

Aspek Klinis Hiperurisemia

Debie Anggraini¹

¹Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Baiturrahmah University, Padang, Indonesia.

Email: debieanggraini@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Hiperurisemia disebabkan oleh dua faktor utama yaitu meningkatnya produksi asam urat dalam tubuh, hal ini disebabkan karena sintesis atau pembentukan asam urat yang berlebihan. Penyebab asam urat ada dua macam, yang menyebabkan penyakit asam urat primer dan penyakit asam urat sekunder. Kadar asam urat dalam serum merupakan hasil keseimbangan antara produksi dan sekresi. Dan ketika terjadi ketidak seimbangan dua proses tersebut maka terjadi keadaan hiperurisemia, yang menimbulkan hipersaturasi asam urat yaitu kelarutan asam urat di serum yang telah melewati ambang batasnya, sehingga merangsang timbunan urat dalam bentuk garamnya terutama monosodium urat di berbagai tempat atau jaringan. Keadaan hiperurisemia dapat menimbulkan dampak klinis timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau batu ginjal dan juga diperkuat oleh komorbiditas yang ditimbulkan berupa penyakit ginjal kronik, penyakit kardiovaskuler dan diabetes. Dapat terjadi akibat peningkatan metabolisme asam urat (overproduction) karena diet tinggi purin, penurunan ekskresi asam urat urin (underexcretion) karena pemecahan asam nukleat yang berlebihan, atau gabungan keduanya.

Kata kunci — Hiperurisemia, metabolisme purin

Abstract

Hyperuricemia is caused by two main factors, namely increased production of uric acid in the body, this is due to excessive synthesis or formation of uric acid. The causes of gout are of two kinds, which cause primary gout and secondary gout. Serum uric acid levels are the result of a balance between production and secretion. And when there is an imbalance between these two processes, a state of hyperuricemia occurs, which causes uric acid hypersaturation, namely the solubility of uric acid in serum that has passed the threshold, thereby stimulating the accumulation of urate in the form of salts, especially monosodium urate in various places or tissues. The state of hyperuricemia can have a clinical impact on the emergence of gouty arthritis, gouty nephropathy, or kidney stones and is also reinforced by comorbidities in the form of chronic kidney disease, cardiovascular disease and diabetes. May result from increased uric acid metabolism (overproduction) due to a high-purine diet, decreased

urinary uric acid excretion (underexcretion) due to excessive breakdown of nucleic acids, or a combination of both.

Keywords — Hyperuricemia, purine metabolism

I. DEFINISI HIPERURISEMIA

Hiperurisemia adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat serum di atas normal. Pada sebagian besar penelitian epidemiologi, disebut sebagai hiperurisemia jika kadar asam urat serum orang dewasa lebih dari 7,0 mg/dl dan lebih dari 6,0 mg/dl pada perempuan.⁵

Keadaan hiperurisemia dapat menimbulkan dampak klinis timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau batu ginjal dan juga diperkuat oleh komorbiditas yang ditimbulkan berupa penyakit ginjal kronik, penyakit kardiovaskuler dan diabetes. Dapat terjadi akibat peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*) karena diet tinggi purin, penurunan ekskresi asam urat urin (*underexcretion*) karena pemecahan asam nukleat yang berlebihan, atau gabungan keduanya. Dua pertiga dari hiperurisemia tidak menampakkan gejala klinis.^{12,14}

II. Etiologi Hiperurisemia

Hiperurisemia disebabkan oleh dua faktor utama yaitu meningkatnya produksi asam urat dalam tubuh, hal ini disebabkan karena sintesis atau pembentukan asam urat yang berlebihan. Produksi asam urat yang berlebihan dapat disebabkan karena leukimia atau kanker darah yang mendapat terapi sitostatika. Faktor yang kedua adalah pengeluaran asam urat melalui ginjal kurang (*gout renal*), *gout renal* primer disebabkan karena ekskresi asam urat di tubuli distal ginjal yang sehat dan *gout renal* sekunder

disebabkan ginjal yang rusak, misalnya pada glomerulonefritis kronis, kerusakan ginjal kronis (*chronic kidney disease*).¹⁴

