

## PENATALAKSANAAN HIPERURISEMIA PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK (CKD)

*Haidar Alatas*

*Universitas Gadjah Mada, Internal Medicine, Nephrology-Hypertension Departement, RSUD Banyumas*

Email: haidar\_papdi@yahoo.com

### Abstract

Management of hyperuricemia in CKD includes non pharmacology and pharmacology. Non-pharmacological with lifestyle change interventions such as exercise, weight loss, low purine meat consumption, avoid high fructose, reduce alcohol and herbs. The treatment of asymptomatic hyperuricemia in CKD is still controversial. In Japan and Korea given uric acid-lowering drugs when the serum uric acid level (SUA) > 8 mg / dl but in America and Europe are not given drugs for fear of side effects. Soursop fruit consumption can be an alternative treatment for hyperuricemia in CKD both asymptomatic and symptomatic. The recommended drugs for hyperuricemia in CKD are allopurinol and febuxostat. Allopurinol is excreted through the kidneys so it is necessary to adjust the dose in CKD, starting from 50-100 mg / day, increasing it to 200-300 mg / day every 2-5 weeks until SUA < 6 mg / dl. The dose may be > 300 mg / day if the patient is notified and the monitor may be toxic. In America, Europe and Japan recommend febuxostat only for the treatment of hyperuricemia.

Keyword : hyperuricemia, CKD, soursop, allopurinol, febuxostat

### Abstrak

Penatalaksanaan hiperurisemia pada CKD menjadi bermasalah karena adanya kontraindikasi akibat fungsi ginjalnya menurun serta komorbiditas yang sering terjadi pada CKD. Penatalaksanaan non farmakologi dengan intervensi perubahan gaya hidup seperti olahraga, penurunan berat badan, konsumsi daging rendah purin, hindari tinggi fruktosa, kurangi alkohol dan herbal. Di Jepang dan Korea diberikan obat penurun asam urat bila kadar serum asam urat (SUA) > 8 mg/dl tetapi di Amerika dan Eropa tidak diberikan obat karena khawatir efek samping. Konsumsi buah sirsak dapat menjadi alternatif pengobatan hiperurisemia pada CKD baik asimtomatik maupun simptomatik. Obat yang direkomendasikan untuk hiperurisemia pada CKD adalah allopurinol dan febuxostat. Allopurinol diekskresi melalui ginjal sehingga perlu penyesuaian dosis pada CKD, mulai 50-100 mg/hari, dinaikkan sampai 200-300 mg/hari setiap 2-5 minggu sampai SUA < 6 mg/dl. Dosis boleh > 300 mg/hari apabila pasien diberitahu dan monitor kemungkinan toksik. Di Amerika, Eropa dan Jepang merekomendasikan febuxostat hanya untuk pengobatan hiperurisemia.

Kata kunci : hiperurisemia, CKD, sirsak, allopurinol, febuxostat

## Pendahuluan

Prevalensi hiperurisemia di beberapa negara dilaporkan pada pria lebih banyak dibanding pada wanita. Di China prevalensi hiperurisemia pada pria 21.6% dan hanya 8.6% pada wanita<sup>1</sup>. Studi lain menyebutkan prevalensi hiperurisemia di Cina pada pria 19.4% dan wanita 7.9%; di Thailand pada pria 18.4% dan wanita 7.8%; di Turki pada pria 19% dan wanita 5.8%; di Taiwan pada pria 21.6% dan wanita 9.6%<sup>2</sup>. Di Amerika prevalensi hiperurisemia pada pria 21.2% sedangkan pada wanita sebesar 21.6 %<sup>3,4</sup>.

Dua per tiga ekskresi asam urat melalui ginjal dan sisanya melalui pencernaan. Oleh karena itu, pada penurunan fungsi ginjal akan mengakibatkan hiperurisemia. Di sisi lain, beberapa studi epidemiologi besar dan studi kecil menunjukkan bahwa hiperurisemia berhubungan dengan hipertensi dan CKD. Hubungan antara CKD dengan gout dan hiperurisemia adalah hal yang umum terjadi. Gout adalah manifestasi klinis dari deposisi kristal monosodium urat. Arthritis yang paling sering terjadi pada pria dewasa. Prevalensi gout 0.1-10 % dan diperkirakan 3.9 % di AS. Tidak semua hiperurisemia berkembang menjadi gout<sup>3,5</sup>.

