



The Relationship between Hyperuricemia and Hypertension in Internal Medicine Polyclinic Patients in RSUD Dr. Soetomo 2019-2021

Muhammad Ghifary Mahindisyah^{1*}, Ira Humairah², Artaria Tjempakasari³, Lilik Herawati⁴

Universitas Airlangga Surabaya

Corresponding Author: Muhammad Ghifary Mahindisyah

muhammad.ghifary.mahindisyah-2017@fk.unair.ac.id

ARTICLE INFO

Keywords: Hyperuricemia, Hypertension, Uric Acid, Cardiovascular, Blood Pressure

Received : 05, November

Revised : 10, December

Accepted: 03, January

©2023 Mahindisyah, Humairah, Tjempakasari, Herawati: This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ABSTRACT

Hypertension was characterized by persistently high blood pressure in the systemic arteries. This typed of researched was descriptive retrospective with consecutive sampling used inclusion and exclusion criteria. Data analysis used the Skewness and Kurtosis Normality Test and Chi Square Test with $p < 0,05$. The results of the studied showed that 42 people was found with a population percentage of 67,7% who was known to had hyperuricemia with hypertension. There was a significant relationship between the incidence of hyperuricemia and the incidence of hypertension with a valued of $p = 0,003$ ($p < 0,05$). The odds ratio (OR) valued in this study was 8,17, meaning that patients with hyperuricemia had an 8,17 times greater chance of suffering from hypertension compared to patients without hyperuricemia. It was recommended that further research use case control studies or cohort studies to find out which variables are the cause and effect between hyperuricemia and hypertension.

Hubungan antara Hiperurisemia dan Hipertensi pada Pasien Poli Penyakit Dalam di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2019-2021

Muhammad Ghifary Mahindisyah^{1*}, Ira Humairah², Artaria Tjempakasari³, Lilik Herawati⁴

Universitas Airlangga Surabaya

Corresponding Author: Muhammad Ghifary Mahindisyah

muhammad.ghifary.mahindisyah-2017@fk.unair.ac.id

ARTICLE INFO

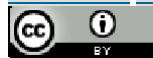
Kata Kunci: Hyperuricemia, Hypertension, Uric Acid, Cardiovascular, Blood Pressure

Received : 05, November

Revised : 10, December

Accepted: 03, January

©2023 Mahindisyah, Humairah, Tjempakasari, Herawati: This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ABSTRAK

Hipertensi ditandai dengan tekanan darah tinggi yang terus-menerus di arteri sistemik. Jenis penelitian ini adalah deskriptif retrospektif dengan pengambilan sampel secara konsekutif menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data menggunakan Uji Normalitas Skewness dan Kurtosis dan Uji Chi Square dengan $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan ditemukan 42 orang dengan persentase populasi 67,7% yang diketahui menderita hiperurisemia disertai hipertensi. Terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian hiperurisemia dengan kejadian hipertensi dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$). Nilai odds rasio (OR) pada penelitian ini sebesar 8,17, artinya pasien dengan hiperurisemia mempunyai peluang 8,17 kali lebih besar untuk menderita hipertensi dibandingkan dengan pasien tanpa hiperurisemia. Disarankan pada penelitian selanjutnya menggunakan studi kasus kontrol atau studi kohort untuk mengetahui variabel apa saja yang menjadi penyebab dan akibat antara hiperurisemia dan hipertensi.

PENDAHULUAN

Hipertensi ditandai dengan tekanan darah yang terus tinggi di arteri sistemik. Hipertensi memiliki faktor resiko yang dapat dimodifikasi, yang mana hipertensi yang tidak dikendalikan tersebut dapat menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas diseluruh dunia. Di Indonesia, prevalensi hipertensi yang terdiagnosis oleh dokter yaitu sebesar 8,36%. Data menunjukkan hanya 0,7% orang yang terdiagnosis tekanan darah tinggi minum obat Hipertensi (Kementerian Kesehatan RI, 2019), yang mana penyakit ini menjadi masalah kesehatan yang menjadi perhatian di Indonesia saat ini.

Hipertensi ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik lebih besar atau sama dengan 140 mmHg dan peningkatan tekanan diastolik lebih besar atau sama dengan 90 mmHg (Ann, 2015). Hipertensi ini dapat menyebabkan utama morbiditas dan mortalitas. Meskipun etiologi hipertensi tidak jelas penyebabnya pada banyak pasien. Yang mana penyebab salah satunya adalah akibat hiperurisemia. Hiperurisemia telah lama diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, termasuk risiko terjadinya hipertensi (Stewart, 2019).

Prevalensi hipertensi di dunia tahun 2020 adalah sebesar 26,3% dan diprediksi meningkat menjadi 29,1% pada tahun 2025. Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2020 Indonesia memiliki prevalensi hipertensi sebesar 25,8%. Dari data yang diperoleh dari RSUD Tugurejo Semarang ditemukan peningkatan kasus hipertensi sebanyak 633 kasus pada tahun 2009 menjadi 1072 kasus pada tahun 2020 (Ettehad, 2016).

Hipertensi dijuluki sebagai *silent killer* atau menyebabkan kematian mendadak pada penderitanya. Kematian tersebut dapat akibat hipertensi itu sendiri atau penyakit yang diawali oleh hipertensi sendiri. Hipertensi yang tidak terkontrol dapat menyebabkan gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal. Sehingga penderita hipertensi dapat melakukan disiplin diri terhadap *life style*, yang mana dapat mengendalikan hipertensi yang dialami (Pradono, 2020).

Terjadinya hiperurisemia yang berhubungan dengan hipertensi semakin meningkat. Penelitian sebelumnya menyatakan peningkatan kadar asam urat telah berhubungan dengan kejadian hipertensi, yang mana asam urat adalah produksi sampingan dari produksi purin. Asam urat dalam serum dapat dikaitkan dengan komplikasi seperti penyakit hipertensi, disfungsi endotel, penyakit ginjal kronik, dan pradiabetes (Grassi, 2013).

Dalam beberapa tahun terakhir, hubungan antara asam urat serum dengan kejadian hipertensi telah mendapat perhatian luas. Yang mana hiperurisemia dan kejadian hipertensi telah dilaporkan memiliki hubungan positif dalam berbagai penelitian epidemiologi. Hiperurisemia telah dilaporkan menjadi penyebab hipertensi primer (Kuwabara, 2015).

Penelitian Yano (2014) melaporkan terdapat hubungan antara asam urat serum dengan kejadian hipertensi, yang mana terjadi peningkatan risiko kejadian hipertensi dengan peningkatan asam urat. Kejadian hipertensi terkait dengan hiperurisemia yang mana banyak terjadi pada pria dibandingkan dengan wanita, dengan rentang usia terjadi paling sering usia 35-60 tahun. Studi lain juga melaporkan kejadian hipertensi akibat hiperurisemia sebesar

1,57 kali lipat lebih beresiko apabila wanita kadar asam urat serum diatas sama dengan 6mg/dL dan pria dengan nilai diatas sama dengan 7mg/dL.

Peningkatan asam urat serum merangsang produksi sitokin, antara lain MCP-1, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan c-reactive protein (CRP). Sitokin tersebut memicu peradangan sistemik. Peningkatan CRP menurunkan produksi NO yang mengurangi kemampuan vasodilatasi vaskuler. Selain itu, peningkatan asam urat serum menyebabkan peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron sehingga menyebabkan vasokonstriksi. Pada stadium ini, hipertensi yang terjadi masih bersifat *reversible* (Youssef, 2013).

Jika proses ini berlangsung dalam waktu yang lama akan menyebabkan aterosklerosis. Asam urat terserap ke dalam sel otot polos pembuluh darah menyebabkan aktivasi lanjut platelet derived growth factor dan MCP-1 (Youssef, 2013). Hal ini menyebabkan proliferasi sel otot polos vaskuler sehingga menyebabkan perubahan morfologi vaskuler, terutama pada ginjal. Proses ini semakin lama semakin sulit diperbaiki dan akhirnya bersifat ireversibel. Pada stadium ini diet rendah garam dan rendah asam urat tidak dapat memperbaiki hipertensi yang terjadi sehingga dikenal dengan nama *sodium sensitive hypertension* (Nguedia Assob, 2014).

