

Efek Alopurinol terhadap Kadar *Blood Urea Nitrogen* dan Kreatinin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis

The Effect of Alopurinol on Blood Urea Nitrogen and Creatinine Serum Levels in Patients with Chronic Kidney Disease

Miftakhul Huda¹, Pulong Wijang Pralampita^{2*}, Dini Agustina³, Cholis Abrori⁴, Septa Surya Wahyudi⁵

¹Progam Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

²Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

³Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

⁴Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

⁵Laboratorium Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

*Email korespondensi: pulong.wijang@unej.ac.id

Abstrak

Penyakit ginjal kronis (PGK) telah menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia dan talaksanaannya memberikan beban ekonomi yang cukup besar pada sistem kesehatan. Nilai GFR (*glomerular filtration rate*) yang menurun pada PGK diketahui dapat menyebabkan retensi asam urat sehingga kadar serum asam urat meningkat (hiperurisemia). Golongan obat antihiperurisemia adalah inhibitor *xanthine oxidase*. Salah satu obat dari golongan inhibitor *xanthine oxidase* yang umum digunakan adalah alopurinol. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui adakah efek alopurinol terhadap fungsi ginjal pasien PGK. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan dalam terapi hiperurisemia pada pasien PGK serta menurunkan progresivitas PGK. Penelitian ini menggunakan rancangan analitik observasional retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember. Data sekunder yang diperoleh berupa data identitas dan hasil pemeriksaan laboratorium pasien. Hasil uji bivariat kadar blood urea nitrogen dan kreatinin serum pada pasien PGK masing-masing didapatkan nilai $p < 0,001$. Berdasarkan hasil tersebut terdapat hubungan yang signifikan antara kadar blood urea nitrogen dan kreatinin serum sebelum dengan sesudah mengonsumsi alopurinol. Kesimpulan yang didapatkan adalah alopurinol terbukti mampu memberikan efek perbaikan pada fungsi ginjal pasien PGK berdasarkan kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum.

Kata kunci: Penyakit ginjal kronik, hiperurisemia, alopurinol

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a structural and function disorder of renal for > 3 months with implications for individual health. The decreasing value of GFR (glomerular filtration rate) in CKD can cause uric acid retention so that serum uric acid levels increase (hyperuricemia). The group of antihyperuricemic drugs is xanthine oxidase inhibitors. The commonly used xanthine oxidase inhibitor drug is allopurinol. The purpose of this study was to determine whether there was an effect of allopurinol on kidney function in CKD patients. The results of this study are expected to provide input in the treatment of hyperuricemia in CKD patients and reduce the progression of CKD. This study used a retrospective observational analytic design with a cross-sectional approach. This study uses secondary data obtained from medical records of CKD patients at Bina Sehat Hospital Jember. Secondary data obtained in the form of identity data and the results of laboratory tests of patients. The medical record data that has been obtained is distributed and analyzed using a paired T-test to compare the mean or mean differences of the two groups in pairs. The bivariate test results for blood urea nitrogen and serum creatinine levels in CKD patients were obtained $p < 0.001$. Based on these results there is a significant relationship between blood urea nitrogen and serum creatinine levels before and after consuming allopurinol. The conclusion was that allopurinol was shown to be able to provide an effect on the kidney function of CKD patients based on blood urea nitrogen and serum creatinine levels.

Keywords: Chronic kidney disease, hyperuricemia, allopurinol

Pendahuluan

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan dengan implikasi terhadap kesehatan individu. PGK telah menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia dan talaksananya memberikan beban ekonomi yang cukup besar pada sistem kesehatan. Inggris dan Amerika Serikat masing-masing mengeluarkan dana sebesar £1,44-1,45 miliar (Rp 27 triliun) dan \$49,3 miliar (Rp 703 triliun) untuk pengobatan PGK, sedangkan di Indonesia PGK merupakan penyakit katastropik kedua terbesar setelah penyakit jantung yang menghabiskan biaya kesehatan sebesar Rp 2,6 triliun. Prevalensi PGK tercatat sebesar 13,4% secara global, berkisar 10-16% pada daerah Asia Tenggara dan di Indonesia bernilai 12,5%. Pasien dengan PGK dapat mengalami kenaikan kadar serum asam urat. Nilai GFR (*glomerular filtration rate*) yang menurun pada PGK diketahui dapat menyebabkan retensi asam urat sehingga kadar serum asam urat meningkat. Kadar serum asam urat yang meningkat disebut hiperurisemia.

Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya. Pengobatan terhadap hiperurisemia dapat menjadi target terapi potensial untuk memperlambat perkembangan PGK. Golongan obat yang memiliki efektivitas baik dan keamanan jangka panjang adalah inhibitor xanthine oxidase yang saat ini juga merupakan pengobatan pilihan pertama dari hiperurisemia terkait dengan PGK. Inhibitor xanthine oxidase diketahui dapat memperbaiki kerusakan ginjal, tidak hanya dengan mengurangi sirkulasi kadar asam urat, tetapi juga melalui berbagai mekanisme di tingkat ginjal, termasuk pengurangan peradangan dan stres oksidatif, pencegahan hipertensi glomerulus, penebalan arteriol aferen dan perubahan histologis ginjal iskemik. Salah satu obat dari golongan inhibitor xanthine oxidase yang umumnya digunakan adalah alopurinol.

Penggunaan alopurinol sebagai terapi hiperurisemia diketahui memiliki efek renoprotektif kepada ginjal pada pasien PGK. Penelitian menunjukkan terdapat perlambatan laju penurunan GFR sebesar 4,10 mL/menit/1,73 m² per tahun pada pasien hiperurisemia yang diterapi dengan alopurinol. Hal ini dapat disebabkan karena efek antioksidatif dari

alopurinol. Selain itu alopurinol juga dikatakan dapat memperbaiki disfungsi endotel dan peradangan pada ginjal.

Kreatinin adalah produk pemecahan kreatin fosfat dalam otot yang umumnya diproduksi pada tingkat yang cukup konstan oleh tubuh. Kadar kreatinin serum direkomendasikan oleh *The National Kidney Disease Education Program* dalam menghitung GFR untuk menilai fungsi ginjal. Selain kreatinin, *blood urea nitrogen* (BUN) merupakan indeks klinis yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Peningkatan BUN diketahui berhubungan dengan penyakit atau kegagalan ginjal. BUN adalah konsentrasi urea yang terdapat dalam darah, sedangkan urea merupakan produk akhir utama nitrogen dari protein dan katabolisme asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan ke seluruh cairan intraseluler dan ekstraseluler. Di ginjal urea disaring keluar dari darah oleh glomerulus dan sebagian diserap kembali bersama air.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan analitik observasional retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional* yang menguji efek alopurinol terhadap kadar *blood urea nitrogen* dan kreatinin serum pada pasien PGK. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah dengan cara purposive sampling yang merupakan non probability sampling. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien PGK di Rumah Sakit Bina Sehat Jember pada bulan Januari 2018 sampai dengan bulan Januari 2019. Sampel yang diambil adalah seluruh data rekam medis yang mencatat pasien PGK yang mengonsumsi alopurinol di Rumah Sakit Bina Sehat Jember pada bulan Januari 2018 sampai dengan bulan Januari 2019.