Dilaporkan bahwa 20% orang dewasa dengan gout memiliki CKD stage 3, dibandingkan dengan hanya 5% individu tanpa gout; 15% orang dewasa dengan hiperurisemia memiliki CKD stage 3 dibandingkan dengan 3% orang tanpa hiperurisemia. Prevalensi asam urat dan hiperurisemia berhubungan dengan usia, meningkat ketika fungsi ginjal menurun, 24% orang dewasa dengan eGFR < 60 ml/mnt mengalami gout dibandingkan dengan 2.9% orang dewasa dengan eGFR ≥ 90 ml/mnt<sup>3</sup>. Peningkatan serum asam urat juga berhubungan dengan resistensi insulin, diabetes, CVD, hipertensi dan CKD<sup>5</sup>.

Penatalaksanaan gout dan hiperurisemia pada CKD menjadi bermasalah karena adanya kontraindikasi akibat fungsi ginjalnya menurun serta komorbiditas yang sering terjadi pada CKD. Di antara orang dewasa dengan CKD stadium III, 87.8% memiliki hipertensi, 16.9% memiliki diabetes, 22.9% memiliki penyakit jantung iskemik, dan 3.5% menderita CHF. Komorbiditas ini berdampak pada pengambilan keputusan terapeutik, terutama untuk manajemen obat yang tersedia. Di sisi lain, sering ada kekhawatiran berlebihan yang tidak perlu mengenai obat penurun asam urat pada CKD<sup>3</sup>.

Apakah penatalaksanaan hiperurisemia pada CKD sama dengan pada non CKD atau adakah yang khusus, apakah diperlukan obat penurun asam urat tersendiri, apakah obat penurun asam uratnya perlu penyesuaian dosis.

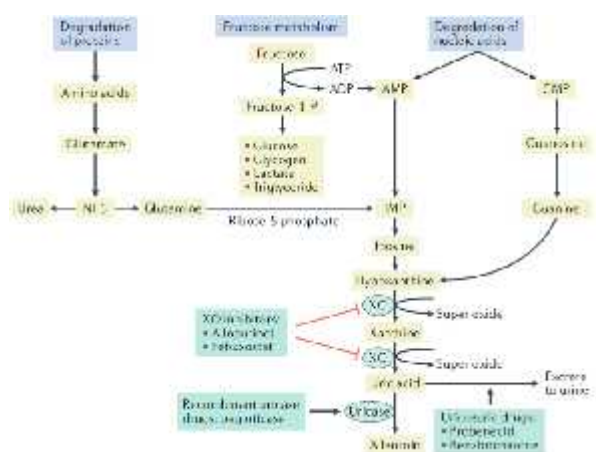
## Asam Urat

Asam urat merupakan metabolit akhir dari hasil nukleotida purin baik endogen maupun dari diet. Asam urat merupakan hasil konversi xanthine dan hipoxanthine yang dikatalisasi oleh xanthine oksidase. Purin yang terdiri atas adenin dan guanin beserta dengan pirimidin, berperan penting dalam replikasi material genetika, transkripsi gen, sintesis protein, dan metabolisme seluler. Purin dipecah dan disintesis di semua jaringan tubuh, tetapi asam urat hanya diproduksi di jaringan yang mengandung enzim xanthine oksidase, terutama usus halus, hati dan otot<sup>6,7</sup>.

Kadar serum asam urat (SUA) ditentukan oleh keseimbangan produksi dan ekskresi. Produksi asam urat tergantung dari diet serta proses internal tubuh berupa biosintesis, degradasi, dan pembentukan cadangan (salvage) asam urat. Ekskresi asam urat 70% lewat ginjal, dengan proses glomerulofiltrasi,

reabsorpsi, sekresi dan reabsorpsi. Secara umum, laki-laki memiliki rerata kadar asam urat lebih tinggi dari pada wanita<sup>6-8</sup>.

Studi Cross-sectional oleh Brown *et al.*, tentang *Predictors of Net Acid Excretion (NAE) in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study* menyimpulkan bahwa NAE berhubungan dengan komposisi tubuh, fungsi ginjal, dan diet, faktor-faktor metabolisme seperti resistensi insulin dan penggunaan obat-obatan. Beberapa obat yang memperbaiki penyakit ginjal diabetik juga mengubah metabolisme energi basal untuk meningkatkan produksi asam pada diabetes mellitus. Metformin, diketahui dapat memperbaiki mortalitas, tetapi juga membawa risiko asidosis laktat. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors juga memperbaiki outcome CKD sambil menginduksi ketosis. Natrium bikarbonat juga dapat meningkatkan produksi asam endogen sebagian untuk melindungi terhadap pengembangan alkalosis metabolik, tetapi efek pada outcome diabetes tidak diketahui<sup>9</sup>.



