

Pengaruh Obat Antituberkulosis Kombinasi RHZE Terhadap Peningkatan Kadar Asam Urat

Ika Prima Azzahra¹, Sri Winarsih¹ dan Ema Pristi Yunita^{1,2}

¹ Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, 65145, Indonesia

² Pusat Studi Molekul Cerdas Berbasis Sumber Genetik Alami (SMONAGENES), Universitas Brawijaya, Malang, 65145, Indonesia

Korespondensi: Ema Pristi Yunita

Email: emapristi@ub.ac.id

Submitted : 12-09-2023, Revised : 02-11-2023, Accepted : 21-12-2023

ABSTRAK: Tuberkulosis paru merupakan penyakit infeksius yang diakibatkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Pasien tuberkulosis paru memperoleh pengobatan kombinasi obat antituberkulosis (OAT). Pada pengobatan kategori I, pasien mendapatkan kombinasi RHZE pada tahap intensif selama 2 bulan. Adanya obat pirazinamid (Z) dan etambutol (E) dalam regimen terapi berisiko menyebabkan efek samping berupa peningkatan kadar asam urat di dalam darah. Efek samping tersebut dapat menyebabkan problem medis berupa gout maupun gangguan fungsi ginjal. Oleh karena itu, apoteker harus memantau risiko efek samping OAT pada pasien. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh penggunaan OAT kombinasi RHZE terhadap kadar asam urat pasien. Penelitian yang dilakukan di Puskesmas Citangkil Kota Cilegon ini merupakan penelitian observasional kohort. Penelitian dilakukan selama bulan April – Juni 2023. Jumlah subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 36 pasien. Pemeriksaan kadar asam urat dilakukan sebelum pasien minum OAT (minggu ke-0) dan minggu ke-4 setelah minum OAT. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar asam urat pasien laki-laki pada minggu ke-0 dan minggu ke-4 masing-masing sebesar $5,09 \pm 0,9$ mg/dL dan $12,02 \pm 1,59$ mg/dL. Sementara itu, pada pasien perempuan masing-masing sebesar $5,06 \pm 0,94$ mg/dL dan $11,98 \pm 1,69$ mg/dL. Hasil uji t berpasangan menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik terhadap rerata kadar asam urat pada minggu ke-0 dan ke-4 ($p < 0,001$). Dari hasil penelitian ini diketahui bahwa penggunaan OAT RHZE pada pasien tuberkulosis paru selama 4 minggu dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat.

Kata kunci: kadar asam urat; obat antituberkulosis; Puskesmas Citangkil; RHZE; tuberkulosis paru

ABSTRACT: Pulmonary tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* bacteria. Patients with pulmonary tuberculosis undergo combination anti-tuberculosis drug (ATD) therapy. In category I treatment, patients receive a combination of RHZE during the intensive phase for 2 months. The inclusion of pyrazinamide (Z) and ethambutol (E) in the therapy regimen carries the risk of side effects, including an increase in uric acid levels in the bloodstream. These side effects can result in medical issues, such as gout and kidney function disturbances. As a result, it is crucial for pharmacists to monitor the potential side effects of ATD in patients. This study aimed to analyze the impact of RHZE combination ATD use on patients' uric acid levels. This research was conducted at Citangkil Community Health Center in Cilegon City, and was an observational cohort study started from April to June 2023, involving a total of 36 patients who met the inclusion and exclusion criteria. Uric acid levels were assessed both before patients initiated ATD treatment (week 0) and at week 4 after commencing ATD. The findings indicated that the mean uric acid levels for male patients at week 0 and week 4 were 5.09 ± 0.9 mg/dL and 12.02 ± 1.59 mg/dL, respectively. For female patients, the corresponding levels were 5.06 ± 0.94 mg/dL and 11.98 ± 1.69 mg/dL. Paired t-test results revealed a statistically significant difference in mean uric acid levels between week 0 and week 4 ($p < 0.001$). In conclusion, the use of RHZE combination ATD in pulmonary tuberculosis patients for 4 weeks could lead to an elevation in uric acid levels.