Sampel yang diambil dalam penelitian ini memenuhi karakteristik berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah 1) Pasien PGK yang dirawat di Rumah Sakit Bina Sehat Jember. 2) Pasien PGK dengan hiperurisemia. 3) Pasien PGK nonhemodialisis. 4) Pasien mengonsumsi alopurinol selama 2 minggu dengan dosis 100mg. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah 1) Pasien PGK dengan keganasan atau *Systemic Lupus Erythematosus*. 2) Pasien PGK dengan kehamilan. 3) Pasien PGK dengan data rekam medis yang tercatat tidak lengkap (tanpa

pemeriksaan laboratorium). Besar sampel dihitung dengan menggunakan program G*Power (*effect size* = 0,5; α = 0,05; *power* = 0,8). Jumlah sampel minimal berdasarkan program G*Power adalah sebanyak 34 sampel yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi pada populasi.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Distribusi data penelitian

Variabel	Jumlah	%
Usia (Tahun)		
33-38	7	19%
39-44	4	11%
45-50	3	8%
51-56	9	24%
57-62	7	19%
63-68	7	19%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	20	54%
Perempuan	17	46%

Tabel 2. Hasil pengukuran BUN dan Kreatinin Serum

Variabel	Sebelum (mg/dL)	Sesudah (mg/dL)
BUN	121,67 ± 2,41	104,67 ± 1,39
Kreatinin Serum	2,96 ± 0,11	2,54 ± 0,11

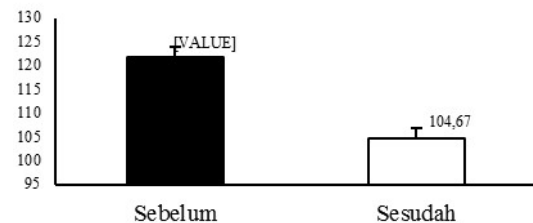
*Nilai rerata ± SE

Sampel penderita PGK paling banyak terdapat pada kelompok usia 51-56 tahun yaitu sejumlah 9 pasien dan paling sedikit pada kelompok usia 45-50 tahun yaitu sejumlah 3 pasien. Berdasarkan persebaran jenis kelamin terdapat 20 pasien berjenis kelamin laki-laki dan 17 pasien dengan jenis kelamin perempuan. Dalam kelompok usia 33-50 tahun terdapat 10 sampel dengan jenis kelamin perempuan dan 4 sampel dengan jenis kelamin laki-laki, sedangkan dalam kelompok usia 51-68 tahun terdapat 7 sampel dengan jenis kelamin perempuan dan 16 sampel dengan jenis kelamin laki-laki.

Pasien PGK sebelum mengonsumsi alopurinol memiliki rerata BUN yang lebih tinggi dibandingkan setelah mengonsumsi alopurinol. BUN tertinggi dan terendah pada pasien PGK sebelum mengonsumsi alopurinol masing-masing bernilai 146,31 dan 97,10 mg/dL, sedangkan BUN tertinggi dan terendah pada pasien PGK setelah mengonsumsi alopurinol masing-masing bernilai 120,52 dan 83,57 mg/dL.

Pasien PGK sebelum mengonsumsi alopurinol memiliki rerata kreatinin serum yang lebih tinggi dibandingkan setelah mengonsumsi alopurinol.

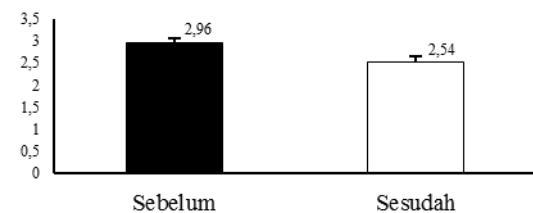
Kreatinin serum tertinggi dan terendah pada pasien PGK sebelum mengonsumsi alopurinol masing-masing bernilai 4,31 mg/dL dan 1,61 mg/dL, sedangkan kreatinin serum tertinggi dan terendah pada pasien PGK setelah mengonsumsi alopurinol masing-masing bernilai 4,02 mg/dL dan 1,29 mg/dL.



Gambar 1. Nilai rerata BUN sebelum dan sesudah mengonsumsi alopurinol (mg/dL)

* $p < 0,001$

** Nilai rerata ± SE



Gambar 2. Nilai rerata kreatinin serum sebelum dan sesudah mengonsumsi alopurinol (mg/dL)

* $p < 0,001$

** Nilai rerata ± SE

Berdasarkan hasil uji normalitas Saphiro-Wilk didapatkan $p > 0,05$ yang berarti data terdistribusi normal. Hasil uji-T berpasangan menunjukkan nilai $p < 0,001$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan dari mean atau rerata BUN dan kreatinin serum antara sebelum dengan sesudah mengonsumsi alopurinol pada pasien PGK.

