

Association between Serum Uric Acid Level and Chronic Kidney Disease Hubungan Kadar Asam Urat Serum dengan Penyakit Ginjal Kronis

Maria C. Wariki,¹ Bradley J. Waleleng,² Karel Pandelaki²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: mariaclirensia@gmail.com

Received: January 12, 2022; Accepted: June 19, 2022; Published on line: June 24, 2022

Abstract: As already known, chronic kidney disease (CKD) could result in a change of serum uric acid (SUA) level which leads to hyperuricemia. However, many studies suggest that SUA level has an important role in CKD progression and independently associated with a new onset of CKD. This study aimed to find out the independent association between SUA level and CKD. This was a literature review study using databases of Google Scholar and Pubmed. The results obtained 10 articles that met the inclusion and exclusion criteria. All studies proved that there was an association between SUA level and CKD. An elevated SUA level, known as hyperuricemia, was a risk factor in renal impairment and CKD progression. In conclusion, there is an independent association between SUA level and CKD.

Keywords: serum uric acid; chronic kidney disease

Abstrak: Telah diketahui bahwa penyakit ginjal kronis (PGK) dapat memengaruhi kadar asam urat dan mengakibatkan hiperurisemia. Banyak penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa kadar asam urat secara independen memengaruhi terjadinya PGK. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar asam urat serum dengan PGK. Jenis penelitian ialah suatu *literature review* dengan menggunakan *database Google Scholar* dan *Pubmed*. Hasil penelitian mendapatkan 10 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kesepuluh artikel menunjukkan adanya hubungan independen antara kadar asam urat serum dengan PGK. Peningkatan kadar asam urat serum yang dikenal dengan hiperurisemia dianggap sebagai salah satu faktor dalam progresifitas gangguan ginjal dan PGK. Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan antara kadar asam urat serum dengan PGK.

Kata kunci: asam urat serum; penyakit ginjal kronis

PENDAHULUAN

Hasil akhir metabolisme purin yang berasal dari dalam tubuh maupun luar tubuh ialah asam urat.¹ Setiap kali kita mengonsumsi makanan, tubuh akan menghasilkan protein dan mineral yang diperlukan dan membuang limbahnya. Salah satu limbah yang harus dikeluarkan oleh tubuh yaitu asam urat. Nilai normal asam urat dalam tubuh manusia yaitu 3,5-7 mg/dL pada laki-laki dan 2,6-6 mg/dL pada perempuan.^{1,2}

Peningkatan produksi atau penurunan sekresi asam urat mengakibatkan terjadinya hiperurisemia yaitu konsentrasi asam urat dalam darah yang lebih dari titik kelarutannya (6,8 mg/dL). Selain usia dan jenis kelamin, makanan dan minuman yang dikonsumsi seperti daging, *seafood*, dan alkohol dapat memengaruhi kadar asam urat dalam tubuh.^{1,3}

Gangguan metabolisme bawaan seperti hiperaktivitas sintesis *phosphoribosyl pyro-*

phosphate (PRPP), defek pada enzim *hypoxanthine phosphoribosyltransferase* (HPRT), dan mutasi pada enzim yang terlibat dalam metabolisme purin seperti xantin oksidase turut berperan menyebabkan kelebihan produksi asam urat.⁴⁻⁶

Hiperurisemia dilaporkan dapat mengakibatkan berbagai penyakit, salah satunya penyakit ginjal kronis (PGK).⁷ Penyakit ginjal kronis (PGK) menandakan adanya penurunan fungsi ginjal secara bertahap, dan merupakan suatu kondisi yang merusak ginjal dan menghilangkan fungsi ginjal untuk mempertahankan tubuh tetap sehat dan dapat melakukan aktivitas.^{8,9}

Diagnosis PGK ditegakkan bila terjadi kerusakan ginjal baik secara struktural maupun fungsional yang sudah berlangsung lebih dari tiga bulan disertai atau tanpa adanya penurunan GFR, atau jika GFR kurang dari 60 ml/menit/1,73m² selama tiga bulan disertai atau tidak dengan kerusakan ginjal.¹⁰