Keywords: uric acid levels; anti-tuberculosis drugs; Citangkil Community Health Center; RHZE; pulmonary tuberculosis



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

1. Pendahuluan

Satu diantara sekian banyak penyakit menular yang masih menjadi perhatian serius dalam bidang kesehatan global, khususnya di Indonesia adalah tuberkulosis paru. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), prevalensi tuberkulosis paru pada tahun 2020 adalah 5,8 juta kasus. Angka kematian terus meningkat hingga mencapai 1,3 juta orang dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) negatif dan 214 ribu orang dengan HIV positif. Indonesia menempati urutan ke-4 sebagai angka insiden tuberkulosis paru tertinggi secara global dengan prevalensi tuberkulosis paru di Indonesia adalah 31% [1]. Penyakit yang diakibatkan oleh adanya infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ini dapat ditularkan dari satu individu ke individu lain melalui kontak langsung. Tuberkulosis paru sebagian besar menyerang organ paru dan beberapa organ tubuh lainnya. Tuberkulosis paru ditularkan melalui dahak penderita yang tersebar di udara [2].

Obat yang digunakan dalam terapi penyembuhan tuberkulosis disebut dengan Obat antituberkulosis (OAT). Obat antituberkulosis biasanya berupa kombinasi dari beberapa obat karena bakteri tuberkulosis yang mudah resisten. Kombinasi obat antituberkulosis terdiri dari rifampisin (R), isoniazid (H), pirazinamid (Z), dan etambutol (E). Penggunaan OAT dapat menyebabkan efek samping, salah satunya adalah nyeri sendi yang diakibatkan oleh adanya peningkatan kadar asam urat atau hiperurisemia. Kombinasi pirazinamid dan etambutol merupakan jenis obat lini pertama yang paling sering menyebabkan efek samping tersebut. Pirazinamid menghasilkan asam pirazinoat sebagai metabolitnya sedangkan etambutol menghasilkan asam karboksilat sebagai metabolitnya. Asam-asam organik ini dapat mengganggu proses ekskresi asam urat melalui tubulus ginjal sehingga menyebabkan absorpsi kembali asam urat ke dalam darah [3].

Hiperurisemia merupakan suatu kondisi meningkatnya kadar asam urat. Rentang kadar asam urat yang normal bagi perempuan adalah 2,4 –

5,7 mg/dL sedangkan bagi laki-laki adalah 3,4 – 7,0 mg/dL [4]. Seseorang dikatakan mengalami hiperurisemia apabila kadar asam uratnya melebihi kadar normalnya yang berarti sudah melebihi batas solubilitasnya di serum. Penanganan hiperurisemia yang tidak efektif dapat menyebabkan perkembangan penyakit menjadi gout, pembentukan tofus, atau bahkan gangguan fungsi ginjal [5].

Pasien tuberkulosis paru yang mendapatkan terapi OAT memiliki risiko untuk mengalami peningkatan kadar asam urat. Penelitian yang dilakukan oleh Pokam dkk. (2018) di wilayah Kamerun Benua Afrika, menyebutkan bahwa pada pasien tuberkulosis paru yang mendapat terapi OAT selama kurang dari 2 bulan diketahui sebanyak 69,8% pasien mengalami peningkatan kadar asam urat [6]. Sementara itu, berdasarkan penelitian oleh Djasang dan Saturiski (2019) di Puskesmas Kota Makassar menunjukkan bahwa dari 30 pasien tuberkulosis paru, sebanyak 60% mengalami peningkatan kadar asam urat [7]. Peningkatan kadar asam urat ini mengarah pada gangguan fungsi ginjal sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut terutama di daerah-daerah dengan tingkat kejadian tuberkulosis paru yang tinggi untuk mencegah perkembangan penyakit.

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018 yang dilakukan oleh Badan Litbangkes Kemenkes RI menunjukkan bahwa prevalensi diagnosis tuberkulosis di Provinsi Banten (0,76%) menduduki posisi kedua dengan kejadian tuberkulosis tertinggi di Indonesia setelah Provinsi Papua (0,77%) [8]. Pada tahun 2019, kasus tuberkulosis Bakteri Tahan Asam (BTA) positif di Provinsi Banten mengalami peningkatan hingga 184 per 100.000 penduduk dengan jumlah penemuan kasus BTA positif di Kota Cilegon sebanyak 1.294 per 100.000 penduduk [9]. Salah satu pusat pelayanan tuberkulosis di Kota Cilegon adalah Puskesmas Citangkil dan dijadikan sebagai pusat pelayanan tuberkulosis Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama di Kota Cilegon. Oleh karena itu, penelitian ini dapat berkontribusi dalam mengetahui apakah penggunaan OAT kombinasi RHZE

dapat menyebabkan efek samping berupa peningkatan kadar asam urat pada pasien tuberkulosis paru di Puskesmas Citangkil Kota Cilegon.