Kadar asam urat dapat meningkat pada keadaan tertentu seperti diet tinggi purin, konsumsi alkohol yang berlebihan, perubahan sel atau kematian sel pada neoplasma atau obat sitotoksik, kelainan metabolisme purin karena faktor genetik, kelainan fungsi ginjal yang menyebabkan penurunan klirens asam urat, gangguan ekskresi asam urat yang berhubungan dengan reabsorpsi natrium yang berlebihan pada beberapa kondisi seperti obesitas, resistensi insulin atau hiperinsulinemia, hipertensi, diet rendah natrium dan terapi diuretik.¹⁵

Penyebab asam urat ada dua macam, yang menyebabkan penyakit asam urat primer dan penyakit asam urat sekunder. sebagai berikut.¹⁶

2.1 PENYEBAB ASAM URAT PRIMER

Penyebab asam urat primer diduga berkaitan dengan faktor genetik, enzim maupun hormonal yang menyebabkan gangguan metabolisme yang dapat mengakibatkan meningkatnya produksi asam urat atau berkurangnya pengeluaran asam urat dari tubuh.¹⁶

2.2 PENYEBAB ASAM URAT SEKUNDER

Penyebab asam urat sekunder konsumsi makanan yang berkadar purin tinggi konsumsi makanan yang berkadar purin tinggi. Purin adalah salah satu senyawa basa organik yang menyusun asam nukleat (asam

inti dari sel) dan termasuk dalam kelompok asam amino, yang merupakan unsur pembentuk protein. Misalnya: daging, jeroan, kepiting, kerang, kacang tanah, bayam, buncis, kembang kol.¹⁶

Faktor lain yang menyebabkan asam urat sekunder adalah adanya penyakit tertentu. Purin dalam tubuh juga dapat meningkat akibat adanya penyakit darah, seperti penyakit sumsum tulang penggunaan obat-obatan tertentu untuk mengobati penyakit juga dapat meningkatkan jumlah purin di dalam tubuh, seperti mengonsumsi alkohol secara berlebihan, penggunaan obat-obatan kanker, dan vitamin B12. Penyebab terjadinya asam urat sekunder lainnya adalah kegemukan, penyakit kulit, kadar trigliserida yang tinggi, hingga kondisi penyakit diabetes yang tidak terkontrol.¹⁶

III. EPIDEMIOLOGI

Hiperurisemia sangat umum terjadi di masyarakat Filipina, Samoans, Maori, dan Kepulauan Pasifik Selatan lainnya, mungkin karena kombinasi diet makanan laut yang tinggi dan perbedaan genetik yang tidak jelas dalam ekskresi asam urat. Orang Filipina yang bermigrasi ke Amerika Utara Mengalami peningkatan tingkat urat serum dan selanjutnya meningkatkan risiko penyakit asam urat seperti artritis gout kemungkinan karena beralih ke pola makan barat. Beberapa penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa hiperurisemia berpotensi dikaitkan dengan perkembangan penyakit ginjal seperti batu ginjal, penyakit

ginjal kronik, penyakit kardiovaskuler dan diabetes.^{11,17}

Orang Amerika Afrika memiliki lebih banyak hiperurisemia dan penyakit asam urat dari pada orang Amerika Eropa, mungkin karena ada faktor yang lain seperti hipertensi, obesitas, dan penyakit ginjal stadium akhir yang lebih tinggi. Angka kejadian hiperurisemia lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan disebabkan oleh adanya perbedaan status hormonal yaitu hormon estrogen. Hormon estrogen pada perempuan berperan dalam meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal. Hal ini menjelaskan mengapa hiperurisemia pada perempuan umumnya terjadi pada usia menopause.^{2,18}