Pembahasan

Hasil pada penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan BUN dan kreatinin serum yang signifikan antara sebelum dengan sesudah mengonsumsi alopurinol. Hasil ini sesuai dengan penelitian Choi et al. (2015) yang menunjukkan bahwa pemberian alopurinol diketahui dapat mengakibatkan penurunan yang signifikan terhadap BUN, kreatinin serum, dan

malondialdehyde yang merupakan indikator stres oksidatif karena peroksidasi lipid dalam jaringan ginjal. Selain itu, pada penelitian tersebut terjadi peningkatan kadar superoxide dismutase secara signifikan yang merupakan antioksidan endogen untuk menetralkan kadar ROS (Reactive oxygen species) dalam tubuh.

Reactive oxygen species merupakan radikal bebas yang diproduksi selama metabolisme seluler normal. ROS diketahui dapat merusak sel endotel ginjal, sel mesangial glomerulus, dan sel epitel tubulus ginjal sehingga mempengaruhi fungsi dan struktur ginjal. ROS seperti anion superoksida, radikal hidroksil, dan hidrogen peroksida dapat menyebabkan kematian sel pada paparan yang berlebihan (Choi et. al., 2015). ROS dapat menyebabkan stres oksidatif akibat reaksi berantai yang melibatkan penghapusan proton dari asam lemak tak jenuh untuk membentuk radikal bebas, diikuti oleh reaksi dengan oksigen untuk membentuk peroksi radikal dan peroksida lipid. Peroksidasi lipid dari polyunsaturated fatty acids dan biomembran fosfolipid akan mengakibatkan disfungsi mitokondria, gangguan metabolisme energi, dan gangguan homeostasis kalsium seluler pada sel ginjal. Pembentukan ROS dapat berasal dari stimulasi xanthine oxidase atau reaksi transpor elektron pada mitokondria. Saat terjadi iskemia, konversi xanthine dehydrogenase menjadi xanthine oxidase serta degradasi hypoxanthine dan xanthine akan meningkat dan menyebabkan produksi ROS juga meningkat. Efek penghambatan enzim xanthine dehydrogenase dan xanthine oxidase yang dimiliki alopurinol akan menyebabkan produksi ROS dalam ginjal menjadi berkurang (Rhoden et. al., 2002).

Penelitian Prieto-Moure et al. (2014) menunjukkan bahwa alopurinol dapat digunakan sebagai antioksidan untuk menghambat terjadinya kerusakan ginjal yang disebabkan oleh cedera iskemia pada ginjal. Mekanisme dari manfaat perlindungan alopurinol terhadap cedera iskemia ginjal disebabkan oleh penghambatan pemecahan metabolit purin seperti hypoxanthine dan xanthine. Hal tersebut kemudian akan menghambat stimulasi xanthine oxidase untuk memproduksi ROS pada ginjal. Selama iskemia, xanthine dioksidasi menjadi asam urat oleh xanthine oxidase. ROS terbentuk akibat transfer elektron oleh xanthine oxidase saat terjadi oksigenasi untuk membentuk molekul asam urat (Choi et. al., 2015). Selain menghambat pembentukan ROS melalui

penghambatan xanthine oxidase, alopurinol juga dapat mengikat radikal bebas, menjaga integritas membran mitokondria, dan mengurangi respon inflamasi (Corda et. al., 2001; Lee dan Lee, 2006; Choi et. al., 2015).