2. Metode penelitian

2.1. Populasi, sampel dan metode penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan kohort. Seluruh pasien tuberkulosis paru yang menjalani terapi kombinasi OAT RHZE kategori I di Puskesmas Citangkil Kota Cilegon merupakan populasi dalam penelitian ini. Pengambilan data dilakukan secara prospektif dengan mengikuti subjek penelitian dan mengukur kadar asam uratnya sebelum minum obat (minggu ke-0) dan pada minggu ke-4 setelah minum OAT kombinasi RHZE. Pengukuran kadar asam urat dalam darah menggunakan alat *uric acid meter* merek Easy Touch GCU Metered®. Lokasi penelitian di Poli Paru Puskesmas Citangkil Kota Cilegon selama bulan April – Juni 2023. Penelitian ini telah melalui proses pengkajian dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan Nomor 56/EC/KEPK-S1-FARM/03/2023.

Pada penelitian ini diperoleh subjek penelitian sebanyak 36 pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang diambil dari setiap pasien meliputi jenis kelamin, usia, kategori pengobatan OAT, riwayat penyakit, dan nilai kadar asam urat. Kriteria inklusi penelitian yaitu pasien telah didiagnosis mengalami tuberkulosis paru; akan memperoleh terapi OAT kategori I (kombinasi RHZE); berusia ≥ 17 tahun; bersedia menjalani pemeriksaan kadar asam urat selama periode waktu penelitian; serta bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan mengisi lembar *informed consent*.

Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi pasien yang memiliki riwayat penyakit gout, hiperurisemia, atau gagal ginjal sebelumnya; sedang mengonsumsi obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar asam urat seperti siklosporin,

tiazid, aspirin, levodopa, dan niasin; serta sedang mengonsumsi makanan dengan kandungan tinggi purin seperti jeroan, daging sapi, udang, kerang, sarden, dan alkohol dalam 3 hari terakhir.

2.2. Analisis data

Data variabel penelitian diklasifikasikan dan dinyatakan dalam bentuk persentase. Data rasio ditampilkan dalam bentuk rata-rata \pm simpangan baku. Analisis data dilakukan menggunakan *software IBM SPSS Statistics* versi 25 dengan interval kepercayaan 95%. Analisis hipotesis menggunakan uji t berpasangan dilakukan untuk mengetahui pengaruh penggunaan OAT kombinasi RHZE terhadap peningkatan kadar asam urat. Sebelum dilakukan uji tersebut, perlu dilakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk karena besar sampel berjumlah ≤ 50 pasien.

3. Hasil dan pembahasan

Penelitian ini melibatkan 36 pasien yang merupakan pasien tuberkulosis paru baru yang mendapatkan terapi kombinasi OAT RHZE kategori I. Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa jenis kelamin pasien tuberkulosis paru baru yang mendapatkan OAT kombinasi RHZE paling banyak adalah laki-laki (80,56%). Hasil ini menunjukkan bahwa prevalensi tuberkulosis paru paling banyak dialami oleh pasien laki-laki. Data distribusi jenis kelamin ini didukung oleh Peraturan Kementerian Kesehatan Nomor 67 Tahun 2016 yang menjelaskan bahwa laki-laki lebih banyak terkena tuberkulosis paru dibandingkan perempuan berdasarkan hasil survei prevalensi [2]. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Andayani (2020) yang menunjukkan prevalensi kejadian tuberkulosis paru tertinggi terjadi pada laki-laki sebanyak 1.034 pasien (61,8%) sedangkan pada perempuan hanya mencapai 641 pasien (38,2%). Tingginya prevalensi kejadian tuberkulosis paru pada laki-laki dapat disebabkan oleh mobilitas yang lebih tinggi daripada perempuan sehingga semakin be-

Tabel 1. Data demografi pasien

Parameter	Frekuensi (%), N = 36
Jenis kelamin	
Laki-laki	29 (80,6)
Perempuan	7 (19,4)
Usia (tahun)	
21 – 30	8 (22,2)
31 – 40	7 (19,4)
41 – 50	3 (8,3)
51 – 60	10 (27,8)
61 – 70	7 (19,4)
71 – 80	1 (2,8)
Kelompok usia (tahun)	
Dewasa (19 – 44)	16 (44,4)
Pra-lanjut usia (45 – 59)	12 (33,3)
Lanjut usia (> 60)	8 (22,2)

Tabel 2. Distribusi kadar asam urat pasien

Jenis kelamin	N	Minggu Ke-0		Minggu ke-4	
		Normal	Tinggi	Normal	Tinggi
Laki-laki	29	29 (100%)	0	0	29 (100%)
Perempuan	7	7 (100%)	0	0	7 (100%)

sar kemungkinan laki-laki tertular bakteri tuberkulosis paru. Selain itu, kebiasaan merokok, mengonsumsi alkohol, berat beban kerja, serta gaya hidup yang tidak sehat juga dapat menurunkan sistem pertahanan tubuh sehingga laki-laki menjadi lebih mudah mengalami tuberkulosis paru [10].