Menurut survey yang diadakan oleh “*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES) di Asia prevalensi penderita hiperurisemia usia di atas 20 tahun sebesar 24%, usia 45-59 tahun sebesar 30%, usia lebih dari 60 tahun sebesar 40%. Terjadi peningkatan hiperurisemia pada perempuan usia 45-59 tahun karena pada saat ini perempuan memasuki masa *menopause*.¹⁹

Epidemiologi di Indonesia, hiperurisemia masih belum banyak diketahui, tetapi beberapa penelitian di Sinjai, Sulawesi Selatan didapatkan angka kejadian hiperurisemia pada laki-laki 10% dan pada perempuan 4% dengan kadar asam urat rata-rata pada laki-laki 7,4 mg/dl dan perempuan 5,6 mg/dl. Di Minahasa, Sulawesi Utara dan Karema sebesar 34,3% pada laki-laki dan

23,31% pada perempuan dengan kadar asam urat pada laki-laki rata-rata sebesar 7,90 mg/dl dan wanita 6,70 mg/dl.^{3,20}

IV. PATOFISIOLOGI HIPERURISEMIA

Kadar asam urat dalam serum merupakan hasil keseimbangan antara produksi dan sekresi. Dan ketika terjadi ketidakseimbangan dua proses tersebut maka terjadi keadaan hiperurisemia, yang menimbulkan hipersaturasi asam urat yaitu kelarutan asam urat di serum yang telah melewati ambang batasnya, sehingga merangsang timbunan urat dalam bentuk garamnya terutama monosodium urat di berbagai tempat atau jaringan.¹⁸

V. METABOLISME ASAM URAT

Asam urat sendiri merupakan hasil akhir dari metabolisme purin. Asam urat merupakan asam lemah yang didistribusikan dalam cairan ekstraseluler sebagai natrium urat. Jumlah asam urat dalam plasma tergantung pada jumlah makanan atau minuman yang mengandung purin, biosintesis asam urat dan laju ekskresi urat. Kadar asam urat serum plasma diatur oleh 4 komponen sistem transpor ginjal yang meliputi proses filtrasi, reabsorpsi, sekresi dan reabsorpsi pasca sekresi.^{15,21}

Perubahan intermediate *hypoxanthine* dan *guanine* menjadi *xanthine* dikatalisis oleh enzim *xanthine oxidase* dengan produk akhir asam urat. Asam urat merupakan produk yang tidak dapat dimetabolisme lebih lanjut.

Hanya 5% asam urat yang terikat plasma dan sisanya akan difiltrasi secara bebas oleh glomerulus. Dari semua asam urat yang difiltrasi, 99% akan direabsorpsi oleh tubulus proksimal. Kemudian 7-10% fraksi asam urat akan disekresi oleh tubulus distal.²¹

Dua pertiga total urat tubuh berasal dari pemecahan purin endogen, hanya sepertiga yang berasal dari diet yang mengandung purin. Ph netral asam urat dalam bentuk ion asam urat (kebanyakan dalam bentuk monosodium urat), banyak terdapat di dalam darah. Konsentrasi normal kurang dari 420 $\mu\text{mol/L}$ (7,0 md/dL). Kadar urat tergantung jenis kelamin, umur, berat badan, tekanan darah, fungsi ginjal, status peminum alkohol dan kebiasaan memakan makanan yang mengandung diet purin yang tinggi.²²

Kadar asam urat mulai meninggi selama pubertas pada laki-laki tetapi perempuan tetap rendah sampai menopause akibat efek urikosurik estrogen. Dalam tubuh manusia terdapat enzim asam urat oksidase atau urikase yang akan mengoksidasi asam urat menjadi allantoin. Defisiensi urikase pada manusia akan mengakibatkan tingginya kadar asam urat dalam serum. Urat dikeluarkan di ginjal (70%) dan traktus gastrointestinal (30%). Kadar asam urat di darah tergantung pada keseimbangan produksi dan ekskresinya.²²

Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa, yaitu *5-phosphoribosyl-1-pyrophosphat* (PRPP) yang didapat dari ribose 5 fosfat yang

disintesis dengan ATP (*Adenosine triphosphate*) dan merupakan sumber gugus ribosa. Reaksi pertama, PRPP bereaksi dengan *glutamin* membentuk *fosforibosilamin* yang mempunyai sembilan cincin purin. Reaksi ini dikatalisis oleh PRPP *glutamil amidotransferase*, suatu enzim yang dihambat oleh produk *nukleotida inosinemonophosphat* (IMP), *adenine monophosphat* (AMP) dan *guanine monophosphate* (GMP). Ketiga nukleotida ini juga menghambat sintesis PRPP sehingga memperlambat produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP.²³

Inosine monophosphat (IMP) merupakan nukleotida purin pertama yang dibentuk dari gugus glisin dan mengandung basa hipoxanthine. Inosinemonophosphat berfungsi sebagai titik cabang dari nukleotida *adenine* dan *guanine*. *Adenosinemonophosphat* (AMP) berasal dari IMP melalui penambahan sebuah gugus amino aspartat ke karbon enam cincin purin dalam reaksi yang memerlukan GTP (*Guanosine triphosphate*).²³

Guanosine monophosphat (GMP) berasal dari IMP melalui pemindahan satu gugus amino dari amino glutamin ke karbon dua cincin purin, reaksi ini membutuhkan *Adenosine monophosphate* (ATP) mengalami deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanisin. Basa hipoxanthine terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh *xhantine oksidase* menjadi *xhantine* serta

guanin akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan *xhantine* juga. *Xhantine* akan diubah oleh *xhantine oksidase* menjadi asam urat.^{23,24}

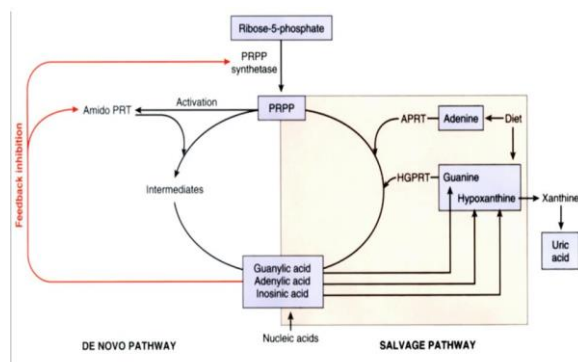


Figure 26-47 Pathogenesis of acute gouty arthritis.

GAMBAR 1. METABOLISME ASAM URAT⁵⁸

VI. FAKTOR RISIKO

6.1 Faktor Makanan

Peningkatan kadar asam urat dengan cepat dapat terjadi, antara lain karena asupan makanan yang tinggi purin. Dalam kehidupan sehari-hari, pembatasan konsumsi makanan tinggi purin, seperti daging, jeroan, dan berbagai jenis sayuran dan kacang-kacangan yang mengandung purin perlu dilakukan, terutama bagi penderita kadar asam urat tinggi, karena hal ini berpotensi meningkatkan metabolisme purin di dalam tubuh yang menghasilkan kadar asam urat berlebih di dalam darah. Makanan kaya zat purin dapat asupan purin merupakan variabel yang paling kuat hubungannya terhadap kejadian hiperurisemia. Makanan-makanan yang dimaksud tersebut di antaranya adalah sebagai berikut:^{16,19}