Gambar 1. Purine nucleotide degradation and fructose metabolism generate UA

Keterangan: UA=uric acid; XO=xanthine oxidase; ATP=adenosine triphosphate; ADP= adenosine diphosphate; AMP=adenosine monophosphate;

GMP= guanosine monophosphate; IMP=inosine monophosphate<sup>10</sup>

### Hiperuricemia

Tidak ada definisi hiperuricemia yang diterima secara universal. Namun, hiperuricemia ini biasanya didefinisikan sebagai konsentrasi asam urat serum yang lebih dari 6.8 mg/dl yang merupakan batas kelarutan urat dalam serum<sup>11,12</sup>. Beberapa definisi lain dari hiperuricemia (i) definisi statistik hiperuricemia apabila asam urat serum > 7.7 mg/dl pada pria dan > 6.6 mg/dl pada wanita; (ii) definisi *physicochemical* hiperuricemia apabila saturation point dari kristal monosodium urat 6 mg/dl; (iii) definisi hiperuricemia dengan risiko peningkatan kardiovaskular bila asam urat serum 8-9 mg/dl; (iv) definisi risiko fungsi ginjal berdasarkan ekspektasi nilai serum asam urat dengan kreatinin (SCr <1.5 mg/dl: SUA >9 mg/dl, SCr 1.5–2 mg/dl: SUA >10 mg/dl, dan SCr >2 mg/dl: SUA >12 mg/dl)<sup>13</sup>.

Hiperuricemia mencerminkan peningkatan kadar asam urat sebagai akibat kelebihan produksi, ekskresi yang kurang atau gabungan keduanya<sup>7,14</sup>.

Kelebihan pembentukan asam urat disebabkan karena peningkatan pemecahan asam nukleat jaringan dengan adanya penyimpanan dalam mieloproliferasi dan limfoproliferasi. Asam urat tidak akan terakumulasi selama pembentukannya seimbang dengan ekskresinya. Dua per tiga asam urat yang diproduksi setiap harinya diekskresikan melalui urine, sisanya dieliminasi melalui saluran pencernaan setelah didegradasi oleh bakteri usus. Peningkatan ekskresi asam urat di atas rata-rata mengarah pada hiperuricemia, dan peningkatan timbunan asam urat. Asam urat dalam plasma hampir seluruhnya difiltrasi pada glomerulus dan 90% direabsorpsi pada tubulus

proksimal. Situs sekresi tubulus asam urat yang pasti tidak dapat ditetapkan namun terjadi pada tubulus distal hingga situs sekretori<sup>15,16</sup>.

### Pengaruh Hiperurisemia Dengan Penyakit Lain

Akibat peningkatan kadar asam urat (hiperurisemia) berpengaruh terhadap peningkatan tekanan darah, sindroma metabolik, diabetes, penyakit ginjal kronis, *acute kidney injury*, penyakit kardiovaskular, *non-alkoholic fatty liver disease*<sup>5</sup>.

#### a. Pengaruh peningkatan asam urat terhadap peningkatan tekanan darah

Peningkatan asam urat (AU) menghambat kerja enzim endothelial nitric oxide synthase (eNOS), sehingga terjadi penurunan nitric oxide (NO)<sup>17</sup>. Penurunan NO akan memengaruhi pengikatan oksigen dalam darah menyebabkan naiknya resistensi perifer. Peningkatan resistensi perifer akan disertai dengan peningkatan tekanan darah<sup>18</sup>.

Peningkatan serum asam urat secara *in vivo* pada tikus mempengaruhi epitel sodium channel (ENaC) pada distal nephron yang berakibat penurunan ekskresi sodium, sehingga sodium dalam darah meningkat berakibat peningkatan tekanan darah<sup>19</sup>.

#### b. Pengaruh peningkatan asam urat terhadap sindroma metabolik

Sindroma metabolik adalah kelompok klinik dan laboratorium yang abnormal yang terdiri dari obesitas, hipertrigliserida, penurunan HDL kolesterol, hipertensi, dan diabetes. Prevalensi sindroma metabolik meningkat secara substansial dengan meningkatnya kadar serum asam urat<sup>20</sup>. Manifestasi yang berbeda sindroma metabolik dianggap sebagai konsekuensi dari kelebihan

lemak deposisi dalam jaringan adiposa. Kelebihan asupan gula disamping makanan yang kaya purin dapat menyebabkan peningkatan kejadian hiperurikemia, obesitas dan DM<sup>5</sup>.