Keadaan hiperurisemia diperkirakan menyebabkan cedera ginjal oleh mekanisme *crystal dependent* dan *crystal independent*. Pengendapan kristal monosodium urat pada tubulus atau interstitium ginjal di medula luar dapat menyebabkan peradangan kronis dan kerusakan tubulus; hal ini terjadi pada mekanisme *crystal dependent*. Pada mekanisme *crystal independent*, asam urat intrasel yang larut (*soluble*) juga dapat menyebabkan PGK. Hal ini dapat terjadi baik oleh penyerapan asam urat dari sirkulasi atau oleh metabolisme endogen seperti dari makanan fruktosa.¹¹ Mekanismenya melibatkan peningkatan tekanan sistemik dan intraglomerular ditambah dengan vasokonstriksi arteriol aferen dan gangguan aliran darah ginjal yang dimediasi oleh aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS), penurunan bioavailabilitas nitrik oksida endotel, dan induksi stres oksidatif.¹²

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu *literature review*. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan dua database yaitu *Pubmed* dan *Google Scholar* dengan rentang waktu tahun 2011-2021. Kata kunci menggunakan bahasa Inggris yaitu “*Relationship between Serum*

Uric Acid levels and Chronic Kidney Disease” dan “*Serum Uric Acid and Progression of CKD*”.

Strategi yang digunakan untuk mencari artikel menggunakan *PICOS framework*. Terdiri dari *Population*: pasien *normouricemia*, pasien *hypouricemia*, pasien *hyperuricemia*, pasien dengan normal e-GFR. *Intervention* dan *comparison* tidak ada. *Outcome*: PGK atau penurunan fungsi ginjal (eGFR <60 mL/min/1.73m²). *Study design*: *cohort study*, *meta-analysis study*.

Review dilakukan terhadap 10 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan *PICOS framework*.

HASIL PENELITIAN

Setelah dilakukan *review* terhadap 10 artikel didapatkan desain studi penelitian terdiri dari satu penelitian *prospective observational study*, dua penelitian *prospective cohort study*, tiga penelitian *retrospective cohort study*, dan empat penelitian *cohort study* dengan jumlah sampel yang bervariasi pada setiap penelitian yang tertera pada Tabel 1. Analisis perbedaan hasil dapat dilihat pada Tabel 2.

BAHASAN

Kadar asam urat serum memiliki hubungan dengan progresifitas PGK. Studi kohort yang dilakukan oleh Aiumtrakul et al²¹ menunjukkan adanya hubungan independen antara kadar asam urat serum dengan penurunan fungsi ginjal dan perkembangan ginjal pada populasi di Asia Tenggara. Hal ini sejalan dengan penelitian pada populasi di China oleh Zhang et al¹⁵ yang membuktikan bahwa kadar asam urat serum secara independen berkorelasi dengan meningkatnya kejadian penurunan fungsi ginjal. Studi oleh Wu et al²² pada populasi China (usia menengah dan usia tua) mendapatkan bahwa kadar asam urat *baseline* berhubungan dengan meningkatnya risiko insiden PGK.

Penelitian oleh Ryoo et al¹⁸ pada 18778 pria di Korea Selatan melaporkan bahwa hiperurisemia meningkatkan risiko terjadinya PGK, diikuti juga dengan faktor risiko PGK lainnya seperti usia, konsumsi alkohol, merokok, diabetes, dan juga hipertensi. Hal

ini sejalan dengan hasil penelitian jangka panjang yang dilakukan oleh Yamada et al¹⁷ pada populasi di Jepang yang membuktikan bahwa hiperurisemia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PGK (dinilai melalui eGFR) pada populasi baik laki-laki maupun perempuan yang melakukan *check-up* rutin. Studi kohort yang dilakukan oleh Cao et al²⁰ mendapatkan bahwa kadar asam urat yang tinggi menyebabkan kerusakan dan disfungsi ginjal pada populasi di China yang melakukan pemeriksaan kesehatan rutin. Serupa halnya dengan studi kohort oleh Mok et al¹⁶ yang melaporkan adanya hubungan kuat antara hiperurisemia dengan peningkatan risiko PGK, ditunjang dengan faktor lainnya seperti usia, hipertensi, diabetes, kadar kolesterol, merokok, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik. Wang et al¹⁴ pada studi kohort yang melibatkan 94422 populasi di Taiwan juga mendapatkan bahwa hiperurisemia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PGK.

