

Efek Obat Antituberkulosis Fase Intensif dan Mengonsumsi Makanan yang Mengandung Purin Terhadap Kadar Asam Urat Pasien Tuberkulosis

Mustaming^{1*}, Eka Farpina¹, Supri Hartini¹, Joko Spto Pramono², Aminah Toaha³

- 1) Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur
 - 2) Jurusan Keperawatan, Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur
 - 3) Jurusan Gizi dan Dietetika, Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur
- Correspondence to: mustamin3.ms@gmail.com

ABSTRACT

Tanggal Submit:
14 April 2021

Tanggal Review:
29 November 2021

Tanggal Publish
Online:
21 Juni 2022

A high prevalence of TB requires serious treatment with Anti-Tuberculosis Therapy, but the side effects can gain uric acid levels. This study aimed to analyze the effects of intensive phase therapy and high purine consumption patterns with uric acid levels in TB patients with Anti-Tuberculosis Therapy. This research was an analytic study using a prospective cohort design. The population was all tuberculosis patients who received Anti-Tuberculosis Therapy at several Public Health Centers in Samarinda. The sampling technique used consecutive sampling approach. The respondents were selected according to the inclusion criteria and had signed the informed consent. Furthermore, the venous blood was measured to know the levels of the uric acid pre-test. The measurements of uric acid levels post-test were carried out after undergoing Anti-Tuberculosis Therapy for 2 months and filling out the FFQ questionnaire to determine the patterns of high purine consumption. The collected data was analyzed using a t-paired and a one-way anova test. T-Paired test results exhibited that there were increasing trend in the average uric acid levels after following Anti-Tuberculosis Therapy in an intensive phase of 2.53 mg / dL (39.78%) with p-value <0.001. Besides, the one way anova test results showed that the average difference in uric acid levels in respondents who consumed high purine 4-6 times/week was 3.16 mg / dL and was higher than respondents who never consumed high purine or those who consumed high purine 1-3 times/week with a p-value <0.001. An average increase in uric acid levels in TB patients after undergoing the intensive phase of Anti-Tuberculosis Therapy for 2 months with a pyrazinamide and ethambutol regimen and an increase in uric acid levels was higher compared to respondents who consumed high purine.

Keywords: *Uric acid level, High purine consumption, Intensive phase*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* dan juga dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (Kemenkes, 2018). Tuberkulosis merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian dan penyebab utama kematian akibat penyakit menular. Kematian yang disebabkan oleh penyakit tuberkulosis pada tahun 2017 sebanyak 1,3 juta

(World Health Organization, 2018). Menurut WHO, jumlah kasus baru penyakit tuberkulosis di seluruh dunia pada tahun 2017 sebanyak 6,4 juta dan mengalami peningkatan sejak tahun 2013 setiap tahun. Pada tahun 2009-2012 telah dilaporkan sebanyak 5,6-5,8 juta kasus baru. Indonesia menempati urutan kedua tertinggi di dunia setelah India yaitu sebanyak 11% (World Health Organization, 2018). Jumlah kasus baru penyakit tuberkulosis di Kalimantan Timur pada tahun 2016 yaitu sebanyak 2.383 kasus dengan penemuan kasus baru tertinggi di Kota Samarinda dan Balikpapan yaitu sebanyak 457 kasus (Dinkes Kaltim, 2017).

Upaya yang telah dilakukan oleh WHO dalam mencegah penyakit tuberkulosis yaitu dengan mengembangkan sebuah strategi pengendalian tuberkulosis yang dikenal sebagai strategi *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS). Fokus utama dari strategi DOTS yaitu penemuan dan penyembuhan pasien. Di Indonesia juga telah diterapkan strategi DOTS sebagai upaya dalam mengatasi peningkatan penyakit tuberkulosis dengan prioritas diberikan kepada pasien tuberkulosis tipe menular dan pengobatan pasien tuberkulosis (Kemenkes, 2014).

Pengobatan tuberkulosis terdiri dari tahap intensif dan tahap lanjutan. Pengobatan tuberkulosis tahap intensif yaitu 2 bulan pertama dengan tujuan untuk menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien. Sedangkan, pengobatan tahap lanjutan yaitu selama 4 bulan dengan tujuan untuk membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada didalam tubuh, sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan (Kemenkes, 2014).

