

Artikel Penelitian

HUBUNGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR ASAM URAT SERUM PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK NON DIALISIS DI RSUD DR. M. HAULUSSY AMBON PERIODE JANUARI 2019-MEI 2020

Thesia Eflien Pelupessy¹, Indrawanti Kusadhiani¹, Vina Z Latuconsina¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

Corresponding author e-mail : eflienpelupessy@gmail.com

Abstrak

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah suatu proses patofisiologi dengan etiologi beragam selama lebih dari 3 bulan yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Pada pasien PGK ekskresi asam urat menurun seiring dengan memburuk fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) dengan kadar asam urat serum pada pasien PGK non dialisis di RSUD Dr. M. Haulussy, Ambon. Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain cross sectional. Terdapat 64 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel diambil dari data rekam medis pasien PGK non dialisis di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dari Januari 2019 sampai Mei 2020. Data di analisis dengan menggunakan uji Spearman. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis kelamin penderita PGK non dialisis yang paling banyak adalah laki-laki (60,9%). Kelompok usia mayoritas adalah 56-65 tahun yaitu sebanyak 27 orang (42,2%). Pada penelitian ini di dapatkan distribusi kadar asam urat serum berdasarkan eLFGCKD-EPI yang paling banyak mengalami hiperurisemia berada pada derajat V (<15 ml/min/1,73m²) dengan total 44 sampel (68,8%) dan nilai median kadar asam urat yaitu 5,8 mg/dl. Hasil analisis menunjukkan adanya yang bermakna antara nilai estimasi laju filtrasi glomerulus dengan asam urat pada pasien PGK non dialisis ($p < 0,001$) dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi kuat ($r = -0,750$). Jadi, dapat disimpulkan adanya hubungan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus dengan kadar asam urat serum pada pasien penyakit ginjal kronik non dialisis di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dari Januari 2019 sampai Mei 2020.

Kata Kunci: Penyakit ginjal kronik non dialisis, asam urat serum, nilai estimasi laju filtrasi glomerulus

Abstract

Chronic Kidney disease is a pathophysiological process with diverse etiology for more than 3 months resulting in progressive decline in kidney function, and generally end with kidney failure. In CKD patients uric acid excretion decreases with deteriorating kidney function. This study aims to determine the correlation between the estimated value of glomerular filtration rate with serum uric acid levels in non dialysis CKD patients at RSUD Dr. M. Haulussy Ambon period January 2019 until May 2020. This research is an analytic study with cross sectional design. There were 64 samples that qualified the inclusion criteria. Samples were taken from non dialysis CKD patient medical record data at RSUD Dr. M. Haulussy Ambon in 2019 until May 2020. Data were analyzed using the Spearman test. The results showed that the characteristics of the most samples were male (60,9%) and the majority of age group was 56-65 years as many as 27 people (42,2%). distribution of serum uric acid levels based on eLFGCKD-EPI which most experienced hyperuricemia is at stage V (<15 ml/min/1,73m²) with a total of 44 samples (68.8%) and the median uric acid level of 5,8 mg/dl. The analysis showed there was a significant correlation between the estimated value of glomerular filtration rate with uric acid in non dialysis CKD patients ($p = <0,001$) with negative correlation direction and strong correlation strength ($r = -0.750$). It can be concluded that there is a significant correlation between the estimated value of glomerular filtration rate with serum uric acid levels in non dialysis CKD patients at RSUD Dr. M. Haulussy Ambon period January 2019 until May 2020.

