

HUBUNGAN ANTARA HIPERURIKEMIA DENGAN MICROALBUMINURIA PADA MASYARAKAT DESA LEGIAN KUTA BALI

Abd. Halim, Kambayana, Tjokorda Raka Putra

Divisi Reumatologi, Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Email: abdhlim@yahoo.com

ABSTRACT

Microalbuminuria has been linking to cardiovascular (CV) risk in patients with diabetes or hypertension in unselected general population. Serum Uric Acid (UA) is an emerging novel risk factor for CV disease. The aim of our study was to evaluate the correlations between hyperuricemia and microalbuminuria in the adult Legian Kuta Village population. We selected eligible 136 participants of adult (>18 years old) in Legian Kuta village who agreed to participate. We excluded diabetes mellitus, hypertension, urinary tract infection, and fever. We measured total cholesterol, HDL, LDL-cholesterol, triglyceride, fasting and 2-hour post prandial blood sugar, serum creatinine, serum uric acid, systolic-diastolic blood pressure and microalbuminuria (Urinary Albumin/Creatinine Ratio, ACR).

The prevalence of hyperuricemia in our study was 16.9 % while microalbuminuria was 5.1 % (ACR 30 – 299 µg/mg creatinine) and macroalbuminuria 1.5% (ACR > 300 µg/mg creatinine). Hyperuricemia and obesity significantly correlated with microalbuminuria by Bivariate Analysis Spearman rho correlation $r = 0.274$, $p = 0.001$; $r = 0.178$, $p = 0.038$ ($p < 0.05$) respectively. Age, sex, smoking, total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride were not significantly correlated with microalbuminuria ($p > 0.05$). In a stepwise multiple logistic regression model, hyperuricemia to microalbuminuria remained significantly correlated with R Square 0.280 and prevalence ratio 7.90; $p = 0.013$; 95% CI 1.54 – 40.60. Obesity was not significantly correlated with microalbuminuria $p = 0.161$; 95% CI 0.59 – 23.03. Our study showed hyperuricemia was significantly correlated, as independent predictors to microalbuminuria.

Keywords: hyperuricemia, microalbuminuria, adult Legian Kuta population

PENDAHULUAN

Saat ini hiperurisemia dihubungkan dengan hipertensi dan penyakit kardiovaskular, tetapi mekanisme patogenesis yang menjelaskan hubungan ini masih belum jelas apakah peningkatan asam urat mempunyai peranan patogenesis pada penyakit kardiovaskular atau apakah hanya sebagai sebuah marker untuk faktor risiko kardiovaskular yang lain yang mana secara umum dihubungkan dengan hipertensi, penyakit ginjal, obesitas, resistensi insulin. Mazzali,

dkk. melaporkan penelitiannya dengan sebuah model hiperurisemia ringan pada tikus dan hasilnya bahwa terjadi peningkatan tekanan darah dan fibrosis ginjal ringan. Hiperurisemia ringan meningkatkan tekanan darah melalui *a crystal-independent mechanism* yang termasuk aktivasi *RA system* dan menghambat NOS-1 pada macula densa. Disamping itu bahwa hiperurisemia dihubungkan dengan arteriopati dari preglomerular renal vasculature. Arteriopati terjadi menyeluruh pada arteriole afferent dan terdapat penebalan media sebagai *remodeling* vaskular hipertropi. Penebalan

ini berkembang menjadi arteriosklerosis. Nakagawa, dkk. melaporkan bahwa hiperurisemia pada tikus percobaan juga didapatkan hipertropi glomerular yang berkembang menjadi glomerulosklerosis.¹

Sekarang AU telah diidentifikasi sebagai marker untuk sejumlah kelainan metabolik dan hemodinamik.² Asam urat juga berfungsi sebagai antioksidan dan mungkin antioksidan yang paling penting dalam plasma dengan kontribusi sampai 60% dari seluruh aktivitas pembersihan radikal bebas dalam serum manusia.³⁻⁵ Urat dalam bentuk AU yang larut dalam darah dapat menangkap superoksida, radikal hidroksil, oksigen tunggal dan juga mempunyai kemampuan untuk *chelasi* logam-logam transisi.³