Pengobatan tuberkulosis menggunakan obat antituberkulosis (OAT) yang terdiri dari obat lini-pertama dan obat lini-kedua. Obat lini pertama terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, streptomisin injeksi dan dikelompokkan sesuai dengan kategorinya. Sedangkan obat lini-kedua terdiri dari obat injeksi (kanamycin, amikacin, capreomycin), fluorokuinolon (moxifloxacin, levofloksasin, ofloksasin), bakteriostatik (ethionamide, prothionamide, cycloserine, para amino salisilat (PAS)) (Departemen Kesehatan, 2011).

Efek samping dari penggunaan obat antituberkulosis seperti pirazinamid dan etambutol dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat karena asam pirazoat dari

metabolit pirazinamid dan etambutol menghambat ekskresi asam urat dengan mengurangi transport urat di tubulus proksimal ginjal (Louthrenoo et al., 2015). Pirazinamid menstimulasi reseptor URAT1 yaitu transporter yang berperan dalam mereabsorpsi asam urat pada tubulus, sedangkan etambutol menghambat *The Organic Anion Transporter 1* dan *The Organic Anion Transporter 3* yang berfungsi dalam mengekskresikan asam urat melalui tubulus ginjal. Peningkatan kadar asam urat dalam darah disebabkan karena asam urat yang berlebihan tidak tertampung dan termetabolisme oleh tubuh sehingga dapat menyebabkan penimbunan monosodium urat di jaringan (Haqiqi & Wahyunita, 2017).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Louthrenoo et al., (2015), mengatakan bahwa peningkatan kadar asam urat pada penggunaan pirazinamid dan etambutol disebabkan karena penurunan *uric acid clearance* yang reversible, tetapi tidak memiliki efek negative pada fungsi ginjal. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Diana & Matheos (2013), mengatakan terjadi peningkatan kadar asam urat serum pada fase intensif, terutama pada minggu ke-4 dan relative menetap pada minggu ke-8 pengobatan OAT

dan terdapat penurunan pada minggu ke-12 (Diana & Matheos, 2013).

Peningkatan asam urat pada pasien tuberkulosis tidak hanya disebabkan oleh penggunaan terapi OAT, tetapi juga dapat disebabkan oleh makanan yang mengandung tinggi purin. Asam urat ini merupakan hasil akhir dari metabolisme purin melalui reaksi katalis *xanthine oxidase* (Şişmanlar et al., 2015). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa asupan makanan tinggi purin berpengaruh terhadap peningkatan kadar asam urat (Diantari & Kusumastuti, 2013).

Penelitian ini bertujuan menganalisis efek obat antituberkulosis fase intensif dan konsumsi purin terhadap kadar asam urat pasien tuberkulosis. Berdasarkan penelitian sebelumnya hanya melihat pengaruh obat antituberkulosis terhadap kadar asam urat, tetapi belum dilakukan penelitian apakah peningkatan kadar asam urat disebabkan oleh obat antituberkulosis atau konsumsi tinggi purin. Penelitian ini memiliki *novelty* yaitu selain menganalisis efek samping obat antituberkulosis fase intensif juga menganalisis konsumsi makanan yang mengandung purin terhadap peningkatan kadar asam urat. Pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar asam urat sebelum dan setelah menjalani terapi fase intensif dan juga

konsumsi purin selama menjalani terapi obat antituberkulosis fase intensif.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan desain penelitian kohort prospektif, yaitu suatu penelitian dengan melakukan analisis hubungan variabel independen dengan variabel dependen tanpa melakukan suatu perlakuan atau manipulasi terhadap subyek penelitian.

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien tuberkulosis yang menjalani terapi OAT di beberapa Puskesmas di Kota Samarinda. Sampel dalam penelitian ini adalah semua anggota populasi yang telah menandatangani *informed consent* dan memenuhi kriteria inklusi yaitu responden yang kooperatif, tidak mengkonsumsi obat penurun asam urat dan alkohol, IMT < 27 kg/m², sedang menjalani terapi obat antituberkulosis fase intensif. Jumlah sampel dalam penelitian ini yaitu sebanyak 30 responden.