Sebuah meta-analisis dari sebelas studi lebih dari 54,000 peserta menunjukkan bahwa peningkatan serum asam urat (SAU) dikaitkan dengan peningkatan risiko sindroma metabolik dan perlemakan hati (NAFLD)<sup>21</sup>.

#### c. Pengaruh peningkatan asam urat terhadap diabetes

Asam urat menghambat kerja enzim endothelial nitric oxide synthase (eNOS), sehingga terjadi penurunan nitric oxide (NO) yang mendasari resistensi insulin (IR)<sup>17</sup>. Ketika tubuh memproduksi insulin dalam kondisi resistensi insulin, sel-sel resisten terhadap insulin dan tidak dapat menggunakannya secara efektif, yang mengarah kepada gula darah tinggi. Pankreas kemudian meningkatkan produksi insulin, mengakibatkan tingginya kadar insulin dalam darah. Hal ini sering tetap tidak terdeteksi dan dapat berkontribusi terhadap perkembangan diabetes tipe 2 (latent autoimmune diabetes)<sup>22</sup>.

Berdasarkan penelitian, serum asam urat (SUA) terbukti sebagai prediktor kuat untuk adanya peningkatan urine albumin excretion rate (UAER) pada tindak lanjut dari pasien normoalbuminuric diabetes tipe-1 selama 6 tahun. Untuk setiap 1 mg/dl peningkatan SUA, risiko perkembangan albuminuria meningkat 80%<sup>23</sup>.

#### d. Pengaruh peningkatan asam urat terhadap penyakit ginjal kronis

Peningkatan kadar asam urat yang tinggi meningkatkan reactive oxygen species (ROS)<sup>24</sup>. Menyebabkan peningkatan epitel-mesenkim transisi (EMT) dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1)<sup>5</sup>. Selanjutnya resistensi pembuluh darah ginjal akan meningkat dan mengurangi aliran darah ginjal<sup>25</sup> sehingga terjadi penyakit ginjal kronis (CKD).

e. Pengaruh peningkatan asam urat terhadap AKI

Asam urat berpotensi mempengaruhi acute kidney injury (AKI) melalui pembuluh darah, pro-oxidative and inflammatory mechanisms<sup>26</sup>. Di sel endotelial, kadar AU yang tinggi meningkatkan reactive oxygen species (ROS) dan menurunkan aktivitas enzim endothelial nitric oxide synthase (eNOS) dan produksi oksida nitrat (NO). Disfungsi endotelial ditandai dengan penurunan oksida nitrat (NO) dan aktivitas sel, yang pada akhirnya memberikan kontribusi timbulnya CVD<sup>24</sup>.

Lebih dari sebelas ribu subyek diamati selama dua belas tahun, 823 orang dirawat di rumah sakit karena terkena acute kidney injury (AKI). Subyek yang terkena AKI ternyata memiliki kadar SUA lebih dari 5 mg/dl. Setiap peningkatan 1 mg/dl kadar SUA (serum asam urat) maka subyek memiliki risiko terkena AKI 16% lebih tinggi<sup>27</sup>.

f. Pengaruh peningkatan asam urat terhadap peningkatan risiko CVD

Peningkatan asam urat dapat mengganggu sistem kardiovaskular (CVS)<sup>28</sup>. Juga mampu meningkatkan ROS menyebabkan tingginya RAS, meningkatnya konsumsi *adenosine triphosphate* (ATP) dan terjadinya endothelial

injury memberikan kontribusi timbulnya CVD<sup>24</sup>.

Asam urat yang tinggi dapat menyebabkan stres oksidatif, disfungsi endotelial dan aktivasi sistem renin – angiotensin (RAS)<sup>8</sup>. Asam urat telah dibuktikan mampu merangsang peningkatan PDGFR Phosphorylation pada tikus<sup>29</sup>.

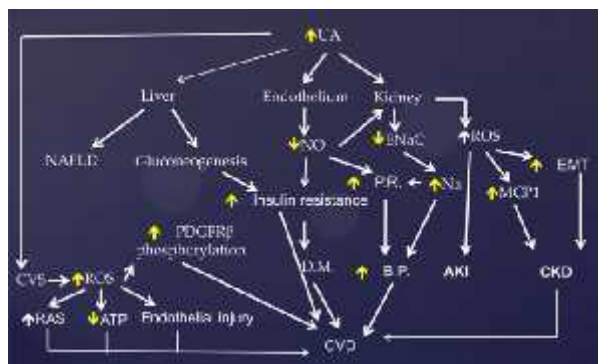
Peningkatan serum asam urat secara *in vivo* pada tikus mempengaruhi ephitelial sodium channel (ENaC) pada distal nephron yang berakibat penurunan ekskresi sodium, sehingga sodium dalam darah meningkat berakibat peningkatan tekanan darah<sup>19</sup>.