Kesenjangan mengenai hubungan kadar asam urat dengan tekanan darah masih terus ada hingga saat ini. Sebuah penelitian oleh Waring (2004), efek pemberian jangka pendek preparat asam urat pada manusia tidak menyebabkan perubahan signifikan pada fungsi kardiovaskuler. Penelitian Kaishusha (2014) berupa observasi pada sejumlah pasien di Kongo, Propinsi Kivu Utara menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara hiperurisemia dan hipertensi. Berdasarkan uraian di atas diketahui bahwa hubungan antara hiperurisemia dan hipertensi masih merupakan kontroversi. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah memang terdapat hubungan di antara keduanya.

TINJAUAN PUSTAKA

Hiperurisemia adalah keadaan yang mana peningkatan kadar asam urat dalam darah diatas normal. Batasan hiperurisemia untuk pria dan wanita tidak sama tergantung dari golongan umur. Seorang pria dewasa dikatakan menderita hiperurisemia bila kadar asam urat serumnya lebih dari 7,0 mg/dl. Sedangkan hiperurisemia pada wanita dewasa terjadi bila kadar asam urat serum di atas 6,0 mg/dl (Barkas, 2018).

Ginjal merupakan organ yang berperan megendalikan kadar asam urat di dalam darah agar selalu dalam batas normal. Organ ginjal mengatur pembuangan asam urat melalui urin. Namun bila produksi asam urat menjadi sangat berlebihan atau pembuangannya berkurang, kadar asam urat di dalam darah menjadi tinggi, keadaan ini disebut Hiperurisemia (Barkas, 2018).

Nutrisi

Asupan nutrisi merupakan salah satu faktor terbesar tercetusnya penyakit. Beberapa penyakit seperti asam urat merupakan salah satu

penyakit yang mana nutrisi/makanan merupakan faktor utama yaitu tingginya mengonsumsi bahan pangan sumber protein terutama purin. Bahan makanan yang banyak mengandung sumber purin adalah hati, jantung, otak, paru-paru daging, kacang-kacangan dan sebagainya. Asupan makanan tinggi purin berpengaruh terhadap kadar asam urat dalam tubuh. Jika asupan makanan tinggi purin berlebih, sementara tubuh sudah mengalami peningkatan kadar asam urat, maka purin yang masuk semakin banyak dan menjadi timbunan kristal asam urat. Apabila penimbunan Kristal terbentuk di cairan sendi, maka terjadilah penyakit gout, dan jika penimbunan terjadi di ginjal akan muncul batu asam urat ginjal yang disebut dengan batu ginjal. Sehingga seseorang yang sudah terkena penyakit asam urat sebaiknya harus membatasi dalam mengonsumsi makanan yang bersumber tinggi purin yaitu menjadi 100-150 mg/hari (normal biasanya mengandung 600-1000 mg/hari) (Williams, 2019).

Genetik

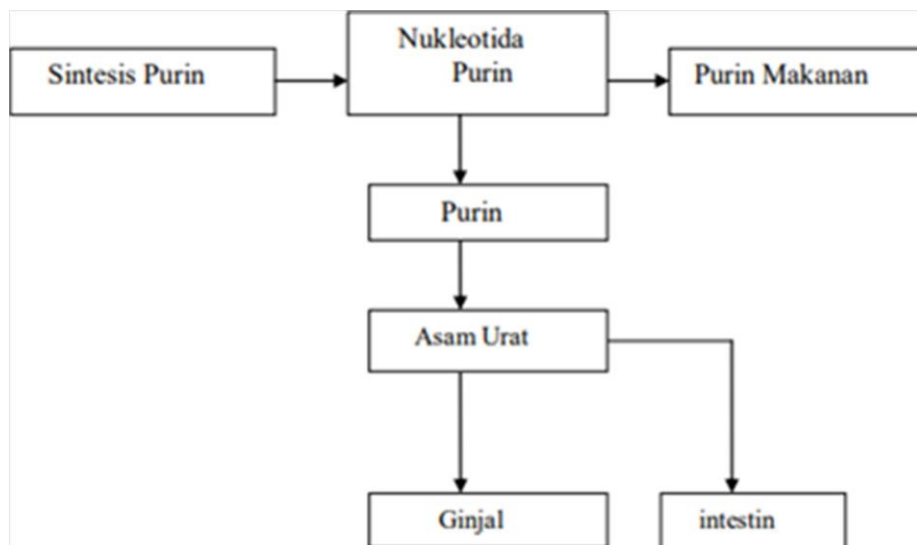
Salah satu faktor risiko asam urat adalah faktor genetik atau keturunan. Gen adalah faktor yang menentukan pewarisan sifat-sifat tertentu dari seseorang kepada keturunannya. Seseorang dengan riwayat genetik/keturunan yang mempunyai hiperurisemia mempunyai risiko 1-2 kali lipat di banding pada penderita yang tidak memiliki riwayat genetik/keturunan. Kadar asam urat dikontrol oleh beberapa gen (Purwaningsih, 2010). Penyakit asam urat dikategorikan sebagai penyakit multifaktorial, karena penyakit ini melibatkan faktor keturunan (gen) dan faktor lingkungan. Sekitar 18% penderita asam urat memiliki riwayat penyakit yang sama pada salah satu anggota keluarganya. Faktor keturunan merupakan faktor risiko yang dapat memperbesar jika dipicu oleh lingkungan (Alqami, 2018).

Asam urat secara normal merupakan hasil akhir metabolisme purin, baik purin yang berasal dari bahan makanan maupun dari pemecahan asam nukleat. Senyawa ini sukar larut air, tapi dalam darah, asam urat terlarut dalam bentuk natrium urat, sementara dalam saluran kemih urat tetap dijumpai dalam bentuk asam urat. Bentuk garamnya terlarut pada kondisi $pH > 7$ (lingkungan basa). Purin merupakan senyawa nukleotida. Senyawa ini memiliki peran luas pada berbagai proses biokimia tubuh. Bersama asam amino, nukleotida merupakan unit dasar proses biokimiawi penurunan sifat genetik (Benn, 2018).

Enzim penting pada pembentukan asam urat adalah Xantin Oksidase yang aktif bekerja pada usus halus, hati dan ginjal. Dengan demikian pembentukan asam urat tergantung dari metabolisme purin dan fungsi enzim Xantin-Oksidase. Asam urat diangkat oleh darah ke ginjal dan asam urat akan berpengaruh pada fungsi ginjal dan asam urat berpengaruh pada fungsi filtrasi renal, absorpsi dan sekresi. Sebanyak 79% asam nukleat diekskresi dalam ginjal dan 25% melalui saluran cerna. Dalam ginjal, asam urat seluruhnya melewati glomerulus, selanjutnya 98% mengalami reabsorpsi tubuli proksimal, sekresi tubuli distal dan reabsorpsi lagi pada tubuli distal. Total ekskresi ginjal 10% dari jumlah yang di filtrasi (Benn, 2018).

Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa, yaitu *5-phosphoribosyl-1-pyrophosphat* (PRPP) yang didapat dari ribose 5fosfat yang disintesis dengan Adenosinetriphosphate (ATP) dan merupakan sumber gugus ribosa. Reaksi pertama, PRPP bereaksi dengan glutamin membentuk fosforibosilamin yang mempunyai sembilan cincin purin. Reaksi ini dikatalisis oleh PRPP glutamil amidotranferase, suatu enzim yang dihambat oleh produk nukleotida inosinemonophosphat (IMP), adenine monophosphat (AMP) dan guanine monophosphat (GMP). Ketiga nukleotida ini juga menghambat sintesis PRPP sehingga memperlambat produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP (Perez-Ruiz, 2015).

IMP merupakan nukleotida purin pertama yang dibentuk dari gugus glisin dan mengandung basa hipoxantin. Inosinemonophosphat berfungsi sebagai titik cabang dari nukleotida adenin dan guanin. AMP berasal dari IMP melalui penambahan sebuah gugus amino aspartat ke karbon enam cincin purin dalam reaksi yang memerlukan GTP (*Guanosine triphosphate*). GMP berasal dari IMP melalui pemindahan satu gugus amino dari amino glutamin ke karbon dua cincin purin, reaksi ini membutuhkan ATP. AMP mengalami deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanosin. Basa hipoxantin terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh xantin oksidase menjadi xantin serta guanin akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan xantin juga. Xantin akan diubah oleh xantin oksidase menjadi asam urat (Chen, 2016).