Namun demikian AU juga bersifat prooksidatif pada kondisi tertentu, khususnya bila antioksidan lain berada dalam level yang rendah.³ Diketahui AU dapat merangsang oksidasi LDL *in vitro* yang merupakan langkah kunci dalam progresivitas arteriosklerosis. AU juga merangsang perlekatan granulosit pada sel endotel dan merangsang pelepasan radikal bebas peroksida dan superoksida. Efek merusak AU pada sel endotel diperkirakan melalui aktivasi leukosit dan terdapat korelasi yang konsisten antara peningkatan kadar AU dengan marker inflamasi di sirkulasi. Jadi walau mempunyai peranan sebagai antioksidan yang signifikan, AU baik secara langsung maupun tidak langsung dapat menyebabkan kerusakan vaskular.⁴

Pada tahun 1980-an mikroalbuminuria merupakan sebagai faktor prediktif untuk perkembangan nefropati pada pasien diabetes terutama pada DM tipe 1. Pada penelitian lebih lanjut, pada pasien non diabetik ditemukan juga hubungan antara mikroalbuminuria dan faktor risiko kardiovaskular lain seperti peningkatan tekanan darah, kadar trigliserida dan fibrinogen, dugaan ini mempunyai peranan dalam prediksi penyakit kardiovaskular. Saat ini mikroalbuminuria merupakan bagian dari perluasan sindroma metabolik dan penemuan ini memberi kontribusi sebagai faktor risiko independen dari kejadian penyakit kardiovaskular. Abnormalitas ini diinterpretasikan sebagai adanya disfungsi endotel pada tingkat glomerulus.⁶

Data dari Framingham Offspring Study menunjukkan bahwa mikroalbuminuria merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Alasan yang mendasari hal tersebut adalah bahwa mikroalbuminuria merupakan petanda disfungsi endotel secara umum. Mikroalbuminuria dihubungkan dengan peningkatan kebocoran albumin transkapiler dan peningkatan Faktor von Willebrand serta penanda disfungsi endotel yang lain. Pada Insulin Resistance Study diketahui bahwa pasien dengan mikroalbuminuria lebih resisten terhadap insulin dan mempunyai insulin puasa lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa mikroalbuminuria. Selain itu, data yang diperoleh dari Epidemiological Study on The Insulin Resistance Syndrome juga menunjukkan bahwa kejadian kardiovaskular lebih tinggi pada individu dengan mikroalbuminuria.⁷

Berdasarkan masalah diatas maka pada penelitian ini akan dicari hubungan antara mikroalbuminuria yang merupakan petanda adanya disfungsi endotel yang merupakan awal kejadian dari komplikasi sindroma metabolik, diabetes dan penyakit kardiovaskular dengan hiperurisemia yang juga merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler.

Desa Legian merupakan salah satu desa dan daerah pariwisata di Kecamatan Kuta dengan luas wilayah 3,05 kilometer persegi. Penduduk pendatang dan penduduk asli berbaur disini dan dengan lingkungan pariwisata dengan hotel, restoran, dan supermaket dan ini menyebabkan perubahan perilaku hidup dari kehidupan pedesaan ke pola hidup kota sehingga merupakan daerah peralihan rural dan urban di Bali.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini adalah studi potong lintang analitik untuk mengetahui hubungan antara hiperurisemia dan mikroalbuminuria dengan populasi target pada penelitian ini adalah penduduk di Desa Legian Kuta Badung Bali. Sedangkan populasi terjangkau adalah populasi target yang berusia 18 tahun ke atas. Populasi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu Penduduk yang

bertempat tinggal di Desa Legian Kuta Badung, berusia 18 tahun keatas, bersedia ikut dalam penelitian ini yang dinyatakan dengan *informed consent*. Dan dengan kriteria eksklusi penderita DM, hipertensi, sedang menderita panas badan, dan infeksi saluran kencing. Penelitian dilaksanakan pada Bulan Maret dan April 2008, pemeriksaan laboratorium dilakukan di laboratorium Prodia Denpasar.

Hiperurisemia adalah jika kadar AU darah $\geq 7,0$ mg/dl pada laki-laki dan ≥ 6 mg/dl pada perempuan.⁸ Pemeriksaan AU menggunakan *automated enzymatic* dengan alat Roche Hitachi Analyzer 912. Prinsip kerja pemeriksaan AU dengan metode *automated enzymatic* dengan alat Roche Hitachi Analyzer 912.