TABEL 1. DAFTAR NAMA MAKANAN TINGGI KANDUNGAN PURIN¹⁶

No	Kategori	Nama Makanan	Keterangan
1	Kelompok I Kandungan purin sangat tinggi 100-1000mg/100 gram	Segala jeroan: Hati, jantung, otak, paru, daging, dan sebagainya. Ikan makarel Kerang Ikan tuna Daging bebek Kaldu daging	Sebaiknya dihindari dan sedikit dikonsumsi
2	Kelompok II Kandungan purin sedang 90-100 mg/100 gram	Daging sapi Ikan laut Daging ayam Udang Tahu Tempe Bayam Asparagus Daun singkong Kangkung Daun biji Melinjo	Bebas dikonsumsi asal tidak berlebihan
3	Kelompok III Kandungan purin rendah	Nasi Ubi Singkong Jagung Mie bihun Cake Kue kering Roti Puding Susu Telur Keju Sayur dan buah-buahan kecuali kelompok I	Bebas dikonsumsi setiap hari sesuai dengan keperluan

6.2 Minuman keras (Alkohol)

Alkohol merupakan salah satu minuman mengandung purin, etanol dalam alkohol seperti bir, tuak, tape dan lainnya dapat meningkatkan produksi asamurat yang menyebabkan peningkatan jumlah *nukleotide*

adenine. Penelitian di jepang menunjukkan bahwa sesudah injeksi etanol terjadi peningkatan produksi *nukleotide* dan asam urat melalui perubahan ATP yang menimbulkan peningkatan degradasi *adenosine triphospat* menjadi *adenosine monofosfat* yang merupakan prekursor asam urat. Konversi alkohol menjadi asam laktat akan menurunkan ekskresi asam urat melalui mekanisme inhibisi kompetitif ekskresi asam urat oleh tubulus proksimal karena penghambatan transportasi urat oleh laktat.²⁵

Analisis bivariat menunjukkan bahwa terbanyak 10 (25,0%) responden yang mengkonsumsi minuman beralkohol, terdapat 4 (10,0%) responden yang memiliki hasil kadar asam urat sedang dan 6 (15,0%) responden memiliki kadar asam urat yang tinggi. Penelitian dilakukan pada laki-laki di Simulyo Baru Surabaya, analisis bivariat diperoleh nilai X^2 sebesar 4,596 dengan *p-value* sebesar $0,032 \leq 0,05$, maka terdapat pengaruh faktor minuman alkohol terhadap kadar asam urat.²⁶

6.3 Kondisi medis

Ada beberapa kondisi medis yang dapat meningkatkan risiko penyakit asam urat. Artinya seseorang akan rentan terserang gout jika dirinya memiliki atau sedang mengidap beberapa penyakit seperti berikut:¹⁶

- Kadar lemak dan kolesterol yang tinggi dalam darahnya
- Penyakit ginjal
- Osteoarthritis pada tangan, lutut, dan kaki

- Diabetes, baik diabetes tipe 1 maupun tipe 2
- Tekanan darah tinggi

6.4 Obat-obatan

Penggunaan obat diuretik merupakan faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan penyakit asam urat. Obat diuretik dapat menyebabkan peningkatan reabsorpsi asam urat dalam ginjal, sehingga menyebabkan hiperurisemia. Dosis rendah aspirin, umumnya diresepkan untuk kardioprotektif, juga meningkatkan kadar asam urat sedikit pada pasien usia lanjut. Hiperurisemia juga terdeteksi pada pasien yang memakai pirazinamid, etambutol, dan niasin.²⁷

Obat-obatan pereda tekanan darah tinggi lainnya, seperti obat penghambat saluran kalsium, obat penghambat enzim pengubah angiotensin, dan obat penghambat beta. Meningkatkan absorpsi asam urat di ginjal sebaliknya dapat menurunkan ekskresi asam urat urin.²²

6.5 Riwayat keluarga

Faktor genetik dapat mempengaruhi hasil kadar asam urat, khususnya pada laki-laki hemizigot, bila laki-laki mempunyai hasil kadar asam urat yang tinggi sebelum usia 25 tahun maka perlu diperiksa enzim yang dapat menyebabkan peningkatan produksi asam urat tersebut, selain enzim yang perlu diperiksa terdapat juga adanya kelainan penurunan pengeluaran asam urat pada ginjal yang dapat diturunkan dalam suatu keluarga.