Hasil serupa juga ditemukan dalam penelitian Tripatara et al. (2007) di London yang meneliti tentang efek nitrite-derived nitric oxide terhadap cedera iskemik pada ginjal. Hasil penelitian tersebut menunjukkan kadar serum kreatinin yang secara signifikan lebih rendah pada model tikus yang diberi alopurinol ($176,2 \pm 8,0 \mu\text{mol/L}$) dibandingkan dengan yang tidak diberikan alopurinol ($200,3 \pm 7,4 \mu\text{mol/L}$). Penelitian Rhoden et al. (2002) juga menunjukkan bahwa terapi alopurinol dapat menurunkan kadar kreatinin serum dan memiliki kecenderungan untuk memberikan efek pelindung parsial pada atrofi tubulus dan fibrosis interstitial pada model tikus dengan renal iskemia.

Jaringan ginjal secara signifikan memproduksi sejumlah NO dari nitrite. Dalam kondisi normal, NO akan dioksidasi kembali menjadi nitrite. Nitrite sendiri diketahui dapat menghambat disfungsi endotel yang terjadi pada ginjal. Namun dalam keadaan iskemik atau hipoksia, nitrite akan diubah kembali menjadi NO oleh aksi nitrite reductase dari hemoglobin terdeoksigenasi, suasana asam yang terdisproporsionasi, dan xanthine oxidoreductase. Berdasarkan penelitian Tripatara et al. (2007), alopurinol diketahui dapat mengurangi produksi NO secara signifikan pada jaringan ginjal sehingga kadar nitrite dapat dipertahankan.

Produksi NO umumnya dipengaruhi oleh enzim NO synthase (NOS) yang memiliki tiga isoform yaitu; Endothelial NOS (eNOS-derived NO), inducible NOS (iNOS), dan neuronal NOS (nNOS). Endothelial NOS (eNOS-derived NO) memainkan peran penting dalam memelihara fungsi ginjal normal, misalnya pada reabsorpsi natrium di tubulus proksimal. Tetapi dalam konsentrasi tinggi, NO juga berkontribusi terhadap patofisiologi ginjal seperti pada cedera iskemik tubulus proksimal. Penghambatan aktivitas dari iNOS diketahui dapat mengurangi cedera ginjal pada tubulus proksimal yang disebabkan oleh iskemia. Hal tersebut menunjukkan bahwa NO dari iNOS berkontribusi terhadap cedera ginjal. Neuronal NOS (nNOS) umumnya terdapat pada makula densa yang berfungsi sebagai pengatur respon umpan balik tubuloglomerular. Selama iskemia, aktivitas

eNOS terganggu akibat ketergantungan esensial pada oksigen dan kondisi asidosis yang meningkat. Namun, nitrite endogen akan berfungsi sebagai sumber alternatif NO dengan menyediakan generasi NO yang tidak tergantung pada NOS. Sumber NO tersebut akan mengkompensasi berkurangnya produksi NO dari NOS. Tiga mekanisme utama yang berperan dalam reduksi nitrit tersebut antara lain; reduksi nitrit secara acidic disproportionation, reduksi nitrite oleh hemoglobin terdeoksigenasi, dan konversi enzimatik nitrit oleh xanthine oxidoreductase (Tripatara et. al., 2007).

Penelitian Wang et al. (2012) menunjukkan bahwa alopurinol dapat melindungi ginjal dari perubahan iskemik yang menyebabkan cedera pada ginjal. Dalam penelitian tersebut, 8-isoprostane digunakan sebagai biomarker terhadap iskemia pada ginjal. Hasil penelitian tersebut menunjukkan kadar 8-isoprostane yang lebih rendah pada kelompok tikus yang diberikan alopurinol (17.87 ± 6.65 pg/mL/g) dibandingkan dengan yang tidak diberikan alopurinol (20.29 ± 9.43 pg/mL/g). Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Keel et al. (2013). Penelitian tersebut menunjukkan terjadi penurunan stres oksidatif dan cedera iskemia pada kelompok tikus yang diberikan alopurinol dibandingkan dengan yang tidak diberikan alopurinol. Hasil penelitian tersebut menunjukkan nilai 8-isoprostane yang lebih rendah secara signifikan pada kelompok tikus yang diberikan alopurinol ($30,2$ pg/mL/g) dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan alopurinol ($51,4$ pg/mL/g).