Keywords: Non-dialysis chronic kidney disease, serum uric acid, estimated value of glomerular filtration rate

Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah suatu proses patofisiologi dengan etiologi beragam selama lebih dari 3 bulan yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Penyakit ginjal kronis dapat disebabkan oleh diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis, penyakit ginjal polikistik, nefritis interstitial tubular, nefropati obstruktif dan penyakit vascular ginjal.¹

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan global yang mempengaruhi jutaan individu di seluruh dunia karena prevalensinya yang terus meningkat. Ditemukan prevalensi PGK sekitar 8% sampai 16% populasi diseluruh dunia. Prevalensi dan insidensi PGK meningkat setiap tahunnya tidak hanya pada negara maju tetapi juga pada negara berkembang.²

Data di Amerika Serikat menurut *Unites State Renal Data System* (USRDS) tahun 2013 melaporkan prevalensi penyakit ginjal kronik sebesar 14% dengan peningkatan prevalensi pada stadium III dan IV dari 4,5% menjadi 6% serta peningkatan kasus baru sebesar 117.162 kasus/tahun.^{2,3} Penelitian yang dilakukan Hill *et al* pada tahun 2016, didapatkan prevalensi PGK secara global adalah sekitar 11%-13% dengan mayoritas pada PGK stadium III.² Prevalensi PGK dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/menit^{1,73m} bervariasi antar negara seperti Jepang (20%), Amerika Serikat (6,4%-9,8%), Taiwan (2,6% 13,5%), China (17,75%), dan Singapura (1,6%-9,1%).⁴

Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan prevalensi PGK berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,2%. Prevalensi tertinggi di Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti Aceh, Gorontalo, dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4%. Sementara Nusa Tenggara Timur, Sulawesi Selatan, Lampung, Jawa Barat, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, dan Jawa Timur masing-masing 0,3%. Sedangkan prevalensi gagal ginjal kronik di Maluku adalah 0,2%.⁵

Pada PGK terjadi penurunan jumlah nefron seiring dengan semakin lanjutnya perjalanan penyakit.⁶ Parameter untuk mengetahui fungsi ginjal adalah dengan mengetahui nilai LFG.¹ Pada praktek klinik fungsi ginjal sering diestimasi menggunakan serum kreatinin yang merupakan penanda filtrasi endogen. Laju filtrasi glomerulus adalah jumlah filtrat glomerulus dibentuk tiap menit dalam semua nefron pada kedua ginjal. Filtrat yang dibentuk sebanyak 180 L/hari (125 ml/menit). Nilai Normal bervariasi dan dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, berat badan, aktivitas fisik, diet, terapi farmakologis dan keadaan fisiologi (kehamilan). Nilai LFG 130 ml/mnt/^{1,73 m²} untuk laki-laki dan 125 ml/mnt/^{1,73 m²} untuk perempuan.^{7,8}

Penurunan LFG pada pasien PGK mengakibatkan banyaknya zat sisa metabolit yang tertahan didalam tubuh salah satunya seperti asam urat sehingga menimbulkan komplikasi seiring

dengan semakin menurunnya LFG salah satunya hiperurisemia.⁹

Asam urat adalah produk oksidasi terakhir dari metabolisme purin dan diekskresikan oleh ginjal. Hiperuresemia didefinisikan sebagai kadar asam urat serum >7,0 mg/dL pada laki-laki dan >5,7 mg/dL pada perempuan.¹⁰ Penurunan LFG berkontribusi terhadap hiperurisemia, yang sering diamati pada pasien PGK.¹¹ Pada pasien PGK, ekskresi asam urat menurun secara linear seiring dengan memburuknya fungsi ginjal karena sekitar 70% asam urat diekskresikan oleh ginjal. Meskipun terdapat kompensasi eksresi melalui saluran cerna, peningkatan asam urat serum tidak dapat dihindari sehingga dapat menyebabkan hiperurisemia.¹²

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Satirapoj *et al*¹³ pada tahun 2010, yang melakukan penelitian tentang hubungan antara kadar asam urat plasma pada pasien PGK di Thailand, menyimpulkan bahwa kadar asam urat yang tinggi terkait terhadap penurunan LFG sehingga pentingnya deteksi dini dan pencegahan hiperurisemia pada pasien PGK.¹⁵

Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Tsai *et al*¹⁶ pada tahun 2017 tentang asam urat serum dan progresi dari penyakit ginjal di Taiwan, menyimpulkan bahwa kadar asam urat yang lebih tinggi dikaitkan dengan penurunan cepat yang signifikan dalam estimasi LFG. Resiko gagal ginjal yang lebih tinggi terutama pada pasien tanpa proteinuria dan hiperurisemia merupakan faktor

potensial yang dapat dimodifikasi untuk perkembangan CKD (*Chronic Kidney Disease*).¹⁶

Moula *et al*¹⁷ pada tahun 2017 di Manado meneliti mengenai hubungan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus dan kadar asam urat serum pada subyek PGK predialisis dimana terdapat peningkatan nilai asam urat serum berdasarkan nilai LFG.¹⁸ Pada tahun 2018 penelitian yang dilakukan oleh Khadka *et al*¹⁸ dan Stanford *et al*¹⁹ memperoleh bahwa kadar asam urat yang tinggi berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal progresif dan perkembangan insiden PGK.^{18,19}

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus dengan kadar asam urat serum pada pasien penyakit ginjal kronik non dialisis di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2019-Mei 2020.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik yang menggunakan data sekunder dengan desain *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di ruang rekam medis dan rawat inap Interna Laki-laki RSUD Dr. M. Haulussy Ambon pada bulan Maret – Mei 2020. Populasi pada penelitian ini adalah pasien penyakit ginjal kronik non dialisis di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2019-Mei 2020. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan *purposive* sampling dengan kriteria berupa Pasien rawat jalan dan pasien poli yang didiagnosis PGK stadium 3-5 non dialisis dan

pasien dengan umur 18 - 65 tahun. Metode analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis univariat pada masing-masing variabel kemudian analisis bivariat untuk melihat hubungan kedua variabel. Analisis *bivariat* dalam penelitian ini menggunakan uji korelasi *Spearman*. Uji korelasi *Spearman* digunakan karena syarat uji korelasi *Pearson* tidak terpenuhi. Yaitu data tidak terdistribusi normal pada uji normalitas data dengan menggunakan uji *Kolmogorof-Smirnof*. ($\alpha=0.05$).

Hasil

Hasil penelitian menunjukkan bahwa subjek penelitian paling banyak berada pada rentang umur 56-65 tahun dengan jumlah 27 sampel (42.2%) dan paling sedikit berada pada rentang umur 36-45 tahun dengan jumlah 5 sampel (7,8%) (Tabel 1). Berdasarkan jenis kelamin, pasien PGK non dialisis paling banyak berjenis kelamin laki-laki berjumlah 39 sampel dengan presentasi 60,9% (Tabel 1).

Distribusi kadar asam urat serum berdasarkan eLFG_{CKD-EPI} pada pasien PGK non dialisis yang paling banyak mengalami hiperurisemia berada pada derajat V (<15 ml/min/1,73m²), dengan total 44 sampel yakni 25 sampel (56,8%) berjenis kelamin laki-laki dan 11 sampel (25,0%) berjenis kelamin perempuan (Tabel 2). Gambaran nilai median kadar asam urat pada pasien PGK non dialisis didapatkan nilai median kadar asam urat yaitu 5,8 mg/dl dengan

nilai minimum yaitu 2,0 mg/dl dan nilai maximum 8,9 mg/dl (Tabel 3).