Mikroalbuminuria adalah suatu keadaan dimana terdapat albumin di dalam urine antara 30 mg sampai 299 mg per hari apabila menggunakan sample urine tampung 24 jam atau 20 μ g sampai 199 μ g per menit bila menggunakan sampel urine dalam waktu tampung tertentu (4 jam) atau apabila menggunakan sampel urine sewaktu adalah 30 – 299 mg/g kreatinin.^{9,10} Pemeriksaan MAU pada penelitian ini menggunakan urin sewaktu dengan alat Roche Hitachi 902 analyzer.

Data dianalisis dengan perangkat lunak komputer yaitu SPSS 15 for Windows. Analisis korelasi Spearman digunakan untuk menilai hubungan antara 2 variabel karena data penelitian tidak berdistribusi normal. Dan regresi logistik ganda digunakan untuk menilai hubungan variabel perancu dan luar terhadap mikroalbumiuria. Analisis statistik menggunakan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan dengan memakai perangkat lunak komputer.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan 136 orang sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan rata-rata umur $43,46 \pm 8,7$ tahun yang terdiri dari 84 orang laki-laki (61,8%) dan 52 orang perempuan (38,2%). Usia terendah adalah 20 tahun dan tertua 68

tahun. Kadar asam urat rata-rata $5,59 \pm 1,51$ mg/dl. Kadar rata-rata *Albumine Creatine Ratio* (ACR) $33,28 \pm 220,56$ μ g /mg kreatinin. Pada penelitian ini didapatkan prevalensi hiperurisemia sebesar 16,9% dan prevalensi ACR ≥ 30 μ g/mg kreatinin adalah 6,6%.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	Minimum	Maksimum	Rerata $\pm$ SD	Uji KS
Umur (tahun)	20,00	68,00	$43,46 \pm 8,70$	$> 0,05$
L. Pinggang (cm)	63,00	114,00	$87,17 \pm 9,37$	$> 0,05$
Indeks masa tubuh (kg/m ²)	14,52	58,56	$25,39 \pm 4,61$	$> 0,05$
G D Puasa (mg/dl)	71,00	118,00	$88,09 \pm 8,97$	$> 0,05$
G D 2jam (mg/dl)	63,00	165,00	$97,10 \pm 16,54$	$> 0,05$
Kolesterol Total (mg/dl)	107,00	279,00	$193,12 \pm 34,63$	$> 0,05$
LDL (mg/dl)	54,00	200,00	$115,32 \pm 30,63$	$> 0,05$
HDL (mg/dl)	29,00	94,00	$50,32 \pm 11,86$	$> 0,05$
Trigliserida (mg/dl)	40,00	553,00	$137,48 \pm 68,99$	$< 0,05$
Kreatinin serum (mg/dl)	0,08	1,70	$0,96 \pm 0,20$	$< 0,05^*$
Albuminuria (μ g/mg kreatinin)	1,00	2450,00	$33,28 \pm 220,56$	$< 0,05^*$
Asam urat serum (mg/dl)	2,10	9,50	$5,59 \pm 1,51$	$> 0,05$

Ket: Uji KS = uji Kolmogorov-Smirnov; * $p < 0,05$ = tidak berdistribusi normal

Tabel 2. Angka kejadian beberapa variabel

Variabel	Jumlah	Persentase
1. Jenis kelamin		
- Laki-laki	84	61,8
- Perempuan	52	38,2
2. Asam urat serum		
- Normal	113	83,1
- Hiperurisemia	23	16,9

3. Albuminuria		
- < 30 µg/mg kreatinin	127	93,4
- ≥ 30 – 299 µg/mg kreatinin	7	5,1
- > 300 µg/mg kreatinin	2	1,5
4. Indeks Massa Tubuh (IMT)		
- Normal	70	51,5
- BB lebih	50	36,8
- Obes	16	11,8
5. Kolesterol total		
- ≤ 200 mg/dl	80	58,8
- > 200 mg/dl	56	41,2
6. LDL		
- ≤ 130 mg/dl	94	69,1
- > 130 mg/dl	42	30,9
7. HDL		
- ≤ 35 mg/dl	12	8,8
- > 35 mg/dl	124	91,2
8. Triglicerida		
- ≤ 200 mg/dl	114	83,8
- > 200 mg/dl	12	16,2
9. Tes kliren kreatinin/LFG		
- ≥ 90 ml/mnt	75	55,1
- 60 – 89 ml/mnt	53	39,0
- 30 – 59 ml/mnt	8	5,9
- 15 – 29 ml/mnt	0	0
- < 15 ml/mnt	0	0