Asam urat yang tinggi dapat meningkatkan reactive oxygen species (ROS) dan menurunkan aktivitas enzim endothelial nitric oxide synthase (eNOS) dan produksi oksida nitrat (NO) yang mendasari peningkatan resistensi insulin (IR)<sup>17</sup>. Ketika tubuh memproduksi insulin dalam kondisi resistensi insulin, sel-sel resisten terhadap insulin dan tidak dapat menggunakannya secara efektif, yang mengarah kepada gula darah tinggi. Pankreas kemudian meningkatkan produksi insulin, mengakibatkan tingginya kadar insulin dalam darah. Hal ini sering tetap tidak terdeteksi dan dapat berkontribusi terhadap perkembangan diabetes tipe 2 (latent autoimmune diabetes)<sup>22</sup>. Selanjutnya akan berkembang menjadi penyakit kardiovaskular (CVD).

Peningkatan kadar serum asam urat bahkan dalam kisaran normal merupakan faktor risiko gangguan aliran arteri brachialis, meningkatnya ketebalan intima karotis, dan meningkatnya kekakuan aorta pada subyek

sehat<sup>30</sup>. Di sel endotelial, kadar UA yang tinggi meningkatkan reactive oxygen species (ROS) dan menurunkan aktivitas enzim endothelial nitric oxide synthase (eNOS) dan produksi oksida nitrat (NO). Disfungsi endotelial ditandai dengan penurunan oksida nitrat (NO) dan aktivitas sel, yang pada akhirnya memberikan kontribusi timbulnya CVD<sup>24</sup>.

Studi tentang hiperurisemia asimtomatik dan kematian kardiovaskular pada pasien CKD dialisis menunjukkan bahwa hubungan antara SUA dan mortalitas kardiovaskular pada pasien CKD yang menjalani HD jangka lama bahwa hiperurisemia dan usia berhubungan langsung dengan mortalitas kardiovaskular<sup>31</sup>.



Gambar 2. Hubungan Asam Urat dg Penyakit Lain<sup>5</sup>

### Hubungan Asam Urat Dengan CKD

Mempelajari peran asam urat dalam penyakit ginjal kronis (CKD) sangat sulit karena asam urat diekskresikan terutama oleh ginjal, dan karenanya penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) adalah pasti disertai dengan kenaikan urat serum tingkat asam. Maka studi pada hewan percobaan (tikus) dimana serum asam urat dimodifikasi sangat penting untuk

dilakukan guna memahami peran asam urat sebagai penyebab perkembangan penyakit ginjal<sup>8</sup>.

Melalui percobaan, ditemukan bahwa meningkatkan kadar asam urat bisa menginduksi oksidatif stres dan disfungsi endotelial, yang mengakibatkan terjadinya hipertensi sistemik dan glomerular berkaitan dengan resistensi pembuluh darah ginjal meningkat dan mengurangi aliran darah ginjal<sup>25</sup>. Salah satu temuan yang lebih mencolok adalah asam urat selain menjadi antioksidan kuat di lingkungan luar sel, adalah pro-oksidan di dalam sel karena ia dapat menginduksi stimulasi oksidase NADPH dengan induksi disfungsi mitokondria<sup>32</sup>.

Peningkatan serum asam urat (hiperurisemia) nyata terlihat pada CKD stage 3-4 seperti dilaporkan oleh Wu di China<sup>33</sup>.

Hubungan antara asam urat dan penyakit ginjal kronik sudah lama diakui. Penurunan fungsi ginjal berkaitan dengan asam urat<sup>5,34</sup>.

Peningkatan asam urat dianggap sebagai faktor risiko penyakit ginjal non diabetika<sup>35</sup>. Berdasarkan data epidemiologi, hiperurisemia disebut sebagai faktor risiko penting bagi hipertensi dan penyakit kardiovaskular lainnya<sup>36-38</sup>.

SUA yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan prevalensi CKD pada pasien dengan hipertensi. SUA harus dipantau pada pasien hipertensi untuk pencegahan CKD<sup>39</sup>.