Tabel 1. Distribusi pasien PGK non dialisis berdasarkan umur dan jenis kelamin

Variabel	N	%
Umur		
26-35 Thn	11	17.2%
36-45 Thn	5	7.8%
46-55 Thn	21	32.8%
56-65 Thn	27	42.2%
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	39	60.9%
Perempuan	25	39.1%
JUMLAH	64	100%

Dari hasil analisis uji korelasi *Spearman*, hasil yang didapatkan ialah nilai signifikansi $p<0,001$ dan nilai $r=-0,750$ (Gambar 1) yang menunjukkan terdapat korelasi kuat antara nilai estimasi laju filtrasi glomerulus dengan kadar asam urat serum pada pasien penyakit ginjal kronik non dialisis di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2019-Mei 2020. Nilai negatif pada r menandakan adanya korelasi negatif yang berarti jika nilai salah satu variabel menurun maka variabel lainnya akan meningkat. Dengan kata lain, apabila nilai eLFG menurun maka kadar asam urat akan meningkat dalam darah.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien penyakit ginjal kronik non dialisis berdasarkan umur dan jenis kelamin didapatkan paling banyak berjenis kelamin laki-laki dan yang paling banyak berada pada rentang umur 56-65 tahun dan paling sedikit berada pada rentang umur

36-45

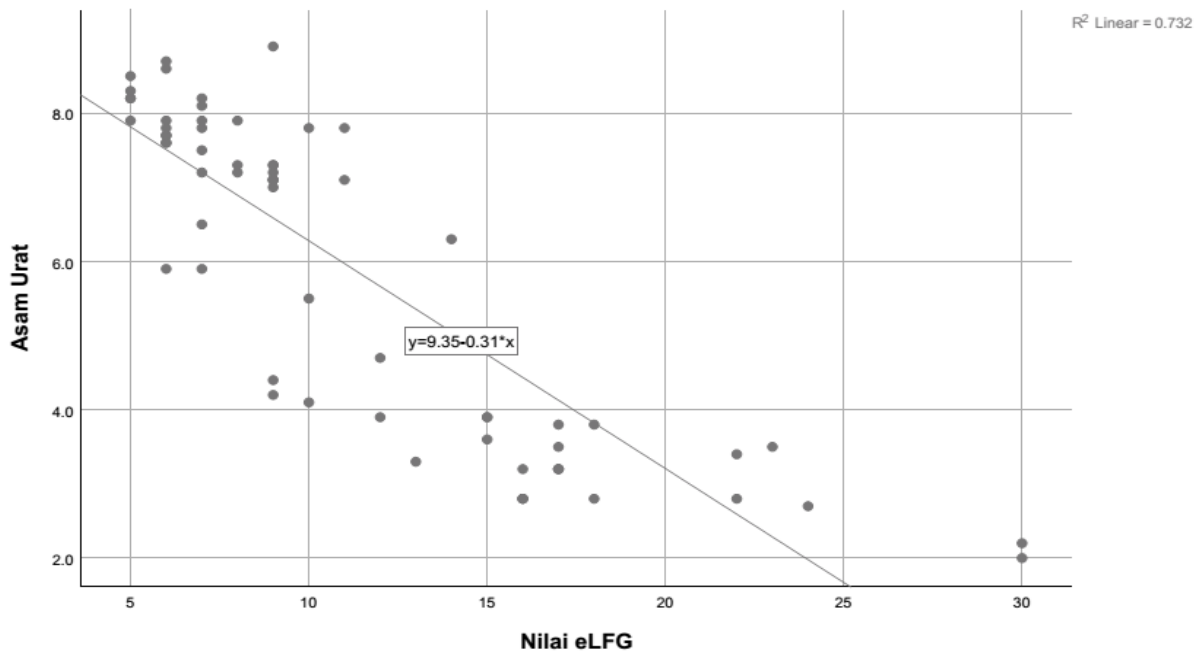
tahun

Tabel 2. Distribusi kadar asam urat serum berdasarkan eLFGCKD-EPI pada pasien PGK non dialisis

eLFG _{CKD-EPI} (ml/min/1,73m ²)	Kadar asam urat serum (mg/dl)								Total	%
	Laki-laki				Perempuan					
	≤7,0		>7,0		≤5,7		>5,7			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Derajat III B (30-44)	0	0%	0	0%	2	100%	0	0%	2	100%
Derajat IV (15-29)	11	61,1%	0	0%	7	38,9%	0	0%	18	100%
Derajat V (<15)	3	6,8%	25	56,8%	5	11,4%	11	25,0%	44	100%
TOTAL									64	100%