Gambar 1. Metabolisme Asam Urat

Hipertensi

Hipertensi atau yang lebih dikenal dengan tekanan darah tinggi adalah penyakit kronik akibat desakan darah yang berlebihan dan hampir tidak konstan pada arteri. Tekanan dihasilkan oleh kekuatan jantung ketika memompa darah. Hipertensi berkaitan dengan meningkatnya tekanan pada arterial sistemik, baik diastolik maupun sistolik secara terus-menerus. Gejala hipertensi sulit diketahui karena tidak memiliki gejala khusus. Gejala yang mudah diamati yaitu pusing, sering gelisah, wajah merah, telinga berdengung, sesak napas, mudah lelah, mata berkunang-kunang Seseorang dinyatakan

hipertensi apabila seseorang memiliki tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan ≥ 90 untuk tekanan darah diastolik ketika dilakukan pengulangan (Fagard, 1995).

Faktor risiko yang mempengaruhi hipertensi yaitu:

1. Jenis Kelamin

Dari hasil penelitian didapatkan hasil lebih dari setengah penderita hipertensi berjenis kelamin wanita sekitar 56,5%. Hipertensi lebih banyak terjadi pada pria bila terjadi pada usia dewasa muda. Sedangkan pada wanita menyerang setelah umur 55 tahun, sekitar 60% penderita hipertensi adalah wanita (Fagard, 1995)

2. Umur

Semakin tinggi umur seseorang semakin tinggi tekanan darahnya. Pada usia lanjut ginjal dan hati mulai menurun, karena itu dosis obat yang diberikan harus tepat. Tetapi pada kebanyakan kasus hipertensi banyak terjadi pada usia lanjut. Pada wanita, hipertensi sering terjadi pada usia 50 tahun, karena terjadi penurunan hormone (Fagard, 1995).

3. Keturunan

Tekanan darah tinggi cenderung diwariskan dalam keluarganya sekitar 25%. Jika kedua orang tua memiliki tekanan darah tinggi maka peluang meningkat 60% (Fagard, 1995).

Faktor risiko yang dapat dikontrol yaitu:

1. Obesitas

Pada usia pertengahan asupan kalori tinggi dan tidak diimbangi dengan aktivitas, sehingga berat badan terus meningkat. Obesitas dapat memperburuk kondisi lansia dan memicu timbulnya penyakit jantung, artritis, hipertensi (Ehret, 2016).

2. Kurang olahraga

Latihan fisik berupa berjalan kaki selama 30-60 menit setiap hari sangat bermanfaat untuk menjaga jantung dan peredaran darah (Ehret, 2016).

3. Kebiasaan merokok

Merokok menyebabkan tekanan darah meningkat. Dalam penelitian kohort prospektif oleh dr. Thomas S Bowman terhadap 28.236 subyek penelitian yang tidak ada riwayat hipertensi, 51% tidak merokok, 36% merupakan perokok pemula, 5% subyek merokok 1-14 batang rokok perhari dan 8% subyek yang merokok lebih dari 15 batang perhari. Subyek terus diteliti dan dalam median waktu 9,8 tahun. Kesimpulan dalam penelitian ini adalah kejadian hipertensi terbanyak pada kelompok subyek dengan kebiasaan merokok lebih dari 15 batang perhari (Ehret, 2016).

4. Mengonsumsi garam berlebih

World Health Organization (WHO) merekomendasikan pola konsumsi garam yang dapat mengurangi risiko terjadinya hipertensi. Anjuran konsumsi garam perhari yang dianjurkan yaitu 6 gram. Konsumsi natrium yang berlebih menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler meningkat (Dominiczak, 2017).

5. Minum alkohol

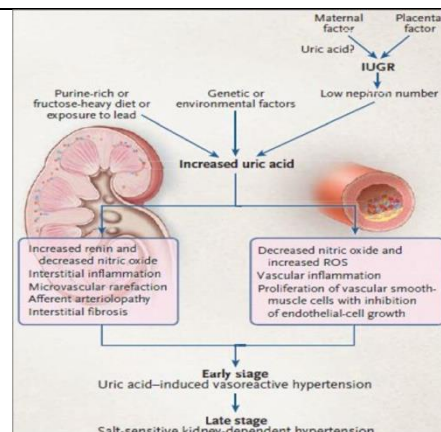
Banyak penelitian membuktikan bahwa alkohol dapat merusak jantung dan organ-organ lain, termasuk pembuluh darah. Kebiasaan mengonsumsi alkohol yang berlebihan merupakan salah satu faktor risiko hipertensi (Dominiczak, 2017).

6. Stress

Stress akan meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer dan curah jantung sehingga akan menstimulasi aktivitas saraf simpatis (Dominiczak, 2017).

Table 1. Derajat hipertensi menurut Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia tahun 2019 : (Stamler, 1993)

Kategori	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal- Tinggi	130-139	85-89
Hipertensi Derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi Derajat 2	160-179	100-109
Hipertensi Derajat 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensi Sistolik Terisolasi	≥ 140	< 90



Gambar 2. Mekanisme Hiperurisemia dan Hipertensi

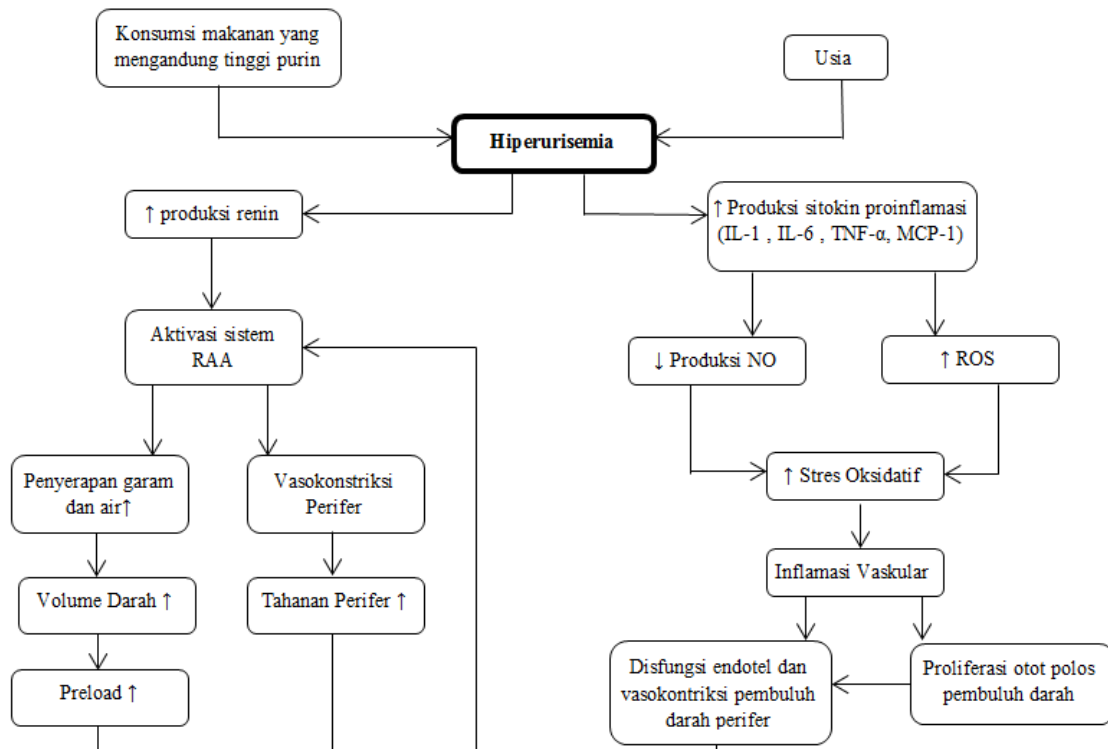
Sumber: Dominiczak et al., 2017

Pada gambar tersebut dapat terlihat bahwa peningkatan kadar asam urat dapat berefek pada pembuluh darah yaitu dengan mekanisme menurunkan nitric oxide (NO) dan meningkatkan reactive oxygen species (ROS) lalu

Inflamasi vascular serta proliferasi otot polos pembuluh darah. Kemudian peningkatan asam urat dapat berpengaruh pada ginjal yaitu dengan mekanisme meningkatkan produksi renin dan terjadinya lesi microvascular pada ginjal (Dominiczak, 2017). Lesi microvascular di ginjal akan mengaktivasi sistem renin angiotensin aldosterone (RAA) dengan menstimulasi pelepasan renin, renin bereaksi dengan angiotensin diubah menjadi angiotensin I, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II di dalam paru-paru, angiotensin II menyebabkan *preload* dan *afterload* meningkat dengan stimulasi korteks adrenal agar mensekresi aldosteron, sekresi aldosteron meningkatkan penyerapan garam dan air dan meningkatkan volume darah yang akan menyebabkan tekanan darah meningkat kemudian terjadi hipertensi (Wantabe, 2002).