### Pengobatan Hiperurisemia Dan Gout

Pengobatan asam urat tinggi dapat dilakukan secara non farmakologi maupun farmakologi. Pengobatan non farmakologi yang biasa dilakukan adalah dengan mengurangi makanan yang mengandung purin tinggi, alkohol serta menghindari obesitas<sup>16</sup>.

Makanan yang mengandung purin tinggi udang, cumi, kepiting, remis, ikan sarden, makarel, hati, usus, ampela, limpa, babat, jantung dan paru, abon, dendeng, makanan kalengan, tape dan brem<sup>40</sup>.

Pengobatan farmakologi pada gout yang dilakukan biasanya ditambah dengan AINS untuk mengurangi gejala nyeri terutama pada artritis. Obat AINS yang digunakan biasanya indometasin selain itu dapat digunakan naproxen, fenoprofen, ibuprofen, dan piroksikam. Untuk pasien yang kontraindikasi dengan obat AINS dapat diberikan colchicine. Pemberian secara oral menyebabkan gangguan pada saluran pencernaan, oleh sebab itu penggunaannya lebih baik secara intravena. Apabila kedua jenis obat tersebut tidak memberikan respon yang baik, terapi dilanjutkan menggunakan kortikosteroid seperti prednison, triamsinolon, serta dapat digunakan hormon adenokortikotropik<sup>15,16</sup>.

Obat-obatan urikosurik seperti probenesid dan sulfinpirazon dapat meningkatkan klirens asam urat dengan menghambat reabsorpsi asam urat di tubulus. Terapi ini harus menggunakan dosis yang bertahap untuk menghindari adanya pembentukan batu urat. Dapat pula disertai dengan pengaturan pengeluaran urine dan penggunaan zat pengalkalis seperti natrium bikarbonat untuk mencegah pembentukan batu urat. Perlu diwaspadai adanya efek samping iritasi saluran pencernaan, kemerahan, dan reaksi hipersensitivitas<sup>15,16</sup>.

Golongan obat lainnya ialah obat yang menghambat aktivitas xanthine oksidase (Xanthine oxidase inhibitor / XO). Obat yang termasuk golongan ini adalah allopurinol dan metabolitnya oksipurinol, menghambat enzim untuk mengonversi hipoxantin menjadi xanthine dan xanthine menjadi asam urat. Allopurinol juga menurunkan konsentrasi *Phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) synthetase*.

Metabolit allopurinol bekerja lambat sehingga pemberiannya sekali dalam sehari. Merupakan obat pilihan bagi orang yang memiliki sejarah adanya batu urat atau adanya gangguan fungsi renal, kelainan mieloproliferatif dan limfoproliferatif. Efek samping yang perlu diwaspadai adalah kemerahan pada kulit, leukopenia, toksis saluran cerna, dan peningkatan serangan artritis. Gejala hipersensitivitasnya menyebabkan demam, eosinofilia, dermatitis, vaskulitis, dan disfungsi hati serta ginjal<sup>15,16</sup>.

Obat lain sebagai penurun asam urat non purin adalah febuxostat. Febuxostat merupakan xanthine oxidase inhibitor yang memiliki efek menurunkan asam urat lebih kuat dari allopurinol. Febuxostat memiliki efek antioksidan yang kuat karena febuxostat tidak harus dikonversi ke oxypurinol, proses yang bisa menghasilkan oksigen reaktif<sup>41</sup>. Dengan dosis kecil (10 mg/hari) febuxostat telah terbukti efektif dan aman pada pasien dengan gangguan ginjal ringan sampai sedang. Dosis febuxostat pada hiperurisemia dengan atau tanpa gout adalah 40-120 mg/hari lebih efektif dibanding penggunaan allopurinol dengan dosis 100-300 mg/hari<sup>42,43</sup>. Sementara di Amerika Serikat, Uni Eropa dan Jepang merekomendasikan febuxostat hanya untuk pengobatan hiperurisemia<sup>44</sup>.

### Manajemen Hiperurisemia Pada CKD

Hiperurisemia asimtomatik apabila ada peningkatan serum urat tanpa gejala dan tanpa gout. Hiperurisemia asimtomatik seringkali dihubungkan dengan beberapa gangguan seperti hipertensi, CKD, penyakit kardiovaskular, dan resistensi insulin. Untuk mencegah gout, penyakit kardiovaskular (CVD) dan gangguan ginjal di Jepang guideline hiperurisemia dan gout merekomendasikan pemberian obat penurun urat bila SUA > 8 mg/dl. Keadaan ini tidak



direkomendasikan untuk US dan Eropa karena pengobatan hiperurisemia asimtomatik dihubungkan dengan risiko efek samping<sup>12</sup>.