Tabel 3. Gambaran nilai median kadar asam urat pada pasien PGK non dialisis

Variabel	Nilai median kadar asam urat (mg/dl)	Min	Max	n	%
Kadar asam urat	5,8	2,0	8,9	64	100



Gambar 1 Diagram Scatter plot menunjukkan korelasi negatif antara eLFG dengan kadar asam urat pada pasien penyakit ginjal kronik non dialisis

Hal ini sesuai dengan penelitian Onatolu *et al*²⁷ pada tahun 2019 di Amerika Serikat, menyatakan bahwa Laki-laki mempunyai risiko lebih besar mengalami PGK.²⁷ Hasil berbeda dengan penelitian Goldberg *et al*²⁸, yang menyatakan bahwa PGK cenderung lebih tinggi pada perempuan, sedangkan keparahan penyakit pada laki-laki lebih berat. Hal ini disebabkan karena pengaruh perbedaan hormon reproduksi; gaya hidup seperti konsumsi protein, garam, rokok dan konsumsi alkohol pada laki-laki dan perempuan.²⁸

Hasil penelitian yang dilakukan oleh McClellan dan Flanders²⁹ pada tahun 2013, membuktikan bahwa faktor risiko gagal ginjal salah satunya adalah umur yang lebih tua. Hal ini disebabkan karena semakin bertambah usia, semakin berkurang fungsi ginjal berhubungan dengan penurunan kecepatan ekskresi glomerulus dan memburuknya fungsi tubulus.²⁹ Penurunan fungsi ginjal dalam skala kecil merupakan proses normal bagi setiap manusia seiring bertambahnya usia, namun tidak menyebabkan kelainan atau menimbulkan gejala karena masih dalam batas-batas wajar yang dapat ditoleransi ginjal dan tubuh.¹ Namun, akibat ada beberapa faktor risiko dapat menyebabkan kelainan dimana penurunan fungsi ginjal terjadi secara cepat atau progresif, sehingga menimbulkan berbagai keluhan dari ringan sampai berat kondisi ini disebut gagal ginjal kronik.¹

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa kadar asam urat serum berdasarkan

eLFGCKD-EPI pada pasien PGK non dialisis yang paling banyak mengalami hiperurisemia berada pada derajat V (<15 ml/min/1,73m²), dengan total 44 sampel yakni 25 sampel berjenis kelamin laki-laki dan 11 sampel berjenis kelamin perempuan. Kanbay *et al*³⁰ pada penelitiannya tahun 2011 menemukan bahwa, pada lebih dari 250 pasien dengan CKD stadium 3-5, memiliki kadar asam urat serum lebih tinggi, tekanan darah sistolik yang lebih tinggi, kadar protein C-reaktif, dan eGFR lebih rendah.

Hal ini mendukung teori bahwa pada pasien penyakit ginjal kronik stadium akhir banyak mengalami hiperurisemia. Hiperurisemia tersebut terjadi karena pengurangan dari massa dan fungsi ginjal yang sangat progresif sehingga mengakibatkan kegagalan untuk mengekskresi asam urat melalui ginjal. Progresifitas dari penurunan fungsi ginjal tersebut mula-mula dapat dikompensasi oleh daya cadang ginjal yang menggantikan nefron yang rusak, tetapi proses tersebut hanya sementara dan akhirnya akan terjadi proses maladaptasi dari nefron yang mengkompensasi. Peningkatan asam urat dalam darah yang merupakan indikator bahwa asam urat mengalami *underexcretion* yang akan terus meningkat seiring dengan penurunan LFG di ginjal.¹⁹