Terdapat mekanisme lain yang memperkuat dengan dilakukan percobaan pada hewan uji yaitu tikus yang mengalami peningkatan tekanan darah 3-5 minggu setelah diberikan inhibitor uricase yang digunakan untuk menaikkan kadar asam urat. Mekanisme hipertensi dalam meningkatkan kadar asam urat dengan menurunkan kadar endothelial nitric oxide, mengurangi neuronal nitric oxide synthase di macula densa ginjal dan merangsang sistem renin angiotensin. Yang mana seiring waktu tikus dapat mengembangkan penyakit microvascular ginjal yang mana arteriol aferen menebal dan mengembangkan hyalinosis. Penyakit microvascular ginjal berkembang secara independent terhadap hipertensi yang disebabkan oleh efek langsung dari asam urat, yaitu dengan merangsang proliferasi otot polos pembuluh darah. Bukti lebih lanjut datang dari studi pada manusia, yang mana hiperurisemia sangat berkaitan kuat dengan disfungsi endotel dan menurunkan asam urat kemudian meningkatkan disfungsi endotel secara nyata dalam berbagai kondisi (Sautin, 2007).

Asam urat juga merangsang sintesis *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1) didalam sel otot polos vascular tikus dengan mengaktifkan p38 MAP kinase dan faktor transkripsi nuklir yaitu NF- κ B dan AP-1. MCP-1 adalah kemokin yang penting dalam penyakit vascular dan aterosklerosis. Asam urat juga merangsang sel mononuclear manusia untuk memproduksi IL-1 β , IL-6, TNF α . Dengan demikian, didalam sistem eksperimental dan in vitro asam urat memiliki kemampuan untuk menginduksi mekanisme inflamasi dan vascular yang berkontribusi daripada melindungi terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular (Sautin, 2007).



Gambar 2. Kerangka Konseptual

Asam urat diperoleh dari konsumsi makanan yang mengandung tinggi purin, yang mana asam urat dapat memicu peningkatan produksi renin, dan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF-Alpha, dan MCP-1. Yang mana produksi renin yang dipicu berlebih dapat mengaktifasi sistem renin angiotensin aldosteron, yang dapat mempengaruhi penyerapan garam dan air, dan menyebabkan vasokonstriksi perifer. Vasokonstriksi perifer dapat menyebabkan tahanan perifer, dan sedangkan penyerapan garam dan air yang tinggi akan meningkatkan volume darah yang meningkatkan preload, sehingga cardiac output meningkat, sehingga mempengaruhi tekanan darah dua hal ini yang menyebabkan terjadinya hipertensi (Watanabe, 2002).

Selain hal diatas asam urat dapat memicu juga reaksi peradangan, yaitu mengaktifasi sitokin proinflamasi, yang mana sitokin proinflamasi dapat menurunkan produksi nitrit oksida dan terjadi peningkatan reaktif oksigen spesies (ROS), kedua hal ini dapat memicu kejadian stres oksidatif pada pembuluh darah. Stres oksidatif tersebut memicu terjadinya inflamasi vaskular yang dapat menyebabkan proliferasi otot polos pembuluh darah, sehingga menyebabkan disfungsi endotel dan vasokonstriksi pembuluh perifer salah satunya terjadi di microvaskular yang ada diginjal, hal ini menyebabkan peningkatan aktivasi renin angiotensin aldosteron yang akan menyebabkan terjadinya hipertensi (Sautin, 2007).

METODOLOGI PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian yang bersifat deskriptif retrospektif. Deskriptif Retrospektif adalah penelitian yang dilakukan dengan tujuan utama membuat gambaran atau deskripsi tentang suatu keadaan secara objektif dengan melihat ke belakang.

Populasi penelitian ini adalah pasien poli penyakit dalam di RS Dr. Soetomo pada 2019-2021.

Populasi adalah objek yang mempunyai kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari (Sugiyono, 2011). Populasi pada penelitian ini yaitu pasien RSUD Dr. Soetomo. Sampel adalah bagian dari jumlah dan karakteristik yang dimiliki oleh populasi tersebut (Sugiyono,2011). Pengambilan sampel dengan cara *consecutive sampling*, yaitu pemilihan sample dengan menetapkan subjek yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu, sehingga jumlah responden dapat terpenuhi (Sastroasmoro, 2007). Sampel penelitian ini adalah pasien hiperurisemia dan hipertensi di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo pada 2019-2021 yang memenuhi kriteri inklusi dan eksklusi penelitian.

Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Hiperurisemia	Kadar asam urat dalam darah sangat tinggi melebihi batas normal.	Data rekam medik	1. Pria >7 mg/dl 2. Wanita >6 mg/dl	Nomina 1
Hipertensi	Peningkatan tekanan darah sistolik sedikitnya 140 mmHg atau tekanan diastolik sedikitnya 90 mmHg.	Data rekam medik	1. Hipertensi dengan sistolik >140-159 mmHg dan diastol >90-99 mmHg.	Nomina 1

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur terhadap pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis. Dari semua data rekam medis yang telah diperoleh dan diamati selama bulan Juli-September 2023, dengan metode *consecutive sampling* telah didapatkan total sampel sejumlah 100 data sampel dimana memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari data rekam medis di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo tahun 2019-2021 yang diambil sejumlah 62 data sampel secara acak untuk dilakukan pengolahan data pada tiap kelompok hiperurisemia dan hipertensi.

Distribusi Pasien Hiperurisemia dan Hipertensi pada Pasien Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

a. Karakteristik Subjek Penelitian

Secara lengkap karakteristik subjek penelitian pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur dapat dilihat pada tabel 5.1 berikut.

Tabel 3. Karakteristik Pasien Hiperurisemia dan Hipertensi pada Pasien Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Variabel	Total	Hipertensi	Non Hipertensi	P
Usia (tahun, SD)	68,4±8,2	69,3±8,5	67,5±8,9	0,000
BB (kg, SD)	74,3±10,1	78±11,3	70,5±8,5	0,003
TB (m, SD)	1,55±0,05	1,57±0,05	1,53±0,04	0,059
IMT (kg/m ² , SD)	30,5±4,5	34,2±3,6	28,8±4,4	0,004
TDS (mmHg, SD)	140,17±20,53	166,67±14,41	120,67±8,65	0,011
TDD (mmHg, SD)	91,67±12,22	100,33±7,69	80±6,40	0,002
Asam Urat (mg/dl, SD)	8,14±3,18	9,14±3,67	6,15±3,16	0,000

Keterangan:

IMT: indeks massa tubuh; TDS: tekanan darah sistolik; TDD: tekanan darah diastolik; SD: standar deviasi; p≤0,05.

Tabel 3. menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata tinggi badan pada kelompok pasien hiperurisemia dan hipertensi. Hasil uji nilai P pada variabel usia p=0.000, BB p=0.003, TB p=0.059, IMT p=0.004, TDS P=0.011, TDD p=0.002, dan asam urat p=0,000. Hal itu berarti variabel tinggi badan tidak mempengaruhi hasil penelitian ini secara signifikan dan bisa diabaikan. Pada hasil uji analisa tersebut dimana terdapat pengaruh variabel usia, BB, IMT, TDS, TDD dan asam urat terhadap peningkatan tekanan darah dimana nilai p variabel tersebut p<0.05 menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa asam urat berpengaruh terhadap tekanan darah.

Setelah dilakukan pengelompokan antara pasien hiperurisemia dan hipertensi dari 62 sampel didapatkan jumlah pasien hiperurisemia dan hipertensi (67,7%), pasien hiperurisemia non-hipertensi (6,5%), pasien non-hiperurisemia dan hipertensi (8,1%), dan pasien non-hiperurisemia non-hipertensi (17,7%).

Tabel 4. Distribusi Pasien Hiperurisemia dan Hipertensi pada Pasien Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Hiperurisemia	Hipertensi				Total	
	Hipertensi		Non-hipertensi			
	n	%	N	%	Total	%
Hiperurisemia	42	67,7	4	6,5	46	74,2%
Non-Hiperurisemia	5	8,1	11	17,7	16	25,8%
Total	47	75,8	15	24,2	62	100%

Tabel 4. Menunjukkan distribusi total angka kejadian hiperurisemia dan hipertensi dengan 42 orang dari total 62 orang populasi sampel yang diambil.