Instrumen yang digunakan dalam melakukan pemeriksaan kadar asam urat sebelum dan setelah menjalani terapi obat antituberkulosis fase intensif yaitu fotometer sedangkan untuk mengukur konsumsi purin menggunakan

Food Frequency questionnaire (FFQ). Sebelum melakukan pengambilan sampel, Peneliti terlebih dahulu memberikan penjelasan kepada calon responden tentang tujuan dan prosedur penelitian serta apa yang harus dilakukan oleh responden selama penelitian berlangsung. Setelah responden menyetujui untuk berpartisipasi dalam penelitian ini kemudian diberikan lembar *informed consent* untuk ditandatangani sebagai bukti persetujuan kemudian dilakukan pengambilan darah vena untuk mengukur kadar asam urat. Selain melakukan pemeriksaan kadar asam urat juga dilakukan pengukuran konsumsi purin dengan menggunakan *Food Frequency questionnaire*.

Analisis data dilakukan secara komputerisasi dengan menggunakan uji statistik yaitu *paired t-test* dan *one-way anova*. Uji *paired t-test* digunakan untuk menganalisis perbedaan kadar asam urat sebelum dan setelah menjalani terapi obat antituberkulosis selama fase intensif. Uji *one-way anova* digunakan untuk menganalisis perbedaan peningkatan kadar asam urat berdasarkan konsumsi purin untuk data lebih dari 2 kelompok.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian yang didapatkan hasil seperti berikut ini :

Table 1. Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kelamin, Umur dan Pendidikan Terakhir

No.	Karakteristik	n	%	N
1.	Jenis Kelamin			30
	Laki-laki	11	36,7	
	Perempuan	19	63,3	
2.	Umur			30
	17-25 Tahun	5	16,7	
	26-35 Tahun	4	13,3	
	36-45 Tahun	8	26,7	
	46-55 Tahun	6	20,0	
	56-65 Tahun	3	10,0	
	> 65 Tahun	4	13,3	
3.	Pendidikan Terakhir			30
	SD	8	26,7	
	SMP	3	10,0	
	SMA/ SMK	14	46,7	
	Perguruan Tinggi	5	16,7	

Karakteristik pasien tuberkulosis yang menjalani terapi OAT fase intensif ditunjukkan pada tabel 1. Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin diperoleh sebagian besar responden berjenis kelamin perempuan yaitu sebesar 63,3% dari 30 responden. Karakteristik responden berdasarkan umur menunjukkan hampir setengah responden berusia 36-45 tahun yaitu sebanyak 26,7% dari 30 responden. Karakteristik responden berdasarkan pendidikan terakhir responden menunjukkan bahwa hampir setengah

responden dengan tingkat pendidikan terakhir SMA/ SMK yaitu sebanyak 46,7% dari 30 responden.

Tabel 2. Uji Beda Rerata Peningkatan Kadar Asam Urat Sebelum dan Setelah Menjalani Terapi OAT Fase Intensif

Kadar Asam Urat	Mean \pm SD	Correlation	p
Sebelum	6,36 \pm 1,67	0,882	<0,001
Setelah	8,89 \pm 1,93		
Selisih	2,53 \pm 0,91		

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 2 menunjukkan rerata peningkatan kadar asam urat sebelum dan setelah menjalani terapi OAT fase intensif. Hasil uji *paired t-test* menunjukkan nilai $p < 0,001$ dan rerata kadar asam urat sebelum menjalani terapi OAT pada fase intensif sebesar 6,36 dengan standar deviasi 1,67 sedangkan setelah menjalani terapi OAT pada fase intensif rerata kadar asam urat meningkat menjadi 8,89 dengan standar deviasi 1,93. Hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan rerata kadar asam urat sebelum dan setelah menjalani terapi OAT fase intensif.

Tabel 3. Perbedaan Rerata Kadar Asam Urat Berdasarkan Pola Konsumsi Purin

No.	Pola Konsumsi Purin	Selisih Rerata Kadar Asam Urat	P
		Mean \pm Standar Deviasi	
1.	Konsumsi Purin Tinggi		< 001
	Tidak pernah	1,54 \pm 0,81	
	1-3 kali/ minggu	2,43 \pm 0,74	
	4-6 kali/minggu	3,16 \pm 0,41	
2.	Konsumsi Purin Perlu Dibatasi		0,001
	1-3 kali/ minggu	1,84 \pm 0,98	
	4-6 kali/ minggu	2,16 \pm 0,83	

1-3 kali/hari 3,14 ± 0,43

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 3 menunjukkan bahwa selisih rerata kadar asam urat pada responden yang mengkonsumsi purin tinggi 4-6 kali/ minggu sebanyak 3,16 mg/dL dan lebih tinggi dibandingkan dengan responden tidak pernah mengkonsumsi purin tinggi atau yang mengkonsumsi purin tinggi 1-3 kali/minggu dengan nilai $p < 0,001$. Selain itu, responden yang mengkonsumsi purin perlu dibatasi menunjukkan bahwa selisih rerata kadar asam urat pada responden yang mengkonsumsi purin perlu dibatasi 1-3 kali/ hari lebih tinggi dibandingkan dengan responden yang mengkonsumsi purin perlu dibatasi 1-3 kali/minggu atau 4-6 kali/minggu dengan nilai $p = 0,001$.