Pada Tabel 1 terlihat hasil uji normalitas data dengan uji Kolmogorov-Smirnov dimana dikatakan berdistribusi normal bila $p > 0,05$. Variabel yang berdistribusi normal adalah umur, lingkaran pinggang, IMT, kolesterol total, LDH, HDL dan kadar asam urat serum. Sedangkan trigliserida, albuminuria berdistribusi tidak normal ($p < 0,05$). Variabel dependen (albuminuria) telah dilakukan transformasi data untuk menormalkan data tersebut dan dilakukan uji KS dengan hasil tetap berdistribusi tidak normal ($p < 0,05$). Karena hal tersebut diatas, uji korelasi bivariat menggunakan Spearman rho dan uji multivariat menggunakan regresi logistik.^{11,12}

Pada Tabel 3 terlihat hasil uji korelasi bivariat terdapat hubungan yang bermakna antara hiperurisemia dan mikroalbuminuria dengan $r = 0,274$ dengan $p = 0,001$ dan RP 7,57 dengan 95% CI 1,85 – 30,88; $p = 0,005$. Dan juga terdapat hubungan dengan obesitas (IMT) dengan $r = 0,178$ dan $p = 0,038$; sedangkan variabel lain seperti umur, jenis kelamin, merokok, obesitas sentral, kolesterol total, LDH, HDL dan trigliserida tidak didapatkan hubungan yang bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 3. Hasil uji korelasi bivariat Spearman rho

Variabel	Mikroalbuminuria		Keterangan
	r	p	
Hiperurisemia	0,274	0,001*	Bermakna
Obesitas (IMT)	0,178	0,038*	Bermakna
Obesitas sentral	0,106	0,218	Tidak bermakna
Umur	0,110	0,203	Tidak bermakna
Kolesterol-total	0,078	0,368	Tidak bermakna
LDL	0,142	0,099	Tidak bermakna
HDL	0,021	0,804	Tidak bermakna
Trigliserida	-0,037	0,672	Tidak bermakna
Merokok	-0,011	0,901	Tidak bermakna
Jenis Kelamin	0,034	0,694	Tidak bermakna
Tes kliren kreatinin/LFG	0,036	0,674	Tidak bermakna

* $p < 0,05$ = bermakna

Pada Tabel 4 didapatkan hasil analisa multivariat terhadap hubungan antara mikroalbuminuria dengan variabel perancu. Digunakan analisa regresi logistik karena data variabel dependen berdistribusi tidak normal.¹¹ Dan masih didapatkan hubungan yang bermakna antara hiperurisemia dan mikroalbuminuria dengan Nagelkerke R Square 0,280 dan RP 7,90 CI 95% 1,54 – 40,60. Sedangkan obesitas (IMT) dan variabel lainnya tidak didapatkan hubungan yang bermakna.

Tabel 4. Hasil analisa multivariat regresi logistik ganda terhadap mikroalbuminuria

Variabel	Estimate of Odds ratio (Exp(B))	Sig.	95% Confidence Interval for B	
			Lower Bound	Upper Bound
Hiperurisemia	7,90	0,013*	1,54	40,60
Trigliserida	0,33	0,379	0,03	3,82
Kolesterol total	0,23	0,376	0,01	5,87
LDL	11,17	0,149	0,42	296,50
HDL	3,31	0,362	0,25	43,33
Merokok	0,63	0,651	0,09	4,66
Tes kliren kreatinin/LFG	1,62	0,449	0,46	5,71
Obesitas (IMT)	3,69	0,161	0,59	23,03
Obesitas sentral	2,78	0,291	0,42	18,56

* $p < 0,05$ dan $95\% \text{ CI} > 1$ = bermakna.

PEMBAHASAN

Prevalensi hiperurisemia pada penelitian ini sebesar 16,9%, angka ini hampir sama dengan penelitian terdahulu di daerah lain di Bali. Seperti penelitian pendahuluan di Desa Sembiran sebesar 18,2%, penelitian di Pulau Ceningan Bali sebesar 17 %, penelitian di Kota Denpasar sebesar 18,2%, sedangkan di Daerah Ubud sekitar 12% dan Desa Tenganan Pegrisingan Karengasam 2008 sebesar 18,63%.^{13,14} Penelitian pada penduduk pedesaan di Jawa Tengah dijumpai prevalensi hiperurisemia sebesar 24,3%.¹⁵

Prevalensi $\text{ACR} \geq 30 \mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin pada penelitian ini sebesar 6,6% (mikroalbuminuria 5,1% dan makroalbuminuria 1,5%). Prevalensi ini lebih rendah dibandingkan pada penelitian oleh Bellomo, dkk.¹⁶ pada 848 sampel orang sehat didapatkan prevalensi $\text{ACR} \geq 30 \mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin sebesar 9,3%. Sedangkan penelitian Jung Eun Lee, dkk.¹⁷ mendapatkan prevalensi mikroalbuminuria sebesar 4% pada subyek normotensi ($n = 4819$) dan 7,9% pada subyek prehipertensi ($n = 1952$).