Uji Normalitas Data

Karena hasil penelitian ini nantinya akan diuji maka harus diketahui terlebih dahulu apakah sebarannya normal atau tidak. Uji normalitas berguna untuk menentukan apakah data yang telah dikumpulkan merupakan distribusi normal atau bukan. Uji normalitas menggunakan Uji Skewness dan Kurtosis.

Tabel 5. Uji Normalitas Data Pasien Hiperurisemia dan Hipertensi pada Pasien Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Skewness	Kurtosis
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic
	c					Std. Error	Std. Error
Unstandardized Residual	62	-2,16374	1,64600	0E-7	1,22714248	-,557 ,304	-1,130 ,599
Valid N (listwise)	62						

Nilai Kurtosis sebesar -1,130 dibagi dengan standar error 0,599 sama dengan -1,886 dan Skewness sebesar -0,557 dengan standar error 0,304 sama dengan 1,832. Didapatkan nilai Kurtosis dengan nilai Skewness diantara - 1,96 dan + 1,96 maka dapat dikatakan data berdistribusi normal. Selanjutnya data dapat diolah menggunakan Uji Chi Square.

Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Jenis kelamin pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur di dapatkan jenis kelamin laki-laki 23 orang (37,1%), dan jenis kelamin perempuan sebanyak 34 orang (54,8%).

Tabel 6. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Jenis Kelamin	N	%
Laki-Laki	23	37,1
Perempuan	39	62,9
Total	62	100,0

Distribusi Frekuensi Usia Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Usia pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur di dapatkan usia 20-30 tahun 5 orang (8,1%), usia 31-40 tahun 9 orang (14,5%), usia 41-50 tahun 8 orang (12,9%), usia 51-60 tahun 14 orang (22,6%), dan usia >60 tahun sebanyak 26 orang (41,9%).

Tabel 7. Distribusi Frekuensi Usia Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Usia	Laki-Laki	Perempuan	N	%
20-30 tahun	1	4	5	8,1
31-40 tahun	4	5	9	14,5
41-50 Tahun	2	6	8	12,9
51-60 tahun	10	4	14	22,6
> 60 tahun	7	19	26	41,9
Total			62	100,0

Yang mana pada kelompok usia >60 tahun didapatkan jumlah pasien berjenis kelamin laki-laki sebanyak 7 orang (26,9%) dan jumlah pasien berjenis kelamin perempuan 19 orang (73,1%).

Tabel 8. Distribusi Jenis Kelamin dan Frekuensi Usia Pada Kelompok Usia > 60 tahun Hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Usia	Jenis Kelamin	N	%
> 60 tahun	Laki-Laki	7	26,9
	Perempuan	19	73,1
Total		26	100,0

Distribusi Frekuensi Tingkat Pendidikan Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Tingkat Pendidikan pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur di dapatkan tidak sekolah sebanyak 6 orang (9,7%), SD 9 orang (14,5%), SMP 15 orang (24,2%), SMA 26 orang (41,9%), dan perguruan tinggi sebanyak 6 orang (9,7%)

Tabel 9. Distribusi Frekuensi Tingkat Pendidikan Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Tingkat Pendidikan	N	%
Tidak Sekolah	6	9,7
SD	9	14,5
SMP	15	24,2
SMA	26	41,9
Perguruan Tinggi	6	9,7
Total	62	100,0

Distribusi Frekuensi Indeks Massa Tubuh (IMT) Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Indeks Massa Tubuh (IMT) pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur di dapatkan IMT normal sebanyak 12 orang (19,4%), Overweight 16 orang (25,8%), Obesitas 22 orang (35,5%), dan obesitas II sebanyak 12 orang (19,4%).

Tabel 10. Distribusi Frekuensi Indeks Massa Tubuh (IMT) Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

IMT	N	%
Normal	12	19,4
Overweight	16	25,8
Obesitas I	22	35,5
Obesitas II	12	19,4
Total	62	100,0

Analisis Hubungan Kejadian Hiperurisemia Terhadap Hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara variabel bebas dan perancu dengan variabel terikat, pada awalnya digunakan analisis bivariat berupa uji chi-square. Variabel bebas penelitian ini adalah hiperurisemia sedangkan variabel terikatnya adalah hipertensi. Hasil analisis data hubungan kejadian hiperurisemia dan terjadinya hipertensi di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur yang mana didapatkan hasil $p=0.003$ ($p<0.05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan terhadap kejadian hiperurisemia dengan terjadinya hipertensi di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur.

Tabel 11. Hasil Uji Analisis Data Chi-Square

Hiperurisemia	Hipertensi						CC	OR	P
	Hipertensi		Non-Hipertensi		Total				
	n	%	N	%	S	%			
Hiperurisemia	42	67,7	4	6,5	46	74,2%	0,729	8,17	0.003
Non-Hiperurisemia	5	8,1	11	17,7	16	25,8%			
Total	47	75,8	15	24,2	62	100%			

Tabel 11. Menunjukkan distribusi total angka kejadian hiperurisemia dan hipertensi dari total populasi sampel yang diambil terdapat hubungan signifikan dengan nilai $P=0,003$ ($P<0,05$).

PEMBAHASAN

Frekuensi Deskriptif Kejadian Hiperurisemia dan Hipertensi

Frekuensi kejadian hiperurisemia dan hipertensi pada pasien seringkali ditemukan berhubungan dapat disebabkan oleh aktivitas serum asam urat dalam tubuh sebagaimana pada hasil penelitian ini ditemukan pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur di dapatkan jenis kelamin laki-laki 23 orang (37,1%), dan jenis kelamin perempuan sebanyak 39 orang (62,9%) dengan hasil penelitian yang menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara hiperurisemia dan hipertensi ($p=0.003$, $OR=8,17$). Yang mana juga dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan oleh Novitasari dkk. (2016) dengan judul "Hiperurisemia Meningkatkan Risiko Hipertensi" di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Tugurejo Semarang pada periode Agustus-September 2014 dengan mengukur IMT,

tekanan darah, dan kadar asam urat dari 65 responden. Hasil penelitian menunjukkan ada hubungan antara hiperurisemia dan hipertensi ($p=0.003$, $OR=7.875$) yang mana simpulan penelitian adalah hiperurisemia meningkatkan risiko hipertensi. Risiko lebih tinggi pada responden perempuan, berusia muda, dan memiliki obesitas.

Selain itu, merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh Kuwabara et al. (2014) yang menyelidiki hubungan antara kadar asam urat serum dan hipertensi pada populasi Jepang dengan judul "*Relationship Between Serum Uric Acid Levels And Hypertension Among Japanese Individuals Not Treated For Hyperuricemia And Hypertension*" dengan mengambil sampel data rekam medik dari 90.143 orang (laki-laki, 49,1%; usia, $46,3 \pm 12,0$ tahun) diantara tahun 2004 hingga 2010, dibandingkan karakteristik peserta dan prevalensi hipertensi diastolik (≥ 90 mm Hg) dan/atau hipertensi sistolik (≥ 140 mm Hg) berdasarkan kuartil asam urat serum menemukan bahwa kedua jenis kelamin memilikinya kemungkinan peningkatan tekanan darah secara signifikan lebih tinggi dengan peningkatan SUA yang membuat temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar SUA merupakan suatu hubungan faktor untuk pengembangan HT pada pria dan wanita dengan perbandingan variabel usia, BMI, dislipidemia, diabetes, merokok dan eGFR, Odds Ratio (OR) ini adalah 1,79 (1,62–1,98) pada total populasi penelitian, 1,58 (1,44–1,75) pada pria dan 1,60 (1,39–1,84) pada wanita dengan hasil serupa untuk hipertensi sistolik dan diastolik.

Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Ditemukan dari distribusi populasi pada data sampel diambil yang terbanyak adalah dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 34 orang (54,8%), terutama perempuan setelah monopouse (>60 tahun). Pada tabel 5.6 pada kelompok usia >60 tahun didapatkan jumlah pasien berjenis kelamin laki-laki sebanyak 7 orang (26,9%) dibandingkan dengan jumlah pasien berjenis kelamin perempuan 19 orang (73,1%). Hal ini dikarenakan wanita setelah monopouse akan mempengaruhi penurunan tingkat kadar hormon estrogen yang juga reseptornya dapat mempengaruhi fungsi organ yang mana salah satu peran estrogen adalah dalam perbaikan dan regenerasi ginjal melalui reseptornya yang juga penting dalam mencegah terjadinya penurunan dalam kadar low density lipoprotein (LDL). Bagi wanita yang belum monopouse akan memiliki asam urat lebih stabil karena dilindungi oleh hormon estrogen stabil yang berperan dalam meningkatkan kadar high density lipoprotein (HDL) sehingga hipertensi dapat dihindari (Johnson, 2018).

Distribusi Frekuensi Usia Pada Kelompok Hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Usia terbanyak yang mengalami hiperurisemia dan hipertensi di poli penyakit dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur pada usia >60 tahun sebanyak 26 orang (41,9%). Yang mana sesuai dengan penelitian sebelumnya menyatakan kejadian hipertensi akibat hiperurisemia adalah pada kelompok usia tua. Sesuai dengan penelitian sebelumnya karakteristik distribusi hiperurisemia berdasarkan usia, didapatkan kelompok usia terbanyak dalam rentang usia >60

tahun yaitu sebanyak 17 orang (37,8%). Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Putu Sintya dkk menjelaskan bahwa, kejadian hiperurisemia bisa menyerang semua tingkatan usia, namun kejadian ini meningkat pada laki-laki yang berusia > 30 tahun, dan pada perempuan akan meningkat setelah menopause atau yang berusia > 50 tahun karena pada usia ini wanita mengalami gangguan produksi hormon estrogen (Stewart, 2019; Mazzali, 2002).

Distribusi Frekuensi Tingkat Pendidikan Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Ditemukan dari distribusi populasi pada data sampel tingkat pendidikan pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur di dapatkan tidak sekolah sebanyak 6 orang (9,7%), SD 9 orang (14,5%), SMP 15 orang (24,2%), SMA 26 orang (41,9%), dan perguruan tinggi sebanyak 6 orang (9,7%) yang dimana sampel yang terbanyak ditemukan paling banyak pada tingkat pendidikan SMA sebanyak 26 orang (41,9%). Dari hasil data sampel ini memiliki kemungkinan disebabkan akibat kurangnya edukasi masyarakat tingkat pendidikan rendah terhadap asam urat.

Distribusi Frekuensi Indeks Massa Tubuh (IMT) Pada Kelompok Hiperurisemia dan Hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Indeks Massa Tubuh (IMT) terbanyak pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur pada IMT Obesitas sebanyak 22 orang (35,5%). Hal ini dapat terjadi karena pola gaya hidup dan nutrisi yang tidak seimbang serta memiliki korelasi terhadap kadar asam urat dalam tubuh bila cenderung mengkonsumsi asupan nutrisi tinggi purin.

Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Mira dkk. menyatakan, konsumsi makanan yang mengandung tinggi purin seperti kacang-kacangan (olahan kacang kedelai seperti tempe, tahu, dan kacang panjang), sayur-sayuran (bayam, kangkong, dan daun melinjo), merupakan penyebab peningkatan kadar asam urat pada rentang usia 30-50 tahun. Umumnya hipertensi terjadi pada individu yang berusia di atas 40 tahun, karena pada pasien di atas 40 tahun terjadi kekakuan pada dinding pembuluh darah. Asam urat dapat menjadi faktor resiko penyebab tekanan darah tinggi terutama bila kristal purin yang menumpuk menyebabkan peradangan. Dengan rentan kekakuan dinding pembuluh darah diikuti peradangan yang disebabkan kristal purin yang terjadi pada pasien dapat mengakibatkan peningkatan tekanan darah secara signifikan yang dapat memicu peningkatan stress oksidatif dalam tubuh mempengaruhi peningkatan tekanan darah yang terus terpompa tanpa adanya dilatasi dari pembuluh darah (Watanabe, 2002).

Patogenesis hipertensi yang dimediasi asam urat lebih dominan pada tahap awal, yang mana *sodium sensitive hypertension* masih belum terjadi. *Sodium sensitive hypertension* lebih banyak ditemukan pada penderita berusia tua. Rendahnya prevalensi komorbid kardiovaskuler pada kelompok usia muda dapat menjelaskan mengapa hipertensi yang dimediasi asam urat lebih dominan dibandingkan kelompok usia tua. Hipertensi pada usia tua bersifat lebih multifaktorial sehingga peran asam urat dalam menyebabkan hipertensi

tergantikan oleh faktor-faktor tersebut. Sebagian hubungan antara hiperurisemia dan hipertensi dimediasi melalui obesitas abdominal. Sifat pro-oksidan dari asam urat semakin diperkuat oleh keadaan obesitas. Peradangan dan stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperurisemia dapat meningkatkan risiko untuk terjadinya hipertensi dan penyakit kardiovaskuler (Watanabe, 2002).

Hal ini sesuai dengan penelitian Lingga (2019), yang menyatakan bahwa Asam urat yang tinggi menyebabkan peradangan dipembuluh darah, serta menyebabkan disfungsi jaringan endothelium. Hiperurisemia meningkatkan resiko aterosklerosis yang merupakan faktor kuat memicu hipertensi, hiperurisemia juga mengganggu kinerja ginjal. Resikonya semakin tinggi jika pasien mengalami sindrom metabolik (Yu, 2010).

Analisis Hubungan Kejadian Hiperurisemia Terhadap Hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur

Berdasarkan penjelasan diatas lalu data tersebut kemudian dianalisis dengan uji *Chi square* di dapat nilai p value 0,003 oleh karena itu pada penelitian ini terdapat hubungan yang signifikan. Maka Hipotesis diterima, artinya terdapat hubungan yang signifikan antara hiperurisemia dengan kejadian hipertensi. Berdasarkan tabel 5.6 dapat dilihat nilai *contingency coefficient* sebesar 0,729 disimpulkan adanya hubungan yang cukup erat (disebut erat jika mendekati angka 1 dan tidak ada hubungan bila mendekati angka 0) antara variabel hiperurisemia dengan variabel hipertensi.

Hasil nilai *odds ratio* penelitian ini adalah 8,17 yang artinya pasien dengan hiperurisemia memiliki kemungkinan 8,17 kali lebih besar untuk menderita hipertensi dibandingkan jika pasien yang tidak menderita hiperurisemia. Penelitian sebelumnya Mustafiza (2010), menyatakan bahwa adanya hubungan bermakna antara hiperurisemia dan hipertensi ($p=0.000$), pasien hiperurisemia memiliki risiko 16 kali lebih besar menderita hipertensi dibandingkan pasien dengan kadar asam urat normal ($OR=16$, $CI\ 95\%= 3.22 - 79.56$), terdapat korelasi positif antara tekanan darah sistolik dan diastolik dengan kadar asam urat ($p=0.000$), tekanan darah sistolik memiliki kekuatan korelasi sedang ($r=0.619$) sedangkan tekanan darah diastolic memiliki kekuatan korelasi lemah ($r=0.460$) (Yang, 2019).

Penelitian sebelumnya juga memiliki hasil yang sama yang mana hasil Uji Chi-Square didapatkan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar asam urat dengan kejadian hipertensi. Untuk mengetahui besar kekuatan hubungan didapatkan nilai *odds ratio* (OR) sebesar 8,906 yang artinya pasien dengan hiperurisemia memiliki risiko kemungkinan 8 kali lebih besar untuk menderita hipertensi dibandingkan dengan pasien tanpa hiperurisemia (Cannon, 1966).

Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Loeffler dkk. yang mana terdapat hubungan yang signifikan antara hiperurisemia dan hipertensi didapatkan nilai ($p=0,001$) dan nilai OR ($16,95\% CI\ 3.22-79.56$) yang menunjukkan bahwa pasien hiperurisemia memiliki risiko 16 kali lebih besar menderita hipertensi dibandingkan pasien tanpa hiperurisemia.³⁴ Penelitian lain yang dilakukan oleh Faridha Puspitasari dan Marwah juga menyebutkan

bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara hiperurisemia dengan kejadian hipertensi yang mana didapatkan nilai ($p=0,001$) dan OR (8,95% CI = 2,5-29,8) (Loeffler, 2012)

Menurut beberapa teori penelitian, peningkatan asam urat serum memicu proses peradangan sistemik, peningkatan aktivitas sistem RAA (renin angiotensin aldosteron), menurunkan produksi NO yang mengakibatkan vasokonstriksi serta berkurangnya kemampuan vasodilatasi vaskuler. Pada stadium ini, hipertensi yang terjadi masih bersifat reversibel (Loeffler, 2012).