Kontroversi manajemen hiperurisemia asimtomatik yang disertai CKD, para ahli ginjal di Jepang memberikan obat farmakologi untuk stage 3-5 untuk mencegah progresivitas CKD atau kardiovaskular. Demikian juga di Korea para ahli ginjal memberikan obat pada hiperurisemia asimtomatik yang disertai CKD. Ahli ginjal di Jepang dan Korea memberikan obat penurun urat pada hiperurisemia asimtomatik yang disertai CKD bila SUA > 8 mg/dl<sup>12</sup>.

Survei di Korea pada sebagian besar dokter mengobati hiperurisemia asimtomatik pada pasien CKD untuk mencegah perkembangan CKD dan komplikasi serebrokardiovaskular. Sebanyak 80.4% melaporkan mengobati hiperurisemia asimtomatik pada pasien CKD terutama dengan menggunakan febuxostat dan allopurinol<sup>45</sup>.

### Pengobatan non farmakologi

Pengobatan non farmakologi dapat direkomendasikan untuk semua pasien hiperurisemia dengan penurunan berat badan, menghindari kelebihan asupan makanan kaya purin, hindari minuman beralkohol dan kaya fruktosa. Larangan total (patang) asupan purin tidak dianjurkan karena beban berat bagi pasien. Perubahan gaya hidup harus dipertimbangkan sebagai tambahan dan tidak boleh menggantikan pengobatan farmakologi<sup>3</sup>. Olahraga, penurunan berat badan, mengurangi konsumsi makanan kaya purin, atau menghindari konsumsi kaya fruktosa direkomendasikan<sup>13</sup>.

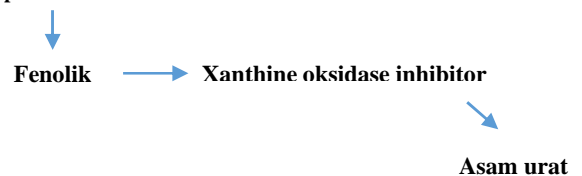
Pemberian sukrosa 1.5 g/kgBB pada orang sehat akan meningkatkan kadar SUA sebesar 11%. Konsumsi susu sapi dapat menurunkan SUA 10%,

sedangkan susu kedelai justru meningkatkan SUA 10%. Konsumsi 10-12 buah cherry selama 2 hari menurunkan serangan gout sebanyak 35% dan menurunkan SUA sebanyak 15%<sup>46</sup>.

### Sirsak Sebagai Penurunan Asam Urat

Sirsak mengandung senyawa yang dapat menghambat aktivitas kerja xanthine oxidase dalam memproduksi asam urat. Sirsak mengandung senyawa fenolik yang setara dengan  $72.15 \pm 0.70$  dari Allopurinol ( $p < 0.05$ ) yang telah diketahui luas mampu menurunkan serum asam urat. Ekstrak tanaman sirsak itu dapat digunakan untuk pengobatan gout dan menggantikan allopurinol<sup>47</sup>. Jadi sirsak sebagai penurun asam urat non purin karena mengandung senyawa fenolik. Sirsak mengandung senyawa fenolik yang berperan sebagai Xanthine oxidase (XO) inhibitor.

Suplemen sirsak



Gambar 3. Skema penurunan asam urat dengan pemberian suplemen sirsak

Penelitian secara ilmiah dan mendalam (RCT) tentang sirsak sebagai penurun asam urat telah dilakukan oleh Alatas (2019) yang membuktikan bahwa konsumsi jus buah sirsak mampu menurunkan kadar asam urat secara signifikan dibanding tanpa sirsak<sup>48</sup>.