Pada studi kohort yang besar seperti Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND), Nord-Trondeleg Health Study (HUNT), dan AusDiab, prevalensi mikroalbuminuria pada populasi umum berkisar antara 5 – 7%.¹⁸

Hubungan hiperurisemia dengan mikroalbuminuria

Dari hasil uji korelasi bivariat hubungan antara hiperurisemia dan mikroalbuminuria didapatkan hubungan yang signifikan dengan koefisien korelasi (r) sebesar $r = 0,274$ dengan $p = 0,001$ dan $\text{RP } 7,57$ dengan $95\% \text{ CI } 1,85 - 30,88$; $p = 0,005$ ($p < 0,05$). Dan setelah dilakukan uji korelasi multivariat dengan regresi logistik ganda masih didapatkan hubungan yang bermakna antara hiperurisemia dan mikroalbuminuria dengan Nagelkerke R Square 0,280 dan $\text{RP } 7,90 \text{ CI } 95\% 1,54 - 40,60$.

Adanya hubungan yang bermakna antara hiperurisemia dan mikroalbuminuria juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Bellomo, dkk.¹⁶ dengan $r = 0,38$ dan $p < 0,001$. Sedangkan Jung Eun Lee, dkk.¹⁷ mendapatkan peningkatan kadar asam urat merupakan faktor independen untuk mikroalbuminuria pada grup prehipertensi (Odds ratio 2,12; $95\% \text{ CI } 1,16 - 3,87$ dengan $p = 0,004$ pada laki-laki dan Odds ratio 3,36; $95\% \text{ CI } 1,17 - 9,69$ dengan $p = 0,025$ pada wanita). Sedangkan pada grup normotensi, hiperurisemia bukan merupakan faktor independen untuk mikroalbuminuria.

Penelitian lain yang mendapatkan hubungan yang bermakna yaitu penelitian Tseng CH¹⁹ di Taiwan dengan $r = 0,277$ dan $p < 0,01$. Setelah dilakukan analisa regresi ganda di dapatkan koefisien korelasi 0,138 dengan $p < 0,05$ dan Odds ratio sebesar 1,183 $95\% \text{ CI } 1,025 - 1,364$. Fukui, dkk.²⁰ mendapatkan bahwa kadar asam urat berkorelasi positif dengan *logarithm of urinary albumin excretion* ($r = 0,302$ dan $p < 0,0001$). *Multiple regression analysis* menunjukkan bahwa kadar asam urat masih berhubungan dengan *logarithm of urinary albumin* sebagai determinan independen ($\text{beta} = 0,281$ dan $P < 0,0001$).

Beberapa mekanisme telah disampaikan untuk menjelaskan hubungan ini bahwa hiperurisemia menginduksi disfungsi endotel, hipertensi glomerular dan hipertropi renal seperti didapatkan pada penelitian model tikus dengan hipertensi ringan.^{17,21} Pada kultur endotel didapatkan bahwa kadar asam urat diatas normal menurunkan produksi NO pada sel endotel dengan aktivasi arginase intrasel dan penurunan L-arginin yang mana diperlukan untuk sintesa NO oleh eNOS.²² Sedangkan pada manusia menunjukkan data yang secara konsisten bahwa kadar asam urat serum berkorelasi dengan mikroalbuminuria dan bahwa laju filtrasi glomerulus (GFR) berkorelasi positif dengan rasio albumin kreatinin urin (ACR). Subyek prehipertensi dengan mikroalbuminuria mempunyai nilai GFR lebih tinggi daripada subyek normotensi. Ini dapat dijelaskan bahwa kombinasi peningkatan asam urat serum dan prehipertensi menyebabkan disfungsi endotel dan hipertensi glomerulus yang menginduksi mikroalbuminuria dan hiperfiltrasi.¹⁷