Stadium selanjutnya terjadi ketika proses inflamasi dan agregasi platelet dalam jangka waktu yang lama menyebabkan perubahan morfologi vaskuler, terutama pada ginjal. Proses ini dibuktikan melalui penelitian Lozada et al. (2019) menemukan peningkatan rasio ketebalan tunika media vaskuler pada hewan coba tikus yang mengalami hiperurisemia. Pada stadium ini, inhibisi sistem RAA tidak lagi berhasil dengan diet rendah sodium dan asam urat sehingga disebut sodium sensitive hypertension (Turak, 2013).

Hiperurisemia juga merupakan faktor resiko untuk penyakit jantung koroner. Hal ini disebabkan asam urat merusak endotel (bagian dalam pembuluh darah) dan menyebabkan pembuluh darah inflamasi, kondisi ini yang dapat menyebabkan hipertensi. Kondisi normal, asam urat tidak berbahaya bagi tubuh. Asam urat yang melebihi batas yang aman, maka bahaya yang terjadi pada ginjal dan jantung (Turak, 2013).

Hiperurisemia beresiko meningkatkan pembentukan batu urat di pembuluh darah, sehingga pembuluh darah semakin tebal, sehingga dapat terjadi hipertensi. Hiperurisemia memiliki hubungan kematian dengan penyakit jantung dan pembuluh darah. Penderita asam urat biasanya juga memiliki keluhan terhadap penyakit darah tinggi (hipertensi), diabetes melitus, hingga osteosklerosis (Saito, 1978).

Kondisi hiperurisemia akan menyebabkan viskositas darah meningkat dan akan menstimulasi pelepasan renin. Renin bereaksi dengan angiotensin yang merupakan enzim hati dan mengubahnya menjadi angiotensin I. Angiotensin I berubah menjadi angiotensin II di dalam paru paru. Angiotensin II bekerja untuk meningkatkan preload dan afterload dengan mengaktifkan kortek adrenal agar menyekresi aldosteron. Sekresi aldosteron ini meningkatkan volume darah dengan meningkatkan retensi natrium dan air yang akan menyebabkan tekanan darah meningkat (Saito, 1978).

Asam urat dapat merusak endotel (bagian dalam pembuluh darah) dan menyebabkan pembuluh darah inflamasi, kondisi ini yang dapat menyebabkan hipertensi. Asam urat juga menyebabkan akumulasi kristal urat di sekitar plak atherosklerosis yang telah terbentuk. Kristal urat tersebut dapat menyebabkan plak atherosklerosis semakin menyumbat pembuluh darah, menyebabkan pembuluh darah vasokonstriksi (Brand, 1985).

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil distribusi angka kejadian hiperurisemia dan hipertensi pada poli penyakit dalam RSUD DR. Soetomo, Jawa Timur dalam penelitian ini dengan 62 data sampel meliputi jenis kelamin laki-laki 23 orang (37,1%), dan jenis kelamin perempuan sebanyak 39 orang (62,9%), ditemukan sejumlah 42 orang

dengan persentase populasi sejumlah 67,7% yang diketahui mengalami hiperurisemia dan hipertensi.

Hasil analisis data dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan terhadap kejadian hiperurisemia dengan kejadian hipertensi dengan nilai $P=0,003$ ($P<0,05$).

Hasil analisis diperoleh nilai *Odds Ratio* (OR) dalam penelitian ini adalah 8,17 artinya pasien dengan hiperurisemia mempunyai peluang 8,17 kali lebih besar untuk menderita hipertensi dibandingkan dengan pasien tanpa hiperurisemia.

Jenis kelamin pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur yang terbanyak jenis kelamin perempuan sebanyak 39 orang (62,9%).

Usia pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur di dapatkan usia terbanyak usia >60 tahun sebanyak 26 orang (41,9%) \Tingkat Pendidikan pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur di dapatkan yang terbanyak SMA 26 orang (41,9%)

Indeks Massa Tubuh (IMT) pada kelompok hiperurisemia dan hipertensi di RSUD Dr. Soetomo, Jawa Timur yang terbanyak dengan obesitas I sebanyak 22 orang (35,5%).

Disarankan untuk penelitian selanjutnya menggunakan studi kasus kontrol atau studi kohort untuk mengetahui variabel mana yang menjadi sebab dan akibat antara hiperurisemia dan hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alqarni, N. A., & Hassan, A. H. (2018). Knowledge and practice in the management of asymptomatic hyperuricemia among primary health care physicians in Jeddah, Western Region of Saudi Arabia. *Saudi medical journal*, 39(12), 1218–1225. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.12.23715>
- Aminullah A, Rukman Y, Munasir Z, Sastroasmoro S. (2007). *Variabel dan Hubungan antar Variabel*. In: Sastroasmoro S dan Ismael S (ed). *Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi Ketiga*. Jakarta: Sagung Seto, pp: 255-78.
- Ann A, Erwinanto, Rosana B, Antonia A, Nani H, Lukito AA, et al. (2015). *Pedoman tatalaksana hipertensi pada penyakit kardiovaskular. Edisi ke-1*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Barkas, F., Elisaf, M., Liberopoulos, E., Kalaitzidis, R., & Liamis, G. (2018). Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Current medical research and opinion*, 34(7), 1193–1199. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1372157>
- Benn, C. L., Dua, P., Gurrell, R., Loudon, P., Pike, A., Storer, R. I., & Vangjeli, C. (2018). Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering

Treatments. *Frontiers in medicine*, 5, 160.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00160>

- Bjerre, H. L., Christensen, J. B., Buus, N. H., Simonsen, U., & Su, J. (2019). The role of aliskiren in the management of hypertension and major cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of human hypertension*, 33(11), 795–806. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0149-8>
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2014). Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*, 384(9943), 591–598. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61212-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61212-5)
- Bove, M., Cicero, A. F. G., Veronesi, M., & Borghi, C. (2017). An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vascular Health and Risk Management, Volume 13*, 23–28. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S115080>
- Brand, F. N., McGee, D. L., Kannel, W. B., Stokes, J., 3rd, & Castelli, W. P. (1985). Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *American journal of epidemiology*, 121(1), 11–18. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113972>
- Cannon, P. J., Stason, W. B., Demartini, F. E., Sommers, S. C., & Laragh, J. H. (1966). Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *The New England journal of medicine*, 275(9), 457–464. <https://doi.org/10.1056/NEJM196609012750902>
- Chen, C., Lü, J. M., & Yao, Q. (2016). Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 2501–2512. <https://doi.org/10.12659/msm.899852>
- Dominiczak, A., Delles, C., & Padmanabhan, S. (2017). Genomics and Precision Medicine for Clinicians and Scientists in Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 69(4), e10–e13. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08252>
- Ehret, G. B., Ferreira, T., Chasman, D. I., Jackson, A. U., Schmidt, E. M., Johnson, T., Thorleifsson, G., Luan, J., Donnelly, L. A., Kanoni, S., Petersen, A. K., Pihur, V., Strawbridge, R. J., Shungin, D., Hughes, M. F., Meirelles, O., Kaakinen, M., Bouatia-Naji, N., Kristiansson, K., Shah, S., ... Munroe, P. B. (2016). The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nature genetics*, 48(10), 1171–1184. <https://doi.org/10.1038/ng.3667>

- Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 387(10022), 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- Eun, Y., Kim, I. Y., Han, K., Lee, K. N., Lee, D. Y., Shin, D. W., Kang, S., Lee, S., Cha, H. S., Koh, E. M., Lee, J., & Kim, H. (2021). Association between female reproductive factors and gout: a nationwide population-based cohort study of 1 million postmenopausal women. *Arthritis research & therapy*, 23(1), 304. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02701-w>
- Fagard, R., Brguljan, J., Staessen, J., Thijs, L., Derom, C., Thomis, M., & Vlietinck, R. (1995). Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 26(6 Pt 1), 919-924. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.26.6.919>
- Grassi, D., Ferri, L., Desideri, G., di Giosia, P., Cheli, P., del Pinto, R., Properzi, G., & Ferri, C. (2013). Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk. *Current Pharmaceutical Design*, 19(13), 2432-2438. <https://doi.org/10.2174/1381612811319130011>
- Graves J. W. (2000). Management of difficult-to-control hypertension. *Mayo Clinic proceedings*, 75(3), 278-284. <https://doi.org/10.4065/75.3.278>.
- Harrison D. G. (2013). The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 7(1), 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2012.11.007>
- Janssen, C. A., Jansen, T. L. T. A., Oude Voshaar, M. A. H., Vonkeman, H. E., & van de Laar, M. A. F. J. (2017). Quality of care in gout: a clinical audit on treating to the target with urate lowering therapy in real-world gout patients. *Rheumatology international*, 37(9), 1435-1440. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3777-3>
- Johnson, R. J., Bakris, G. L., Borghi, C., Chonchol, M. B., Feldman, D., Lanasa, M. A., Merriman, T. R., Moe, O. W., Mount, D. B., Sanchez Lozada, L. G., Stahl, E., Weiner, D. E., & Chertow, G. M. (2018). Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 71(6), 851-865. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.009>

- Kaishusha, David Salama, Philippe Bianga Katchunga. (2014). Study on the relationship between hypertension and hyperuricemia in a group of patient in South Kivu, democratic republic of Congo. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. April;5(3).
- Kementerian Kesehatan RI. (2019). *Laporan Nasional Riskesdas 2018/ Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kuwabara M. (2016). Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse* (Basel, Switzerland), 3(3-4), 242-252. <https://doi.org/10.1159/000443769>
- Kuwabara, M. (2015). Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse*, 3(3-4), 242-252. <https://doi.org/10.1159/000443769>
- Kuwabara, M., Niwa, K., Nishi, Y., Mizuno, A., Asano, T., Masuda, K., Komatsu, I., Yamazoe, M., Takahashi, O., & Hisatome, I. (2014). Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 37(8), 785-789. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.75>
- Liu, N., Xu, H., Sun, Q., Yu, X., Chen, W., Wei, H., Jiang, J., Xu, Y., & Lu, W. (2021). The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2021/1470380>
- Loeffler, L. F., Navas-Acien, A., Brady, T. M., Miller, E. R., 3rd, & Fadrowski, J. J. (2012). Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 59(4), 811-817. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244>
- Ma, H. Y., Chen, S., & Du, Y. (2021). Estrogen and estrogen receptors in kidney diseases. *Renal failure*, 43(1), 619-642. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1901739>
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of cardiology*, 213, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- Mazzali, M., Kanellis, J., Han, L., Feng, L., Xia, Y. Y., Chen, Q., Kang, D. H., Gordon, K. L., Watanabe, S., Nakagawa, T., Lan, H. Y., & Johnson, R. J. (2002). Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a

- blood pressure-independent mechanism. *American journal of physiology. Renal physiology*, 282(6), F991–F997.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00283.2001>
- Murti, Bhisma. (2010). *Desain dan Ukuran Sampel untuk Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif di Bidang Kesehatan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Mustafiza, P. V. (2010). *Hubungan antara Hiperurisemia dan Hipertensi*.
- Nguedia Assob, J. C. (2014). The Relationship between Uric Acid and Hypertension in Adults in Fako Division, SW Region Cameroon. *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 04(01). <https://doi.org/10.4172/2155-9600.1000257>
- Notoatmodjo, S. 2012. *Metode Penelitian Kesehatan*. Jakarta: PT Rineka Cipta.
- Novitasari, A., Setyoko, & Tatius, B. (2016). *Hiperuresemia Meningkatkan Risiko Hipertensi*. *JURNAL KEDOKTERAN*, 5(2).
- Parati, G., & Esler, M. (2012). The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European heart journal*, 33(9), 1058–1066. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs041>
- Perez-Ruiz, F., Dalbeth, N., & Bardin, T. (2015). A Review of Uric Acid, Crystal Deposition Disease, and Gout. *Advances in Therapy*, 32(1), 31–41. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0175-z>
- Pradono, J., Kusumawardani, N., & Rachmalina, R. (2020). *Hipertensi Pembunuh Terselubung Di Indonesia*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB).
- Ramsay, L., Williams, B., Johnston, G., MacGregor, G., Poston, L., Potter, J., Poulter, N., & Russell, G. (1999). Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *Journal of human hypertension*, 13(9), 569–592. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000917>
- Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castañeda-Sanabria, J., Coyfish, M., Guillo, S., Jansen, T. L., Janssens, H., Lioté, F., Mallen, C., Nuki, G., Perez-Ruiz, F., Pimentao, J., Punzi, L., Pywell, T., So, A., Tausche, A. K., Uhlig, T., ... Bardin, T. (2017). 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(1), 29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
- Saito, I., Saruta, T., Kondo, K., Nakamura, R., Oguro, T., Yamagami, K., Ozawa,

- Y., & Kato, E. (1978). Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society*, 26(6), 241–247. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1978.tb02396.x>
- Sastroasmoro, Sudigdo. (2007). *Pengukuran dalam Penelitian*. In: Sastroasmoro S dan Ismael S (ed). *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi Ketiga*. Jakarta: Sagung Seto, pp: 78-91.
- Sautin, Y. Y., Nakagawa, T., Zharikov, S., & Johnson, R. J. (2007). Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *American journal of physiology. Cell physiology*, 293(2), C584–C596. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2006>
- Stamler, J., Stamler, R., & Neaton, J. D. (1993). Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Archives of internal medicine*, 153(5), 598–615. <https://doi.org/10.1001/archinte.153.5.598>
- Stewart, D. J., Langlois, V., & Noone, D. (2019). Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks. *Integrated Blood Pressure Control, Volume 12*, 43–62. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S184685>
- Sugiyono. (2011). *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Bandung:Alfabeta
- Thompson, M. D. (2018). Insights in Public Health: Hyperuricemia and Gout in Hawai'i. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health : A Journal of Asia Pacific Medicine & Public Health*, 77(5), 121–124.
- Tumbelaka AR, Riono P, Wirjodiarjo M, Pudjiastuti P, Firman K. (2007). *Pemilihan Uji Hipotesis*. In: Sastroasmoro S dan Ismael S (ed). *Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi Ketiga*. Jakarta: Sagung Seto, pp: 279-301.
- Turak, O., Ozcan, F., Tok, D., İşleyen, A., Sökmen, E., Taşoğlu, I., Aydoğdu, S., Sen, N., McFann, K., Johnson, R. J., & Kanbay, M. (2013). Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 15(1), 7–13. <https://doi.org/10.1111/jch.12026>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

- Varagic, J., Ahmad, S., Nagata, S., & Ferrario, C. M. (2014). ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Current hypertension reports*, 16(3), 420. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0420-5>
- Waring, W. S., Adwani, S. H., Breukels, O., Webb, D. J., & Maxwell, S. R. (2004). Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart (British Cardiac Society)*, 90(2), 155-159. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.016121>
- Watanabe, S., Kang, D. H., Feng, L., Nakagawa, T., Kanellis, J., Lan, H., Mazzali, M., & Johnson, R. J. (2002). Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 40(3), 355-360. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa>
- Williams L. A. (2019). The History, Symptoms, Causes, Risk Factors, Types, Diagnosis, Treatments, and Prevention of Gout, Part 2. *International journal of pharmaceutical compounding*, 23(1), 14-21.
- Yang, X., Gu, J., Lv, H., Li, H., Cheng, Y., Liu, Y., & Jiang, Y. (2019). Uric acid induced inflammatory responses in endothelial cells via up-regulating(pro)renin receptor. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 1163-1170. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.129>
- Yano, H., Tamura, Y., Kobayashi, K., Tanemoto, M., & Uchida, S. (2014). Uric acid transporter ABCG2 is increased in the intestine of the 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*, 18(1), 50-55. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0806-8>
- Youssef, Magda HM. (2013). Is Hyperuricemia a Risk Factor to Cardiovascular Disease. In: *Cairo: Gaze, David C. Ischemic Heart Disease*. InTech:123-31.
- Yu, M. A., Sánchez-Lozada, L. G., Johnson, R. J., & Kang, D. H. (2010). Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *Journal of hypertension*, 28(6), 1234-1242.
- Zhao, T., Lv, X., Cao, L., Guo, M., Zheng, S., Xue, Y., Zou, H., Wan, W., & Zhu, X. (2018). Renal excretion is a cause of decreased serum uric acid during acute gout. *International journal of rheumatic diseases*, 21(9), 1723-1727. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13348>