Penelitian Kang et al. (2002) menunjukkan bahwa alopurinol secara signifikan dapat mengurangi peningkatan kreatinin serum pada model tikus yang diberikan alopurinol ($1,12 \pm 0,15$ mg/dL) dibandingkan dengan yang tidak diberikan alopurinol ($1,23 \pm 0,13$ mg/dL). Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa terdapat aktivitas proliferasi dan hipertrofi otot polos secara signifikan pada arteri aferen yang lebih rendah pada kelompok tikus yang diberikan alopurinol dibandingkan dengan yang tidak diberikan alopurinol. Yelken et al. (2012) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa alopurinol dapat menginduksi perbaikan dari disfungsi endotel pada jaringan ginjal. Dalam penelitian tersebut, fungsi endotel dinilai dengan menggunakan metode endothelium-dependent dilation (EDD). Hasil penelitian tersebut menunjukkan nilai EDD yang lebih tinggi setelah mengonsumsi alopurinol (EDD= $11,37 \pm 9\%$)

dibandingkan dengan sebelum mengonsumsi alopurinol (EDD= $5,42 \pm 4\%$).

Penelitian oleh Goicoechea et al. (2010) menunjukkan bahwa alopurinol dapat mengurangi penurunan GFR pada pasien PGK. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kelompok yang mengonsumsi alopurinol mengalami penurunan GFR sebesar $1,3 \pm 0,7$ mL/min/1,73 m², sedangkan kelompok yang tidak mengonsumsi alopurinol mengalami penurunan GFR sebesar $3,3 \pm 1,2$ mL/min/1,73 m². Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Su et al. (2017). Pada penelitian tersebut didapatkan perbedaan rata-rata dalam tingkat penurunan GFR sebesar $4,10$ mL/min/1,73 m² per tahun lebih lambat pada penerima alopurinol dibandingkan dengan kelompok yg tidak mengonsumsi alopurinol (95% CI, 1,86-6,35). Penelitian oleh Stamp et al. (2017) menunjukkan bahwa alopurinol efektif untuk menurunkan kadar asam urat pada penderita hiperurisemia dengan GFR <30 mL/min. Hasil pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan alopurinol dinilai aman untuk mencapai nilai target asam urat pada pasien PGK stage 4 sampai dengan 5. Alopurinol juga dinilai baik untuk memperlambat progresivitas PGK pada stage awal meskipun dosis yang diberikan untuk mencapai nilai target asam urat pada pasien PGK relatif lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa gangguan ginjal.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan yaitu pemberian alopurinol dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin serum pada pasien PGK di RS Bina Sehat Jember.

Daftar Pustaka

- Andreoli, T. E., C. C. J. Carpenter, dan R. C. Griggs. 2004. Approach to the patient with renal disease. CECIL Essentials of Medicine. Edisi 6. Philadelphia: Saunders.
- Arici, M. 2014. Clinical assessment of a patient with chronic kidney disease. Management of Chronic Kidney Disease. Heidelberg: Springer.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. Riset

- Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Litbangkes.
- Becker dan J. Meenaskshi. 2005. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricaemia. *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*. Edisi 13. Baltimore: Williams & Wilkins a Waverly comp.
- Benn, C. L., P. Dua, R. Gurrell, P. Loudon, A. Pike, R. I. Storer, dan C. Vangjeli. 2018. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Frontiers in Medicine*. 5: 160.
- Cannata-Andia, J. B., N. Carrillo-López, M. Rodriguez-García, dan J. Torregrosa. 2014. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Management of Chronic Kidney Disease*. Heidelberg: Springer.
- Chandra, B. 2008. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : EGC
- Choi, E.K., H. Jung, K. H. Kwak, J. Yeo, S. J. Yi, C. Y. Park, T. H. Ryu, Y. H. Jeon, K. M. Park, dan D. G. Lim. 2015. Effects of allopurinol and apocynin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplantation Proceedings*. 47(6): 1633-1638.
- Corbett, J. V. 2008. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures with Nursing Diagnoses*. Edisi 7. London: Pearson.
- Corde, S., C. Laplace, E. Vicaut, dan J. Duranteau. 2001. Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor- α is mediated by ceramide. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 24(6): 762-768.
- Goicoechea, M., S. G. de Vinuesa, U. Verdalles, C. Ruiz-Caro, J. Ampuero, A. Rincón, D. Arroyo, dan J. Luño. 2010. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 5(8): 1388-1393.
- Gowda, S., P. B. Desai, S. S. Kulkarni, V. V. Hull, A. A. Math, dan S. N. Vernekar. 2010. Markers of renal function tests. *North American Journal of Medical Sciences*. 2(4): 170.
- Grams, M. E. dan S. P. McDonald. 2018. Epidemiology of chronic kidney disease and dialysis. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Edisi 6. Philadelphia: Elsevier.
- Grosser, T., E. M. Smyth, dan G. A. FitzGerald. 2018. Pharmacotherapy of inflammation, fever, pain, and gout. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edisi 13. New York: McGraw-Hill Education.
- Hill, N. R., S. T. Fatoba, J. L. Oke, J. A. Hirst, C. A. O'Callaghan, D. S. Lasserson, dan F. R. Hobbs. 2016. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 11(7): e0158765.
- Hundert, J. S. dan A. K. Singh. 2014. Anemia and disorders of hemostasis in chronic kidney disease. *Management of Chronic Kidney Disease*. Heidelberg: Springer.
- Jennette, J.C. dan R. J. Falk. 2013. Glomerular clinicopathologic syndromes. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*. Edisi 6. Philadelphia: Elsevier.
- Johnson, R. J., T. Nakagawa, D. Jalal, L. G. Sánchez-Lozada, D. H. Kang, dan E. Ritz. 2013. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which?. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 28(9): 2221-2228.
- Kang, D. H., T. Nakagawa, L. Feng, S. Watanabe, L. Han, M. Mazzali, L. Truong, R. Harris, dan R. J. Johnson. 2002. A role for uric acid in the progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 13(12): 2888-2897.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Situasi Penyakit Ginjal Kronis*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi.
- Kerr, M., B. Bray, J. Medcalf, D. J. O'donoghue, dan B. Matthews. 2012. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in england. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 27(suppl_3): iii73-iii80.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) PGK Work Group. 2012. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 3(1): 1-150.
- Lee, W. Y. dan S. M. Lee. 2006. Synergistic protective effect of ischemic preconditioning and allopurinol on ischemia/reperfusion injury in rat liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 349(3): 1087-1093.