Menurut Sonoda et al,¹³ peningkatan kadar asam urat serum dalam kurun waktu lama sangat berpengaruh dalam progresifitas PGK bahkan setelah penyesuaian dengan *baseline* eGFR dan kadar asam urat. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Chou et al¹⁹ yang menyatakan bahwa peningkatan kadar asam urat dalam waktu lama berkorelasi secara independen dengan insiden baru PGK.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara kadar asam urat serum dengan penyakit ginjal kronis. Peningkatan kadar asam urat merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penurunan fungsi ginjal dan progresifitas PGK, ditunjang oleh faktor risiko lainnya seperti usia, jenis kelamin, hipertensi, diabetes, konsumsi alkohol, dan merokok.

Disarankan penelitian lanjut mengenai hubungan kadar asam urat serum dengan PGK pada populasi di Indonesia, khususnya di Manado. Penelitian terhadap kelompok hipourisemia juga diperlukan untuk menilai hubungannya dengan progresifitas PGK.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat

konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mantiri I, Rambert GI, Wowor MF. Gambaran kadar asam urat pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 yang belum menjalani hemodialisis. *eBiomedik*. 2017;5(2).
2. Webmd. What is a uric acid blood test? 2021. Available from: <https://www.webmd.com/arthritis/uric-acid-blood-test>
3. Eleftheriadis T, Golphinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: narrative review of a treatment controversial. *J Adv Res*. 2017;8(5):555–60.
4. Nur AD. Gout dan hiperurisemia. *Majority*. 2015;4(3):82-9.
5. NCBI. HPRT1 hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1 [Homo sapiens (human)]. 2021; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3251>
6. Wing E. Crystal arthropathies. In: Wing E, Schiffman F, editors. *Cecil Essentials of Medicine*. eBook 2021. p. 807–12. ISBN: 9780323722728
7. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21:182–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1288-2>.
8. Mayo Clinic. Chronic kidney disease. 2021. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521>
9. National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease: Symptoms and causes. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease>
10. Setiadi S, Alwi I, Sudoyo AW, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (6th ed). Jakarta: InternaPublishing;2015. p. 2161.
11. Sánchez-Lozada LG. The pathophysiology of uric acid on renal diseases. *Contrib Nephrol*. 2018;192:17-24.
12. Piani F, Sasai F, Bjornstad P, Borghi C, Yoshimura A, Sanchez-Lozada LG, et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. *J Bras Nefrol*. 2021;43(4):572-9.
13. Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric acid levels predict future development

- of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* [Internet]. 2011;33(4):352–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/326848>
14. Wang S, Shu Z, Tao Q, Yu C, Zhan S, Li L. Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. *Nephrology* [Internet]. 2011;16(8):767–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1797.2011.01513.x>
 15. Zhang L, Wang F, Wang X, Liu L, Wang H. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 ;27(5):1836–9. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/5/1836/184230>
 16. Mok Y, Lee SJ, Kim MS, Cui W, Moon YM, Jee SH. Serum uric acid and chronic kidney disease: the severance cohort study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012;27(5):1831–5. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/5/1831/1837162>
 17. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Joh T. Elevated serum uric acid predicts chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2011;342(6):461–6.
 18. Ryoo JH, Choi JM, Oh CM, Kim MG. The Association between uric acid and chronic kidney disease in Korean men: a 4-year follow-up study. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2013;28(6):855–60. Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1022289>
 19. Chou YC, Kuan JC, Yang T, Chou WY, Hsieh PC, Bai CH, et al. Elevated uric acid level as a significant predictor of chronic kidney disease: a cohort study with repeated measurements. *J Nephrol*. 2014; 28(4):457–62. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-014-0158-9>
 20. Cao X, Wu L, Chen Z. The association between elevated serum uric acid level and an increased risk of renal function decline in a health checkup cohort in China. *Int Urol Nephrol*. 2017;50(3): 517–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-017-1732-6>
 21. Aiumtrakul N, Wiputhanuphongs P, Supasynhdh O, Satirapoj B, Rd R, Thai TP. Hyperuricemia and impaired renal function: a prospective cohort study. *Kidney Dis* [Internet]. 2021;7(3):210–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/511196>
 22. Wu N, Xia J, Chen S, Yu C, Xu Y, Xu C, et al. Serum uric acid and risk of incident chronic kidney disease: a national cohort study and updated meta-analysis. *Nutr Metab* [Internet]. 2021;18(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12986-021-00618-4>