Berdasarkan hasil uji analisis bivariat diperoleh nilai p -value sebesar $0,018 < \alpha = 0,05$, maka terdapat pengaruh faktor genetik terhadap kadar asam urat (gout) pada laki-laki di RT 04 RW 03 Simomulyo Baru Surabaya.²⁵

Berdasarkan uji bivariat menunjukkan bahwa terbanyak 17 (42,5%) responden yang memiliki riwayat keturunan, terdapat 8 (20,0%) responden memiliki hasil kadar asam urat sedang dan 9 (22,5%) responden memiliki hasil kadar asam urat tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa orang-orang dengan riwayat genetik/keturunan yang mempunyai hiperurisemia, mempunyai risiko 1-2 kali lipat di banding pada penderita yang tidak memiliki riwayat genetik/keturunan.²⁵

Hubungan antara keturunan dengan kadar asam urat diduga secara teori karena adanya metabolisme yang berlebihan dari purin yang merupakan salah satu hasil residu metabolisme tubuh terhadap makanan yang mengandung purin. Kondisi ini secara teoritis dapat diturunkan dari orang tua ke anak. Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara faktor keturunan dengan kadar asam urat (p -value 0,03 , α : 0,05).²⁸

6.6 Jenis Kelamin

Risiko perempuan pada masa subur untuk terkena serangan asam urat, lebih rendah dibandingkan dengan laki-laki. Hal tersebut tidak terlepas dari peran hormon estrogen pada perempuan yang mampu menurunkan kadar asam urat dan memperlancar pembuangan melalui ginjal.²

Ketika perempuan masuk dalam masa menopause, mereka juga akan berisiko terkena serangan asam urat, meski peningkatan kadar asam urat mereka tidak setinggi laki-laki. Itu sebabnya gejala serangan gout pada penderita perempuan terlihat lebih lambat dibandingkan pada penderita laki-laki. Pertambahan usia merupakan faktor resiko penting pada pria dan wanita. Hal ini kemungkinan disebabkan banyak faktor, seperti peningkatan kadar asam urat serum (penyebab yang paling sering adalah karena adanya penurunan fungsi ginjal), peningkatan pemakaian obat diuretik, dan obat lain yang dapat meningkatkan kadar asam urat serum.²⁷

6.7 Obesitas

Tubuh orang yang mengalami obesitas akan terjadi peningkatan pelepasan jumlah asam lemak bebas ke dalam sirkulasi. Asam lemak bebas merupakan sumber utama energi pada keadaan puasa dan pada keadaan obesitas asam lemak bebas yang masuk ke dalam jaringan melebihi kebutuhan. Masuknya asam lemak bebas yang berlebihan ini ke dalam otot mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin, hipoksia dan kematian sel dapat menginduksi perubahan xanthine. Insulin berperan dalam meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubuli proksimal ginjal. Sehingga pada keadaan hiperinsulinemia pada pra-diabetes terjadi peningkatan reabsorpsi yang akan menyebabkan hiperurisemia.²⁹

Hipertrofi dan inflamasi jaringan adiposit pada penderita obesitas memegang peranan penting dalam meningkatkan aktivitas sitokin proinflamasi dan munculnya keadaan resistensi insulin. Kondisi ini juga didapatkan pada penderita DM dimana hiperglikemia kronis dan resistensi insulin memegang peranan penting dalam meningkatkan aktivitas sitokin proinflamasi. Peningkatan aktivitas sitokin ini akan meningkatkan apoptosis sel dan nekrosis jaringan, yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar asam urat di dalam serum. Selain itu, aktivitas sitokin proinflamasi akan meningkatkan aktivitas enzim xanthine oxidase yang merupakan katalisator dalam proses pembentukan asam urat, yang juga akan lebih meningkatkan kadar asam urat dan radikal bebas di dalam serum.³⁰