PEMBAHASAN

Prevalensi TB yang masih tinggi memerlukan penanganan yang serius, salah satunya dengan strategi DOTS. Namun, penggunaan obat antituberkulosis seperti pirazinamid dan etambutol pada fase intensif memberikan efek samping terhadap peningkatan kadar asam urat (hiperurisemia). Hiperurisemia pada penderita TB dengan terapi pirazinamid dan etambutol disebabkan karena *underexcretion* (Gerdan et al., 2013).

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 2 menunjukkan rerata kadar asam urat sebelum menjalani terapi OAT sebesar 6,36 mg/dL dan setelah menjalani terapi OAT meningkat menjadi 8,89 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa ada peningkatan rerata kadar asam urat setelah menjalani terapi OAT pada fase intensif sebesar 2,53 mg/dL.

Hiperurisemia terjadi karena 70% urat dikeluarkan melalui ginjal, namun pada penderita tuberkulosis dengan terapi pirazinamid dan etambutol ekskresi ginjal terganggu sehingga menyebabkan penurunan ekskresi urat pada ginjal (Q. et al., 2014). Penurunan ekskresi urat disebabkan karena *Pyrazinoic acid* yang merupakan metabolik utama dari pirazinamid dapat menghambat sekresi asam urat di tubulus ginjal sehingga menyebabkan hiperurisemia (Gerdan et al., 2013).

Hiperurisemia pada terapi pirazinamid disebabkan karena reseptor URAT-1 yang berperan sebagai transporter dalam mereabsorpsi asam urat pada tubulus distimulasi sehingga memfasilitasi pertukaran ion di tubulus ginjal yang menyebabkan reabsorpsi asam urat berlebih. Hal ini menyebabkan transport urat di tubulus proksimal berkurang sehingga terjadi penurunan ekskresi UAC1 dan UUA pada ginjal (Louthrenoo et al., 2015).

Selain itu, hiperurisemia juga disebabkan oleh terapi etambutol karena *the organic anion transporter 1* (OAT1) dan *the organic anion transporter 3* (OAT3) yang berperan dalam ekskresi asam urat pada tubulus ginjal dihambat (Pan et al., 2013).

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 2 didapatkan nilai *correlation* sebelum dan setelah menjalani terapi OAT pada fase intensif sebesar 0,882 sehingga sumbangsi terapi OAT pada fase intensif terhadap peningkatan kadar asam urat yaitu $(0,882)^2 = 0,778$ (77,8%). Berdasarkan data tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa sumbangsi terapi OAT pada fase intensif terhadap peningkatan kadar asam urat sebesar 77,8%, sedangkan yang disebabkan oleh faktor lain sebesar 22,2%.

Faktor lain yang dimaksud mempengaruhi peningkatan kadar asam urat dalam penelitian ini adalah pola konsumsi makanan yang mengandung tinggi purin. Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 3 menunjukkan bahwa selisih rerata kadar asam urat pada responden yang mengkonsumsi makanan yang mengandung tinggi purin 4-6 kali/ minggu sebanyak 3,16 mg/dL dan lebih tinggi dibandingkan dengan responden tidak pernah mengkonsumsi makanan tinggi purin atau yang mengkonsumsi makanan tinggi purin 1-

3 kali/minggu dengan nilai $p < 0,001$.