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Tahun	Peneliti	Lokasi Penelitian	Jumlah Sampel	Karakteristik Subjek Penelitian	Durasi Penelitian
2011	Sonoda, et al ¹³	Jepang	Total: 7078 Laki-laki:4544 Perempuan:2534	Rerata usia: 52,8 tahun, Rerata SUA: (laki-laki: 5,9 + 1,2 mg/dL, perempuan: 4,2 + 0,9 mg/dL), Normal eGFR, 12,1 % dari total sampel memiliki hiperurisemia	56,5 bulan
2011	Wang, et al ¹⁴	China	Total: 94422 Laki-laki:47588 Perempuan:46834	Usia: >20 – 93,72 tahun Rerata SUA: (laki-laki: 6,86 + 1,43 mg/dL, perempuan: 6,00 + 1,59 mg/dL) Rerata eGFR: 89,66 + 15,23 mL/min/1,73 m ²	42 bulan
2011	Zhang, et al ¹⁵	China	Total:1410 Laki-laki:684 Perempuan:726	Rerata usia: 59,1 + 9,4 tahun Rerata eGFR: 86,8 + 15,8 mL/min/1,73 m ² Rerata SUA: 4,9 + 1,3 mg/dL	48 bulan
2011	Mok, et al ¹⁶	Korea Selatan	Total:14939 Laki-laki:8685 Perempuan:6254	Rerata usia: (laki-laki: 44 + 9,8 tahun, perempuan: 43,2 + 10,5 tahun) Rerata SUA: (laki-laki: 5,8 + 1,2 mg/dL, perempuan: 4,0 + 0,8 mg/dL) Rerata eGFR: (laki-laki: 81,5 + 13,2 mL/min/1,73 m ² , perempuan: 85,5 + 17,0 mL/min/1,73 m ²)	122,4 bulan
2011	Yamada, et al ¹⁷	Jepang	Total:12227 Laki-laki: 6887 Perempuan: 5340	Rerata usia: (laki-laki: 48,4 + 9,9 tahun, perempuan 49,9 + 9 tahun) Rerata SUA: (laki-laki: 5,98 + 1,23 mg/dL, perempuan: 4,33 + 0,94 mg/dL) Rerata eGFR: (laki-laki: 77,6 + 12,2 mL/min/1,73 m ² , perempuan: 79,2 + 12,8 mL/min/1,73 m ²)	60 bulan
2013	Ryoo, et al ¹⁸	Korea Selatan	Total:18778 (laki-laki)	Q1 (SUA <5,1 mg/dL): rerata usia 43,2 + 7,3, rerata eGFR 83,5 + 9,8 mL/min/1,73 m ² Q2 (SUA >5,1, <5,7 mg/dL) : rerata usia 42,3 + 6,7, rerata eGFR 82,6 + 9,4 mL/min/1,73 m ² Q3 (SUA >5,7, <6,3 mg/dL) : rerata usia 41,6 + 6,1, rerata eGFR 81,5 + 9,2 mL/min/1,73 m ² Q4 (SUA >6,3, <7,0 mg/dL) : rerata usia 41,1 + 5,5, rerata eGFR 81,0 + 9,3 mL/min/1,73 m ² Q5 (SUA>7,0 mg/dL) : rerata usia 40,9 + 5,3, Rerata eGFR 79.0 + 8,9 mL/min/1,73 m ²	48 bulan
2014	Chou, et al ¹⁹	China	Total:3605 Laki-laki:1644, Perempuan:1961	<i>persistently low SUA</i> (<7,0 mg/dL pada laki-laki dan <6,0 mg/dL pada perempuan): rerata usia 39,50 + 14,19, rerata eGFR 100,38 + 16,37 mL/min/1,73 m ² <i>fluctuated SUA</i> menurun (>7mg/dL menjadi <7mg/dL pada laki-laki dan >6mg/dL menjadi <6mg/dL pada perempuan): rerata usia 38,64 + 14,75, rerata eGFR 96,68 + 17,56 mL/min/1,73 m ² meningkat (<7mg/dl menjadi >7mg/dL pada laki-laki, <6mg/dL menjadi >6mg/dL pada perempuan): rerata usia 44,53 + 16,86, rerata eGFR 95,92 + 17,08 mL/min/1,73 m ² <i>persistently high SUA</i> (>7mg/dL pada laki-laki dan >,6mg/dL pada perempuan) Rerata usia: 42,27+ 15,37 tahun; rerata eGFR: 93,34 + 18,03mL/min/1,73 m ²	62,2 bulan
2017	Cao, et al ²⁰	China	Total:6495	Q1 (SUA laki-laki <3,37, perempuan <2,20 mg/dL) : rerata usia 48,16 + 11,25, rerata eGFR 94,96 + 17,99 mL/min/1,73 m ² ; Q2 (SUA laki-laki 3,37-3,94,,perempuan 2,20-2,65 mg/dL) : rerata usia 48,42+10,69, rerata eGFR 94,59+ 7,86 mL/min/1,73 m ² ; Q3 (SUA laki-laki 3,95-4,54, perempuan 2,65-3,13 mg/dL) : rerata usia 49,77 + 11,03, rerata eGFR 93,89 + 17,89 mL/min/1,73 m ² ; Q4 (SUA laki-laki >4,54, perempuan >3,13 mg/dL) : Rerata usia 50,27 + 11,53, rerata eGFR 91,55 + 17,86mL/min/1,73 m ²	52,8 bulan