- Madero, M., M. J. Sarnak, X. Wang, T. Greene, G. J. Beck, J. W. Kusek, A. J. Collins, A. S. Levey, dan V. Menon. 2009. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 53(5): 796-803.
- Murti, B. 2003. Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi. Edisi II. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Naderi, A. S. A. dan R. F. Reilly. 2008. Primary care approach to proteinuria. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 21(6): 569-574.
- National Institutes of Health. 2013. Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the united states. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Negm, A. A. dan D. E. Furst. 2018. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. *Basic & Clinical Pharmacology*. Edisi 14. New York: McGraw-Hill Education.
- Notoatmodjo, S. 2012. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta
- Pisano, A., V. Cernaro, G. Gembillo, G. D'Arrigo, M. Buemi, dan D. Bolignano. 2017. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(11): 2283.
- Prieto-Moure, B, A. Carabén-Redaño, A. Aliena-Valero, D. Cejalvo, A. H. Toledo, M. Flores-Bellver, N. Martínez-Gil, L. H. Toledo-Pereyra, dan J. M. Lloris Carsi. 2014. Allopurinol in renal ischemia. *Journal of Investigative Surgery*. 27(5): 304-316.
- Putra, T. R. 2014. Hiperurisemia. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV. Jakarta: Interna Publishing.
- Raghavan, R. dan G. Eknoyan. 2014. What is chronic kidney disease?. *Management of Chronic Kidney Disease*. Heidelberg: Springer.
- Rhoden, E., C. Telöken, M. Lucas, C. Rhoden, M. Mauri, C. Zettler, A. Belló-Klein, dan E. Barros. 2000. Protective effect of allopurinol in the renal ischemia-reperfusion in uninephrectomized rats. *General Pharmacology: The Vascular System*. 35(4): 189-193.
- Rodwell, V. W. 2015. Conversion of amino acids to specialized products. *Harper's Illustrated Biochemistry*. Edisi 30. New York: McGraw-Hill Education.
- Romagnani, P., G. Remuzzi, R. Glasscock, A. Levin, K. J. Jager, M. Tonelli, Z. Massy, C. Wanner, dan H. J. Anders. 2017. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. Halaman.17088.
- Saag, K.G, A. Whelton, M. A. Becker, P. MacDonald, B. Hunt, dan L. Gunawardhana. 2016. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis & Rheumatology*. 68(8): 2035-2043.
- Sastroasmoro, S. dan S. Ismael. 2008. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: Sagung Seto.
- Sharbaf, F. G. dan F. Assadi. 2018. Effect of alopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, Halaman.1-5.
- Stamp, L. K., P. T. Chapman, M. Barclay, A. Horne, C. Frampton, P. Tan, J. Drake, dan N. Dalbeth. 2017. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing alopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*. 19(1): 283.
- Stevens, L. A., S. Shastri, dan A. S. Levey. 2010. Assessment of renal function. *Investigation of Renal Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Su, X., B. Xu, B. Yan, X. Qiao, dan L. Wang. 2017. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a metaanalysis. *PLoS ONE* 12(11): e0187550.
- Suwitra, K. 2014. Penyakit ginjal kronik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV. Jakarta: Interna Publishing.
- Terkeltaub, R. 2001. Gout, epidemiology, pathology and pathogenesis. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Edisi 12. Atlanta Georgia : Arthritis Foundation.

- Tomlinson, L. A. dan D. C. Wheeler. 2018. Clinical evaluation and management of chronic kidney disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Edisi 6. Philadelphia: Elsevier.
- Tripatara, P., N. S. Patel, A. Webb, K. Rathod, F. M. Lecomte, E. Mazzon, S. Cuzzocrea, M. M. Yaqoob, A. Ahluwalia, dan C. Thiemermann. 2007. Nitrite-derived nitric oxide protects the rat kidney against ischemia/reperfusion injury in vivo: role for xanthine oxidoreductase. *Journal of the American Society of Nephrology*. 18(2): 570-580.
- Universitas Jember. 2016. *Pedoman Penulisan Karya Ilmiah*. Jember: Badan Penerbit Universitas Jember.
- Vargas-Santos, A.B. dan T. Neogi. 2017. Management of gout and hyperuricemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 70(3): 422-439.
- Wang, Z., J. L. Colli, C. Kneel, K. Bailey, L. Grossman, D. Majid, dan B. R. Lee. 2012. Isoprostane: quantitation of renal ischemia and reperfusion injury after renal artery clamping in an animal model. *Journal of Endourology*. 26(1): 21-25.
- Widjajakusumah, M. D. 2014. *Diuretik dan penyakit-penyakit ginjal*. Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 12. Singapore: Elsevier.
- Yelken, B., Y. Caliskan, N. Gorgulu, I. Altun, A. Yilmaz, H. Yazici, H. Oflaz, dan A. Yildiz. 2012. Reduction of uric acid levels with allopurinol treatment improves endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 77(4): 275-282.
- Zuo, Y., C. Wang, J. Zhou, A. Sachdeva, dan V. C. Ruelos. 2008. Simultaneous determination of creatinine and uric acid in human urine by high-performance liquid chromatography. *Analytical Sciences*. 24(12): 1589-1592.