Selain itu, responden yang mengkonsumsi purin perlu dibatasi menunjukkan bahwa selisih rerata kadar asam urat pada responden yang mengkonsumsi purin perlu dibatasi 1-3 kali/ hari lebih tinggi dibandingkan dengan responden yang mengkonsumsi purin perlu dibatasi 1-3 kali/minggu atau 4-6 kali/minggu dengan nilai $p = 0,001$.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Villegas et al., (2012), mengatakan bahwa konsumsi makanan yang mengandung tinggi purin seperti *seafood* berhubungan dengan hiperurisemia. Berdasarkan hal tersebut, maka pasien tuberkulosis yang menjalani terapi fase intensif perlu diberikan *health education* tentang efek konsumsi makanan yang mengandung tinggi purin terhadap asam urat guna mencegah terjadinya hiperurisemia. *Health aducation* dengan menggunakan media *leaflet*, *flip chart* dan video efektif digunakan dalam meningkatkan pengetahuan pasien tentang efek konsumsi makanan yang mengandung tinggi purin terhadap asam urat (Mustaming et al., 2018).

KESIMPULAN

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan asam urat sebelum dan setelah menjalani terapi OAT fase

intensif. Peningkatan kadar asam urat lebih tinggi pada responden yang mengkonsumsi makanan yang mengandung tinggi purin 4-6 kali/minggu dibandingkan dengan responden tidak pernah mengkonsumsi makanan yang mengandung tinggi purin.

Saran

Diharapkan kepada petugas kesehatan aktif dalam memberikan edukasi kesehatan tentang makanan yang mengandung tinggi purin dan perlu dibatasi bagi penderita tuberkulosis dengan terapi OAT selama menjalani fase intensif guna mencegah terjadinya peningkatan kadar asam urat.

DAFTAR PUSTAKA

- Departemen Kesehatan, R. (2011). Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 2011. <https://doi.org/614.542> Ind p
- Diana, & Matheos, J. (2013). *Pengaruh Obat Antituberkulosis-Kombinasi Dosis Tetap Terhadap Kadar Asam Urat pada Pasien Tuberkulosis Paru*. 40(6), 91–94.
- Diantari, E., & Kusumastuti, A. C. (2013). Pengaruh Asupan Purin Dan Cairan Terhadap Kadar Asam Urat Wanita Usia 50-60 Tahun Di Kecamatan Gajah Mungkur, Semarang. *Journal of Nutrition College*, 2(1), 44–49. <https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jnc/article/view/2095>
- Gerdan, V., Akkoc, N., Ucan, E. S., & Bulac Kir, S. (2013). Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricaemia. *Singapore Medical Journal*, 54(6), 125–126. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013097>
- Haqiqi, R. N., & Wahyunita, S. (2017). *Kadar Asam Urat pada Pasien Tuberkulosis dengan Terapi Obat Antituberkulosis (OAT) di Puskesmas Cempaka*. 3(2), 173–177.
- Kemenkes. (2018). *Tuberkulosis - InfoDATIN 2018*. <https://doi.org/2442-7659>
- KEMENKES. (2014). Profil Kesehatan Tahun. In *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia* (Vol. 51, Issue 6). <https://doi.org/10.1159/000324200>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Ditjen P2PL. (2014). *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis* (p. 38).
- Louthrenoo, W., Hongsongkiat, S., Kasitanon, N., Wangkaew, S., & Jatuworapruk, K. (2015). Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion. *Journal of Clinical Rheumatology*, 21(7), 346–348. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000297>
- Mustaming, M., Lorian, R., Azhari, A., & Badar, B. (2018). Improvement of family caregivers' knowledge of polypharmacy in the elderly after health education. *Pharmaciana*, 8(1), 71. <https://doi.org/10.12928/pharmacia>

na.v8i1.7944

- Pan, X., Wang, L., Gründemann, D., & Sweet, D. H. (2013). Interaction of ethambutol with human organic cation transporters of the SLC22 family indicates potential for drug-drug interactions during antituberculosis therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(10), 5053–5059. <https://doi.org/10.1128/AAC.01255-13>
- Q., A., Doan, A., & Andersen, M. (2014). Pyrazinamide-induced hyperuricemia. *P and T*, 39(10), 695–715.
- Şişmanlar, T., Aslan, A. T., & Budakoğlu, I. (2015). Is Hyperuricemia overlooked when treating pediatric tuberculosis patients with pyrazinamide? *Journal of Tropical Pediatrics*, 61(5), 351–356. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv042>
- Villegas, R., Xiang, Y. B., Elasy, T., Xu, W. H., Cai, H., Cai, Q., Linton, M. F., Fazio, S., Zheng, W., & Shu, X. O. (2012). Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(5), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.012>
- World Health Organization. (2018). Global 2018 TB report. In *WHO report* (Vol. 69, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.02.021>