Tahun	Peneliti	Lokasi Penelitian	Jumlah Sampel	Karakteristik Subjek Penelitian	
2020	Aiumtrakul, et al ²¹	Thailand	Total:9534 Laki-laki:7474 Perempuan:2060	SUA <5,1 mg/dL: rerata usia 48,53 + 5,74, rerata eGFR 92,84+12,38 mL/min/1,73 m ² SUA 5,1-6,2 mg/dL: rerata usia 48,83 + 5,62, rerata eGFR 87,31 + 12,46 mL/min/1,73 m ² SUA 6,2-7.2 mg/dL: rerata usia 48,48 + 5,43, rerata eGFR 85,59 + 12,19 mL/min/1,73 m ² SUA > 7,2mg/dL : rerata usia 48,29 + 5,45, rerata eGFR 83,26 + 12,4 mL/min/1,73 m ²	78 bulan
2021	Wu, et al ²²	China	Total:4546 Laki-laki:2099 Perempuan:2447	Rerata usia: 58,57 + 8,67 tahun Rerata SUA: 4,34 + 1,2 mg/dL, Rerata eGFR: 94,15 + 12,53 mL/min/1,73 m ²	48 bulan

Tabel 2. Analisis hasil penelitian

Peneliti (tahun)	Populasi	Hasil (Outcome)	Desain studi
Sonoda et al, 2011 ¹³	7078 individu (<i>eGFR</i> normal, tidak melakukan pengobatan hipertensi, diabetes dan dislipidemia) yang melakukan <i>checkup</i> rutin dari Juli 2001 – Oktober 2009	417 laki-laki (9,2%) dan 151 perempuan (6,0%) didiagnosis PGK (<i>eGFR</i> <60 mL/min/1,73 m ²) pada akhir penelitian. Didapatkan peningkatan kadar asam urat dalam jangka panjang meningkatkan risiko perkembangan PGK dengan OR (95% CI) 2,59 dan p<0,0001	<i>Prospective observational study</i>
Wang et al, 2011 ¹⁴	94422 individu Taiwan (tidak menderita PGK, diabetes dan hipertensi, tidak menggunakan obat allopurinol) dilakukan <i>follow up</i> dari tahun 1997 - 2004	Berdasarkan rumus CKD-EPI didapatkan <i>mean SUA</i> yaitu 6,43+1,58 mg/dL pada 3683 individu (insidens 3,90%) yang berkembang mengalami PGK dan 5,99+1,59 mg/dL pada 90739 individu yang tidak mengalami PGK. Dengan rumus MDRD didapatkan 4176 individu yang berkembang mengalami PGK (4,43%). HR untuk insiden PGK yaitu 1,03 (95% CI, 1.01 – 1.06) setiap peningkatan kadar asam urat sebanyak 1 mg/dL.	<i>Retrospective cohort study</i>
Zhang et al, 2011 ¹⁵	1410 individu dengan <i>eGFR</i> >60mL/min/1,73 m ² di <i>follow up</i> selama 4 tahun	168 individu (11.9%) berkembang mengalami penurunan fungsi ginjal. Kadar asam urat secara independen berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal dengan OR 1,19 setiap peningkatan kadar asam urat sebanyak 1 mg/dL (95% CI, 1,04-1,38).	<i>Prospective cohort study</i>
