xuan Gu, Hao Cheng, and Lin Li. 2021. "Dose-Response Relationship Between BMI and Hyperuricemia." *International Journal of General Medicine* 14: 8065-8071. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S341622>