Asam urat dapat berfungsi sebagai molekul proinflamasi dengan kapasitas sebagai prooksidan dan anti oksidan. Sebagai hasil *cyclooxygenase-2*, *specific mitogen-activated protein kinases*, mediator inflammasi termasuk *C-reactive protein* dan *monocyte chemoattractant protein-1*, dan *the renin-angiotensin system* disregulasi, dan produksi *endothelial nitric oxide* dihambat. Kerusakan *vascular endothelium* mungkin terjadi awalnya pada *preglomerular vessels* dan menghasilkan kerusakan pada *renal interstitium*. Tikus dengan hiperurisemia terjadi peningkatan jumlah sel pada afferent arteriole yang menyebabkan penurunan diameter lumen dan menghasilkan iskemia ginjal. Glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstitial juga ditemukan.²³

Pada tikus hiperurisemia terdapat rendahnya *serum nitric oxide* yang dapat diperbaiki dengan menurunkan kadar asam urat. Asam urat serum juga mengganggu *nitric oxide generation* pada kultur sel endotel. Hiperurisemia menginduksi disfungsi endotel

merupakan pandangan awal terhadap *pathogenic mechanism* asam urat terhadap terjadinya hipertensi dan penyakit vaskular.²⁴

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara hiperurisemia dan mikroalbuminuria pada penduduk di Desa Legian Kuta Kabupaten Badung Bali. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan rancangan penelitian kohort untuk mengetahui faktor risiko hiperurisemia terhadap kejadian mikroalbumin dan kardiovaskular.

DAFTAR RUJUKAN

1. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23(1):2-7.
2. Qazzi Y, Lohr JW. Hyperuricemia. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic1112.htm>. Accessed on: 15th Jun 2005.
3. Johnson RJ, Kang DH, Feig D. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
4. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a factor for cardiovascular disease. *Q J Med* 2000;93:707-13.
5. Hediger M, Johnson R.J, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2004;20:125-33.
6. Rosenbaum P, Ferreira SRG. An update on cardiovascular risk of metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47(3):220-7.
7. Lane JT. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F442-50.

8. Kelly WN, Wortmann RL. Crystal-associated synovitis: gout and hyperuricemia. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders;1997.p.1313-47.
9. Hall PM. Proteinuria. Cleveland: The Cleveland Clinic Foundation; 2003.p.1-52.
10. American Diabetes Association. ADA clinical practice recommendations: nephropathy in diabetes. New York: ADA; 2004.p.S79-83.
11. Tumbelaka AR, Riono P, Sastroasmoro S. Pemilihan uji hipotesis. In: Sastroasmoro S, editor. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2002.p.240-57.
12. Priyanto D. Mandiri belajar SPSS untuk analisa data dan uji statistik. Yogyakarta: Mediakom; 2008.p.1-67.
13. Indrawan IGNB. Hubungan konsumsi purin tinggi dengan hiperurisemia studi pontong lintang analitik pada penduduk Suku Bali di Kota Denpasar 2005 (Tesis). Universitas Udayana; 2005.
14. Raka Putra T. Hiperurisemia merupakan masalah kesehatan di masyarakat. Pidato pengukuhan jabatan guru besar tetap Bidang Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar. Denpasar: Percetakan Universitas Udayana; 2008.p.1-27.
15. Darmawan J. Epidemiologi gout dan hiperurisemia di pedesaan dan perkotaan Jawa Tengah Utara. In: Kumpulan Naskah Pemenang Medika Award 1989-1996.Yogyakarta: Tiga Serangkai; 2001.p.57-64.
16. Bellomo G, Berardi P, Saronio P. Microalbuminuria and uric acid in healthy subjects. J Nephrol 2008;19(4):458-64.
17. Lee JE, Kim YG, Choi YH. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. Hypertension 2006;47:962-7.
18. De Zeeuw D, Parving H, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol 2006;17:2100-5.
19. Tseng CH. Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. Kidney Int 2005;68(2):796-801.
20. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi S. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2008;57(5): 625-9.
21. Kan H D, Nakagawa T, Feng L A role for uric acid in the progression of renal disease. Am Soc Nephrol 2002;13:2888-97.
22. Zharikov S, Johnson R, Chris B. Uric acid reduces Nitric Oxide (NO) bioavailability in endothelial cells by activating the L-arginine/arginase pathway. FASEB Journal 2007;21: 745-51.
23. Rosolowsky ET, Ficociello L, Maselli N. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:706-13
24. Khosla UM, Zharikov Z, Jennifer L. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction: hormones-cytokines-signaling. Kidney International 2005;67:1739-42.