Mok et al, 2011 ¹⁶	14939 individu (tidak memiliki CVD, PGK, gout, dan menggunakan obat gout) Korea yang melakukan <i>check-up</i> dari tahun 1994 – 2004	Terdapat 438 kasus PGK pada laki-laki dan 328 kasus PGK pada perempuan selama periode <i>follow up</i> . Individu yang dikategorikan dalam kuartil <i>SUA</i> tertinggi (Q4: <i>SUA</i> >6,6 mg/dL pada laki-laki, dan > 4,6 mg/dL pada perempuan) berkaitan erat dengan risiko PGK dibanding dengan individu pada kuartil <i>SUA</i> terendah (Q1: <i>SUA</i> <5,1 mg/dL pada laki-laki dan <3,5 mg/dL pada perempuan). HRs pada Q4 yaitu 2.1 (95% CI 1,6-2,9) pada laki-laki dan 1,3 (95% CI 1,0-1,8) pada perempuan.	<i>Cohort study</i>
Yamada et al, 2011 ¹⁷	12227 individu (<i>eGFR</i> >60mL/min/1,73 m ² , sedang tidak dalam pengobatan hiperurisemia, hipertensi dan penyakit jantung) yang melakukan <i>check-up</i> pada tahun 2000 dan di <i>follow up</i> pada tahun 2005	Nilai <i>eGFR</i> lebih rendah pada populasi yang kadar asam uratnya meningkat dengan nilai prevalensi PGK yaitu 5,9% pada laki-laki dan 4,9% pada perempuan. Pada akhir <i>follow up</i> , 4,1% laki-laki dan 3,7% perempuan didiagnosis PGK. Kadar keratinin serum dengan dan tanpa PGK yaitu 1,08+0,19 mg/dL dan 0,82+0,10 mg/dL pada laki-laki, sedangkan pada perempuan yaitu 0,80+0,05 mg/dL dan 0,61+0,08 mg/dL. OR (95% CI) 1,42 dan 1,28–1,58 pada laki-laki, 1,32 dan 1,12–1,56 pada perempuan.	<i>Retrospective cohort study</i>
Ryoo et al, 2013 ¹⁸	18778 laki-laki (tidak ada riwayat keganasan, riwayat CVD, dan riwayat PGK) yang melakukan <i>check-up</i> pada 2005 dan di <i>follow up</i> pada tahun 2009.	Terdapat 110 kasus PGK pada akhir penelitian. Sebanyak 44 kasus terjadi pada individu dalam kategori Q5 (<i>SU</i> >7,0 mg/dL) dan kasus paling sedikit terjadi pada individu dalam kategori Q1 (<i>SUA</i> <5,1 mg/dL) dan Q2 (<i>SUA</i> >5,1, <5,7 mg/dL) dengan jumlah masing-masing 13 kasus. Nilai <i>eGFR</i> individu yang mengalami PGK yaitu 67,4+5,9 mL/min/1,73 m ² dan yang tidak yaitu 81,6+9,4 mL/min/1,73 m ² dengan P<0,001.	<i>Cohort study</i>
Chou et al, 2014 ¹⁹	3605 individu (tidak ada riwayat PGK, dan <i>eGFR</i> >60mL/min/1,73 m ²) yang melakukan <i>check-up</i> pada tahun 2002 dan di <i>follow up</i> pada tahun 2007	Distribusi perubahan kadar <i>SUA</i> yaitu 55,8% populasi dengan kategori <i>persistently low SUA</i> (<7,0 mg/dL pada laki-laki dan <6,0 mg/dL pada perempuan), 30,9% dengan kategori <i>fluctuated SUA</i> : 27,7% menurun (>7mg/dL menjadi <7mg/dL pada laki-laki dan >6mg/dL menjadi <6mg/dL pada perempuan) dan 3,2% meningkat (<7mg/dl menjadi >7mg/dL pada laki-laki, <6mg/dL menjadi >6 mg/dL pada perempuan). Dan 13,3% populasi dengan kategori	<i>Cohort study</i>