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Kambay G. Hubungan Hiperurisemia Dan Fraction Uric Acid Clearance. *J Penyakit Dalam* [Internet]. 2011;12:77–80. Tersedia Pada: [Http://Download.Portalgaruda.Org/Article.php?Article=13227&Val=927](http://Download.Portalgaruda.Org/Article.php?Article=13227&Val=927)
- [2]. Karimba A, Kaligis S, Purwanto D, Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi K, Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi B. Gambaran Kadar Asam Urat Pada Mahasiswa Angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Dengan Indeks Massa Tubuh ≥ 23 Kg/M. 2012;
- [3]. Mawara ME, Kepel BJ, Maramis FRR, Kesehatan F, Universitas M, Rartulangi S. Perbandingan Kadar Asam Urat Darah Pada Masyarakat Semi Kota Dan Masyarakat Desa Di

- Kabupaten Minahasa Selatan. 2014;
- [4]. Pratiwi V. Gambaran Kejadian Asam Urat (Gout) Berdasarkan Kegemukan Dan Konsumsi Makanan. SKRIPSI [Internet]. 2014; Tersedia Pada:
<http://Repository.Unej.Ac.Id/Handle/123456789/24626>
- [5]. Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout And Hyperuricemia. 2015;
- [6]. Sakti E. Chronic Kidney Disease. 2015 (4):1–7.
- [7]. Purba RB, Rumagit F, Novita D, Loleh P, Gizi J, Manado PK. Pola Makan Dan Kadar Asam Uratpada Wanita Menopause Yang Menderita Gout Arthritis Dipuskesmas Tikala Barumanado. 2014;
- [8]. Kusumayanti GAD, Wiardani NK, Antarini AAN. Risiko Hiperurisemia Pada Masyarakat Kota Denpasar Dosen Jurusan Gizi Politeknik Kesehatan Denpasar. *J Skala Hasada*. 2015;27–31.
- [9]. Murea M. Advanced Kidney Failure And Hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Disease*[Internet]. 2012;19(6):419–24. Tersedia Pada:
<Http://Dx.Doi.Org/10.1053/J.Ackd.2012.07.008>
- [10]. Abderraman GM, Hamat I, Maiga Z, Tondi M, Lemrabbott AT, Faye M, Et Al. Hyperuricemia In Patients With Chronic Renal Failure In The General Hospital Of National Reference Of N ' Djamena (Chad). 2017;9–18.
- [11]. Vargas-Santos AB, Neogi T. In Practice Management Of Gout And Hyperuricemia In CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2017; Tersedia Pada:
<Http://Dx.Doi.Org/10.1053/J.Ajkd.2017.01.055>
- [12]. Smf B, Penyakit I, Kardiologi BSMF. Korelasi Antara Kadar Gula Darah Dengan Kadar Asam Urat Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Correlation Between Serum Blood Glucose With Serum Uric Acid In Type 2 Diabetes Mellitus. 2011;VI(3):27–33.
- [13]. Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia And The Progression Of Chronic Kidney Disease : Is Uric Acid A Marker Or An Independent Risk Factor ? *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2012;19(6):386–91. Tersedia Pada:
<Http://Dx.Doi.Org/10.1053/J.Ackd.2012.05.004>
- [14]. Setyoningsih R.. Kejadian Hiperurisemia Pada Pasien Rawat Jalan Rsup Dr . Kariadi Semarang Program Studi S1 Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. *Gizi FKUD* , 2009;
- [15]. Darsana In. Korelasi Positif Kadar Asam Urat Serum Tinggi Dengan Neuropati Diabetik Perifer Pada Penderita Dm Tipe 2 Di Rumah Sakit Umum
-