Tan *et al*³¹ melaporkan bahwa pada orang dewasa yang berusia ≥ 60 tahun dengan tingkat eLFG yang lebih rendah memiliki kejadian kumulatif terdiagnosis gout yang lebih tinggi dalam 3 tahun. Dan orang-orang yang menjalani

dialisis kronik memiliki insidensi gout yang lebih rendah dibandingkan dengan yang memiliki penurunan eLFG. Laki-laki dan perempuan dengan eLFG 15-29 ml/menit/1,73m² dan ≤15 ml/menit/1,73m² memiliki insidensi gout tertinggi. Tan *et al*³¹ juga mendukung kejadian gout yang lebih tinggi pada pasien PGK dibandingkan populasi umum dimana orang-orang dengan penurunan eLFG 15-29 ml/menit/1,73m² dan ≤15 ml/menit/1,73m² memiliki lebih dari dua kali peningkatan resiko gout dibandingkan dengan orang dengan fungsi ginjal normal.

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan pada penelitian ini, terdapat hubungan antara nilai estimasi laju filtrasi glomerulus dengan kadar asam urat serum pada pasien penyakit ginjal kronik di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2019-Mei 2020 ($p < 0,001$). Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Moula *et al*¹⁵ pada tahun 2017 di Manado yang meneliti mengenai hubungan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus dan kadar asam urat serum pada subyek PGK predialisis dengan nilai $p < 0,001$, dimana terdapat peningkatan nilai asam urat serum berdasarkan nilai LFG.¹⁵

Hasil dari penelitian ini adalah pasien PGK dengan nilai eLFG rendah mempunyai kadar asam urat yang tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tsai *et al*¹⁴ pada tahun 2017 tentang asam urat serum dan progresi dari penyakit ginjal di Taiwan, menyimpulkan bahwa penurunan eLFG terkait secara bermakna

dengan kadar asam urat yang lebih tinggi dan risiko progresivitas PGK.¹⁴ Stanford *et al*¹⁷ dalam penelitiannya terhadap 3702 orang Afrika dan Amerika tahun 2017, menyatakan bahwa kadar asam urat yang tinggi berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal dan perkembangan insiden PGK.¹⁸ Pada tahun 2015, Toyama *et al*³³ dalam studi observasi terhadap pria di Jepang dengan jumlah 41.632 sampel, melaporkan bahwa pasien dengan eLFG yang menurun didapatkan kadar asam urat serum yang meningkat hingga >6,0 mg/dl.³¹

Gangguan fungsi ginjal yang terjadi pada pasien PGK terjadi secara progresif dan irreversibel. Sehingga akan menyebabkan terjadinya penurunan eLFG. Eksresi asam urat menurun seiring dengan memburuknya fungsi ginjal karena sekitar 70% asam urat diekskresikan dari ginjal.¹ Meskipun terdapat kompensasi eksresi melalui saluran cerna, peningkatan asam urat serum tidak dapat dihindari sehingga dapat menyebabkan terjadinya hiperurisemia.¹⁴

Sah Prasad³⁴ dalam studi literturnya menjelaskan bahwa hiperurisemia dapat membuat vasokonstriksi ginjal, disfungsi endotel, peningkatan respon inflamasi dan stres oksidatif. Serum asam urat dapat secara langsung memberikan efek toksik pada ginjal. Selain itu, juga memediasi aspek yang berhubungan dengan hipertensi dan penyakit ginjal melalui efek vasokonstriksi ginjal dan hipertensi sistemik.