Terdapat perbedaan nilai kadar asam urat normal antara perempuan dan laki-laki yaitu pada perempuan berkisar antara 2,4 – 5,7 mg/dL sedangkan pada laki-laki berkisar antara 3,4 – 7,0 mg/dL. Perbedaan ini terjadi karena laki-laki tidak memiliki hormon estrogen yang memiliki fungsi sebagai *uricosuric agent* atau zat kimia yang dapat membantu ekskresi asam urat melalui ginjal dengan cara menghambat URAT-1 (*urate transporter-1*) dari lumen ke sel tubular proksimal saat proses pengaturan keseimbangan cairan elektrolit di ginjal. Hormon estrogen ini hanya dimiliki oleh perempuan sehingga kadar asam urat normal pada perempuan cenderung lebih rendah daripada laki-laki [11].

Distribusi pasien tuberkulosis paru berdasarkan kelompok usia dibagi menjadi usia dewasa (19 – 44 tahun), pra-lanjut usia (45 – 59 tahun),

dan lanjut usia (> 60 tahun). Pada Tabel 1 diketahui bahwa penderita tuberkulosis paru mayoritas adalah kelompok usia dewasa. Hasil ini sesuai dengan Peraturan Kementerian Kesehatan Nomor 67 Tahun 2016 yaitu kelompok usia dewasa merupakan kelompok usia produktif yang menjadi kelompok paling rentan tertular tuberkulosis paru [2]. Data distribusi usia ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fitrianti dkk. (2022) yang menunjukkan bahwa sebanyak 62 pasien (57,4%) yang mengalami tuberkulosis paru terjadi pada usia produktif dan 31 pasien (39,7%) terjadi pada usia tidak produktif. Usia dewasa termasuk usia produktif di mana seseorang masih aktif dalam bekerja dan melakukan interaksi sosial sehingga memungkinkan untuk berhubungan dengan banyak orang dan berada di lingkungan kerja yang padat. Tuberkulosis paru dapat menular melalui udara pada saat penderita bersin atau batuk. Hal inilah yang menjadi faktor risiko seseorang di usia dewasa menjadi rentan tertular tuberkulosis paru [12].

Berdasarkan hasil penelitian ini (Tabel 2) diketahui bahwa sebelum minum OAT kombinasi RHZE, rata-rata kadar asam urat pasien baik laki-

laki maupun perempuan masih termasuk dalam rentang normal (minggu ke-0). Namun, seluruh pasien mengalami peningkatan kadar asam urat pada minggu ke-4 setelah minum OAT kombinasi RHZE.

Tabel 3 menunjukkan adanya peningkatan rerata kadar asam urat yang signifikan pada kedua jenis kelamin. Pada pasien laki-laki, rerata kadar asam urat di minggu ke-0 sebesar $5,09 \pm 0,90$ mg/dL dan meningkat di minggu ke-4 menjadi $12,02 \pm 1,59$ mg/dL. Sementara itu, pada pasien perempuan didapatkan rerata kadar asam urat di minggu ke-0 sebesar $5,06 \pm 0,94$ mg/dL dan meningkat di minggu ke-4 sebesar $11,98 \pm 1,69$ mg/dL.

Kadar asam urat sebelum minum (minggu ke-0) dan setelah minum OAT kombinasi RHZE (minggu ke-4) yang diuji menggunakan uji t berpasangan menunjukkan adanya perbedaan rata-rata yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) (Tabel 3). Hasil ini menunjukkan adanya pengaruh penggunaan OAT kombinasi RHZE selama 4 minggu terhadap peningkatan kadar asam urat seluruh pasien. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Pokam dkk (2018) di wilayah Kamerun Benua Afrika, menunjukkan bahwa pada pasien tuberkulosis paru yang mendapat terapi OAT selama kurang dari 2 bulan diketahui sebanyak 69,8% pasien menunjukkan peningkatan kadar asam urat [6]. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Djasang dan Saturiski (2019) di Puskesmas Kota Makassar juga menunjukkan bahwa dari 30 pasien tuberkulosis paru yang minum OAT kombinasi RHZE terdapat 60% yang menunjukkan peningkatan kadar asam urat [7].