Cao et al, 2017 ²⁰	6495 individu di China (dengan normal eGFR dan tidak ada riwayat CVD) yang melakukan check-up dari Mei 2011 – April 2016	<p><i>persistently high SUA</i> (>7mg/dL pada laki-laki dan >6mg/dL pada perempuan). Hubungan antara perubahan kadar asam urat dengan risiko PGK terlihat jelas pada populasi dengan kategori <i>elevated SUA</i> dan <i>persistently high SUA</i> dimana HR (95% CI) yaitu 2,05 (1,24–3,38) dan 1,90 (1,34–2,71).</p> <p>Individu dengan kadar <i>SUA</i> yang lebih tinggi cenderung memiliki nilai eGFR yang lebih rendah, dan setelah dilakukan <i>follow up</i> sebanyak 1608 individu (24,8%) di antaranya 1506 individu (23,2%) mengalami penurunan fungsi ginjal dan 372 individu (5,7%) didiagnosis PGK. Kadar <i>SUA</i> yang tinggi berhubungan erat dengan terjadinya penurunan fungsi ginjal (OR 1,23, 95% CI 1,02–1,45, P<0,001) dan insiden PGK (OR 1,52, 95% CI 1,18–1,98, P=0,032) berdasarkan model multivariat.</p> <p>Penurunan fungsi ginjal yang dimaksud apabila terjadi penurunan eGFR >3mL/min/1,73 m² per tahun dan disebut kasus baru PGK apabila eGFR <60 mL/min/1,73 m² atau positif proteinuria.</p>	Cohort study
Aiumtrakul et al, 2020 ²¹	9534 individu (tidak ada riwayat PGK, eGFR >60mL/min/1,73 m ²) yang melakukan <i>check-up</i> dari 1 Juli 2006 – 31 Desember 2012	<p>Didapatkan <i>mean</i> perubahan eGFR setiap tahun (95% CI) pada Q1: (SUA <5,1 mg/dL) –0,04 (-0,11, 0,02), Q2: (SUA 5,1<6,2 mg/dL) 0,1 (0,03, 0,16), Q3: (SUA 6,2<7,2 mg/dL) 0,15 (0,08, 0,21), dan Q4: (SUA>7,2 mg/dL) 0,26 (0,2, 0,33) mL/min/1,73 m² dengan p<0,001.</p> <p>HR (95% CI) dari penurunan fungsi ginjal pada populasi dengan kelompok Q2, Q3, dan Q4 yaitu 2,1 (1,39, 3,17), 2,39 (1,6, 3,59), dan 3,94 (2,71, 5,74).</p> <p>Estimasi <i>renal survival</i> dari Q1 sampai Q4 yaitu 98,5%, 96,9%, 96,5%, dan 94,3%.</p> <p>Berdasarkan simpel regresi linear, eGFR memiliki korelasi negatif dengan <i>SUA</i> (r= -0,213, p<0,001) dimana setiap peningkatan 1 mg/dL <i>SUA</i>, terjadi penurunan eGFR sebanyak 2,1mL/min/1,73 m²</p>	Prospective cohort study
Wu et al, 2021 ²²	4546 individu (eGFR >60mL/min/1,73 m ² , tidak dalam pengobatan penyakit ginjal, tidak ada riwayat keganasan dan CVD) yang di <i>follow up</i> selama 4 tahun.	<p>Terdapat 180 kasus PGK pada akhir penelitian. Individu yang termasuk dalam Q4 (<i>SUA</i> > 5,1 mg/dL) 2,73 kali lebih memungkinkan terjadi insiden PGK dibanding dengan individu dalam Q1(<i>SUA</i><3,5 mg/dL) dengan <i>multivariable adjusted OR</i> (95% CI) 2,73 (1,65–4,50).</p> <p>Setiap peningkatan 1 mg/dL <i>SUA</i> berarti 49% lebih memungkinkan terjadinya insiden PGK dengan <i>multivariable adjusted OR</i> (95% CI) 1,49 (1,28–1,74).</p> <p>Hasil meta-analisis dari 30 <i>cohort study</i>, RR (95% CIs) dari insiden PGK yaitu 1,15 (1,10–1,21) untuk setiap peningkatan <i>SUA</i> sebanyak 1mg/dL dan 1,17 (1,12-1,23) untuk hiperurisemia dibanding non hiperurisemia.</p>	Cohort, meta-analysis study