Filiopoulos *et al*³⁵ dalam studi literturnya pada tahun 2012, mengatakan bahwa ketika

terjadi penumpukan asam urat pada eLFG yang telah menurun, asam urat akan masuk ke sel otot polos vaskular melalui transporter anion organik spesifik. Aktivitas protein kinase intraseluler dan faktor transkripsi nuclear (NF-KB (*Nuclear Factor-Kappa B*) dan AP1 (*Activator Protein-1*), menghasilkan fenotip proliferasi dan proinflamasi. Sehingga sel otot polos vaskular dari pembuluh darah memproduksi faktor pertumbuhan PDGF 10 (*Platelet-Derived Growth Factor*), senyawa vasokonstriktif (*angiotensin II*, *tromboksan A2*), sitokin, dan molekul proinflamasi CRP (*C-reactive protein*), MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*). Pada waktu yang sama, asam urat menginduksi peningkatan ekspresi dari reseptor angiotensin II tipe 1 di sel endotel dan sel otot polos vaskular. Peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah menstimulasi produksi IL-1- β , IL-6, TNF- α , sehingga menyebabkan mekanisme proinflamasi.³⁵ IL 1- β adalah salah satu faktor inflamasi yang penting yang dapat menginduksi trans diferensiasi epitel tubular menjadi miofibroblas, proliferasi fibroblast ginjal, dan

produksi matriks protein yang pada akhirnya menyebabkan gagal ginjal kronik.³⁵ Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu Terdapat beberapa sampel yang tereksklusi karena rekam medis tidak terdata dan tidak terdapat data hasil pemeriksaan asam urat.

Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan pasien PGK non dialisis di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2019-Mei 2020 paling banyak berada pada rentang umur 56-65 tahun berjenis kelamin laki-laki. Distribusi kadar asam urat serum berdasarkan eLFG_{CKD-EPI} pada pasien PGK non dialisis di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2019-Mei 2020, yang paling banyak mengalami hiperurisemia berada pada derajat V. Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara nilai estimasi laju filtrasi glomerulus dengan kadar asam urat serum pada pasien penyakit ginjal kronik di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2019-Mei 2020 ($p < 0,001$).

Referensi

1. Suwitra K. Penyakit Ginjal Kronik. Edisi 6. Jakarta: Interna Publishing; 2014. Hal 2159–65 .
2. Hill N, Fatoba S, Oke J, O’Chollagan C, Lasserson D, Hobbs R, et al. Global Prevalance of Chronic Kidney Disease- a systemic review and meta analisis. Plos one Journal. 2016 Jul;11(7):1–18.
3. Murphy D, Mc Culloch C, Lin F, Banerje T, Bragg-Gresham J, Eberhardt, M, et al. Trends

in prevalence of Chronic Kideney Disease in the United States. Ann Intern Med; 2016. Hal 473–81.

4. Direktorat P2PTM Kementerian Kesehatan RI. Diagnosis, Klasifikasi, Pencegahan, Terapi Penyakit Ginjal Kronis [Internet]. 2017 [dikutip pada 1 Feb 2020]. Tersedia dari: <http://p2ptm.kemkes.go.id/kegiatan-p2ptm/pusat/-diagnosis-klasifikasi-pencegahan-terapi-penyakit-ginjal-kronis>
5. Riset Kesehatan Dasar. Prevalensi Penyakit Ginjal Kronik [Internet]. 2018 [dikutip pada