Pada penelitian ini, peningkatan kadar asam urat setelah pasien minum OAT kombinasi RHZE dapat disebabkan oleh kandungan pirazinamid dan etambutol yang dieliminasi oleh ginjal dan

diekskresikan melalui urine. Pirazinamid akan diekskresikan dalam bentuk asam pirazinoat sedangkan etambutol akan diekskresikan dalam bentuk turunan aldehida dan asam karboksilat [13]. Asam pirazinoat dan asam karboksilat merupakan golongan asam organik yang dapat bersaing dengan asam urat dalam proses ekskresi di glomerulus [14]. Dalam fungsinya untuk mengatur keseimbangan asam basa, ginjal terlebih dulu mengeluarkan zat toksik dari obat dan menekan ekskresi dari asam urat sehingga ekskresi asam urat terhambat dan melebihi ambang batas kelarutannya sehingga terakumulasi di ginjal [15]. Hal itulah yang menyebabkan asam urat terabsorpsi lebih banyak di tubular dan menurunkan ekskresi asam urat di urine sehingga kadar asam urat dalam plasma meningkat [16].

Pasien pada penelitian ini mengonsumsi pirazinamid yang dikombinasi dengan etambutol sehingga memiliki potensi yang lebih besar dalam mengalami peningkatan kadar asam urat dalam darah dibandingkan dengan penggunaan pirazinamid atau etambutol secara tunggal. Hal ini dikarenakan kedua obat tersebut memiliki efek samping dapat menurunkan ekskresi asam urat di ginjal. Namun, menurut hasil penelitian oleh Nafila (2017), peningkatan kadar asam urat tersebut bersifat reversibel atau dapat kembali normal yang umumnya terjadi pada bulan pertama dan relatif menetap hingga bulan kedua [15].

Kadar asam urat yang tinggi tidak memengaruhi efektivitas OAT dalam membunuh bakteri. Namun, kadar asam urat yang tinggi dapat berhubungan dengan penyakit lain seperti hiperurikemia, gout, atau bahkan gangguan fungsi ginjal. Dalam penelitian ini, apabila pasien mengalami peningkatan kadar asam urat tanpa adanya gejala klinis maka tata laksana yang disarankan oleh

Tabel 3. Perbandingan kadar asam urat pasien pada minggu ke-0 dan minggu ke-4

Jenis kelamin	N	Rerata kadar asam urat \pm s.b (mg/dL)		p
		Minggu ke-0	Minggu ke-4	
Laki-laki	29	$5,09 \pm 0,90$	$12,02 \pm 1,59$	< 0,001*
Perempuan	7	$5,06 \pm 0,94$	$11,98 \pm 1,69$	

Uji t berpasangan; *signifikan secara statistik jika $p < 0,05$; s.b = simpangan baku

Kadar asam urat normal pada perempuan = 2,4 – 5,7 mg/dL; pada laki-laki = 3,4 – 7,0 mg/dL

peneliti adalah melakukan modifikasi gaya hidup seperti mengurangi konsumsi makanan tinggi purin, minum banyak air, menjaga berat badan ideal, dan tidak mengonsumsi alkohol. Menurut *Japan Society for Nucleic Acid Metabolism*, pasien yang memiliki kadar asam urat tinggi tanpa gejala klinis namun kadar asam uratnya > 9 mg/dL atau > 8 mg/dL dengan faktor risiko kardiovaskular (gangguan ginjal, hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit jantung iskemik) maka dapat diberikan obat penurun asam urat. Akan tetapi, pemberian obat tersebut tidak dianjurkan untuk diberikan secara teratur. Hal itu dengan pertimbangan risiko dan efektivitas dari obat penurun asam urat [5].