- 1 Februari 2020]. Tersedia dari: http://www.kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf
6. Indonesian Renal Registry (IRR). Report of Indonesian Renal Registry. 2015. Hal 1–45.
 7. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. Vol 59. AM J Kidney Dis; 2012. Hal 504–12.
 8. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Vol 3. Hal 2013. 1–150.
 9. Levey AS, Inker LA, Coresh J. LFG estimation: from physiology to public health. Vol 63. Hal 2014. 820–34.
 10. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric acid as a marker of kidney disease: review of the current literature. Disease Markers; 2015. Hal 1–6.
 11. Nacak H, Diepen Mv, de Goeij MC, Rotmans KI, Dekker FW. Uric acid; association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. Vol 15. BMC Nephrology; 2014. Hal 1–7.
 12. Sarpal V. Serum acid level in patients with chronic kidney disease: a prospective study. Vol 4. Int J Sci Study; 2017. Hal 200–5.
 13. Satirapoj B, Supasyndh O, Nata N, Phulsuksombuti D, Utennam D, Kanjanakul I, et al. High levels of uric acid correlate with decline of glomerular filtration rate in chronic kidney disease. J Med Assoc Thai. 2010;565–70.
 14. Tsai WC, Lin YS, Kuo CC, Huang CC. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini review. Plos one Journal. 2017;12(1):1–16.
 15. Cahyadi A, Anindita K, Iryaningrum RM, Rensa. Korelasi perhitungan kreatinin serum sewaktu dengan pengukuran kreatinin 24 jam pada penderita penyakit ginjal pre-dialisis dengan dm dan non-dm. J Indon Med Assoc. 2013;63(8).
 16. Khadka M, Pantha B, Karki L. Correlation of Uric Acid with Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Disease. J Nepal Med Assoc. 2018;56(212):724–7.
 17. Stanford E, Mwasongwe MPH et al. Relation of uric acid level to rapid kidney function decline and development of kidney disease. J Clin Hypertens. 2018;20(4):1–5.
 18. Corwin EJ, Elizabeth. Buku ajar patofisiologi. EGC; Hal 490–2.
 19. Inker L, Astor B, Fox C, Isakova T, Lash J, Peralta C, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. American Journal of Kidney Disease. 2014;6(5):713–35.
 20. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. Vol. 158. Annals of Internal Medicine; 2013. Hal 825–30.
 21. Wu Yao Y, Xiao Hiu Q, Yun Ye, et al. Risk factors analysis for hyperuricemic nephropathy among CKD stages 3-4 patients; an epidemiological study of hyperuricemia in CKD stages 3-4 patients in ningbo, china. Taylor and francis group. 2018;40(1):665–70.
 22. Mende christian. Management of chronic kidney disease: the relationship between serum uric acid and development of nephropathy. Springer link; 2015. Hal 1177–1191.
 23. Nata Pratama Hardjo Lugito. Nefropati Urat. Continuing Medical Education Article. 2013;40(5):330–5.
 24. Silbernagl S & Florian L. Teks & atlas berwarna patofisiologi. Jakarta: EGC; 2012. Hal 112–3.
 25. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 3. Jakarta: Sagung Seto; 2011. Hal 320–331.
 26. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika; 2013.
 27. Onatulu B, Zheng S, Panchal H, Leninar E. Association of age, gender and race in chronic kidney disease patients with and without dialysis. Johnson City: College of Public Health, ETSU; 2019.
 28. Goldberg I, Krausa I. The role of gender in

- chronic kidney disease. EMJ. 2016; 1(2):58-64.
29. McClellan, W.M., dan Flanders, W.D., 2013, Risk Factor for progressive chronic kidney disease; J Ant Soc Nephrol; 14:65-70.
 30. M. Kanbay, M. I. Yilmaz, A. Sonmez et al., "Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease," American Journal of Nephrology. 2011;33(4)298–304.
 31. Tan VS, Garg AX, McArthur E, Lam NN, Sood MM, Naylor KL. The 3-year incidence of gout in elderly patients with CKD. Clin J AM Soc Nephrol. 2017;12;1-8.
 32. Mantiri I, Rambert G, Wowor M. Gambaran asam urat pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 yang belum menjalani hemodialysis. Jurnal e-Bm. Manado. 2017;05(2).
 33. Toyama T, Furuichi K, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Sakai N, et al. Relationship between serum uric acid levels and chronic kidney disease in a Japanese cohort with normal or mildly reduced kidney function. PLoS ONE. 2015;10(9):1-11.
 34. Sah Prasad Sankar. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease. Nephrology and urology research center. China: 2015;7(3)e272333.
 35. Filiopoulos V, Hadjiyanakos D, Vlassopouolos D. New Insights into Uric Acid Effects on the Progression and Prognosis of Chronic Kidney Disease. Taylor & Francis Group. USA. 2012;34(4): 510–520.