Pasien dengan kadar asam urat tinggi yang memiliki faktor risiko lain seperti obesitas, riwayat keluarga dengan penyakit asam urat, diabetes melitus, penyakit jantung, gangguan fungsi ginjal, dan hipertensi dapat menyebabkan kondisi yang lebih buruk. Peningkatan kadar asam urat pada pasien tersebut dapat memicu gejala nyeri sendi, bengkak, dan kemerahan [17]. Pasien yang mengalami gejala-gejala tersebut disarankan untuk segera berkonsultasi ke dokter atau apoteker supaya dapat dipertimbangkan penyesuaian dosis atau penggantian OAT maupun penambahan regimen terapi penurun asam urat.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah penggunaan alat *uric acid meter* merek Easy Touch GCU Metered® untuk pengukuran kadar asam urat dalam darah yang tidak terkalibrasi. Pertimbangan penggunaan alat tersebut adalah praktis dan cepat karena subjek penelitian tidak perlu dirujuk ke laboratorium untuk pemeriksaan kadar asam urat. Puskesmas yang menjadi lokasi penelitian ini tidak memiliki fasilitas layanan laboratorium.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka disimpulkan bahwa penggunaan OAT kombinasi RHZE dapat meningkatkan ka-

dar asam urat pada pasien tuberkulosis paru. Hal tersebut dilihat dari adanya perbedaan kadar asam urat yang signifikan secara statistik pada pasien sebelum minum OAT kombinasi RHZE (minggu ke-0) dan setelah minum OAT kombinasi RHZE (minggu ke-4).

Daftar pustaka

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 tentang penanggulangan tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
3. Kondo I, Wongkar MCP, Ongkowijaya J. Gambaran kadar asam urat pada penderita tuberkulosis paru yang menerima terapi obat anti tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Juli 2014 – Juni 2015. *Jurnal e-Clinic*. 2016;4(1):344–8.
4. Angriani E, Dewi AP, Novayelinda R. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian gout arthritis masyarakat Melayu. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Keperawatan*. 2018;5(2):683–92.
5. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Pedoman diagnosis dan pengelolaan gout. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2018.
6. Pokam BDT, Enoh JE, Eyo AO, Umoh NO, Guemdom PW. Uric acid levels in patients on antituberculosis drugs in the Southwest Region of Cameroon. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018;7(1):89–91.
7. Djasang S, Saturiski M. Studi hasil pemeriksaan ureum dan asam urat pada penderita tuberkulosis paru yang mengonsumsi obat anti tuberkulosis (OAT) fase intensif. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*. 2019;10(1):59–71.
8. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/755/2019 tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.

9. Dinas Kesehatan Kota Cilegon. Penghargaan nakes teladan dan FKTP puskesmas perkotaan berprestasi Kota Cilegon tahun 2021. <https://dinkes.cilegon.go.id/berita/detail/penghargaan-nakes-teladan-dan-fktp-puskesmas-perkotaan-berprestasi-kota-cilegon-tahun-2021> (Diakses pada tanggal 20 Oktober 2022).
10. Andayani S. Prediksi kejadian penyakit tuberkulosis paru berdasarkan jenis kelamin. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah Bengkulu*. 2020;8(2):135–40.
11. Firdayanti F, Susanti S, Setiawan MA. Perbedaan jenis kelamin dan usia terhadap kadar asam urat pada penderita hiperurisemia. *Jurnal Medika Udayana*. 2019;8(12):1–7.
12. Fitrianti T, Wahyudi A, Murni NS. Analisis determinan kejadian tuberkulosis paru. *Jurnal 'Aisyiyah Medika*. 2022;7(1):166–79.
13. Hasanuddin R, Muis M, Minhajat R, Miskad UA, Zainuddin AA, Nainu F. Ethambutol effect on renal and hepatic tissue changes: a literature review. *International Journal of Research and Review*. 2022;9(7):502–7.
14. García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Moraleda-Mesa T, Perdomo-Ramírez A, Tejera-Carreno P, Cordoba-Lanus E, et al. Gout associated with reduced renal excretion of uric acid. Renal tubular disorder that nephrologists do not treat. *Nefrologia*. 2022;42(3):273–9.
15. Nafila N, Haqiqi RN, Wahyunita S. Kadar asam urat pada pasien tuberkulosis dengan terapi obat anti tuberkulosis (OAT) di Puskesmas Cempaka Maret 2017. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2017;3(2):173–7.
16. Dianati NA. Gout and hyperuricemia. *Majority*. 2015;4(3):82–9.
17. Riswana I, Mulyani NS. Faktor risiko yang mempengaruhi kadar asam urat penderita hiperurisemia di wilayah kerja Puskesmas Muara Satu Kota Lhokseumawe. *Darussalam Nutrition Journal*. 2022;6(1):29–36.