Tabel 1. Beberapa Uji Klinis Sirsak Sebagai Penurun Asam Urat<sup>49</sup>

	Alatas, 2018	Maryati, 2015	Kusuma wati, 2016	Wahjuni, 2012	Sja'bani, 2014
<b>Materi al</b>	Jus buah sirsak	Jus buah sirsak	Jus buah sirsak	Ekstrak daun sirsak	Jus buah sirsak
<b>Subye k</b>	Manusia, asam urat normal tinggi	Manusia, hiperurise mia	Manusia, hiperurise mia	Tikus, hiperurise mia	Manusia, hiperurise mia, CKD
<b>Pembe rian</b>	Oral	Oral	Oral	Parenteral	Oral
<b>Dosis</b>	2 x 100 g/hari	-	-	100 mg/kgBB 200 mg/kgBB 400 mg/kgBB	2 x 100 g/hari
<b>Metod e</b>	Penelitian kohort selama 3 bulan, RCT	-	Penelitian simple random sample, selama 7 hari	-	Potong lintang, selama 8 minggu
<b>Evalua si</b>	Tiap 2 minggu (3 bln)	Pre dan post test	Pre dan post dalam 7 hari	Pre dan post test	Pre dan post
<b>Hasil</b>	AUNT menjadi AUN > daripada non sirsak.	Rerata penuruna n kadar asam urat 1.2 mg/dl.	Rerata penurunan kadar asam urat 2.4 mg/dl.	Menurunk an serum asam urat	Menurunk an ureum, kreatinin dan asam urat

Keterangan = AUNT: asam urat normal tinggi, AUN: asam urat normal, CKD: chronic kidney disease, RCT: randomized controlled trials

Pada penelitian pendahuluan yang dirancang secara potong lintang di Yogyakarta, konsumsi jus buah sirsak 2 kali 100 gram/hari selama 8 minggu pada penderita CKD dan hiperurisemia diamati pre dan post dapat menurunkan kadar asam urat yang diikuti dengan penurunan ureum dan kreatinin secara bermakna<sup>50</sup>.

Konsumsi buah sirsak tidak meningkatkan kadar kalium darah pada penelitan secara RCT dan

kohort selama 3 bulan<sup>51</sup>. Buah sirsak bermanfaat menurunkan kadar ureum, kreatinin dan asam urat pada penderita CKD<sup>50</sup>. Studi RCT yang dilakukan oleh Sja'bani dan Haidar tentang pemberian suplemen buah sirsak menyimpulkan bahwa suplemen buah sirsak tidak mempengaruhi fungsi ginjal dan kadar kalium serum tetapi dapat menurunkan tekanan darah dan kadar asam urat<sup>52</sup>. Sehingga pasien CKD yang pada umumnya disertai dengan hiperurisemia baik simptomatik maupun asimtomatik, konsumsi buah sirsak tidak perlu khawatir terjadi hiperkalemia.

### Pengobatan farmakologi

Pengobatan farmakologi untuk menurunkan SUA termasuk agen urikosurik untuk mengobati penyebab paling umum dari hiperurisemia. Mulailah dengan dosis kecil dan dititrasi sampai target tercapai. Periksa SUA secara reguler. Target SUA < 6 mg/dl. Pada beberapa pasien < 5 mg/dl<sup>3</sup>.

Obat penurun asam urat seperti allopurinol atau febuxostat mungkin dapat sebagai *renoprotective agent*. Penelitian mengenai keamanan dan efikasi secara RCT pada pengobatan hiperurisemia dengan CKD masih sedikit<sup>13</sup>.

Bermacam-macam obat penurun asam urat dapat dikelompokkan sebagai *xanthine oxidase inhibitor* (allopurinol, febuxostat), *uricosuric agents* (benzbromarone, lesinurad, probenecid, sulfapyrazone), *recombinant uricase* (pegloticase) (lihat Tabel 2 dan 3), tetapi yang sering dipakai pada CKD adalah allopurinol dan febuxostat. Xanthine oxidase inhibitor (XOI) dianggap sebagai terapi lini pertama pengobatan hiperurisemia pada CKD<sup>3</sup>.

## Allopurinol

Allopurinol adalah obat yang menghambat aktivitas xanthine oksidase. Obat yang termasuk golongan ini adalah allopurinol dan metabolitnya oxypurinol, menghambat enzim untuk mengonversi hipoxantin menjadi xanthine dan xanthine menjadi asam urat. Oxypurinol diekskresi oleh ginjal sehingga pemberian allopurinol perlu penyesuaian dosis pada CKD. Allopurinol juga menurunkan konsentrasi phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) synthetase. Metabolit allopurinol bekerja lambat sehingga pemberiannya sekali dalam sehari. Merupakan obat pilihan bagi orang yang memiliki sejarah adanya batu urat atau adanya gangguan fungsi renal, kelainan mieloproliferatif dan limfoproliferatif<sup>13,15,16</sup>.

Efek samping yang perlu diwaspadai adalah kemerahan pada kulit, leukopenia, toksis saluran cerna, dan peningkatan serangan artritis. Gejala hipersensitivitasnya menyebabkan demam, eusinofilia, dermatitis, vaskulitis, dan disfungsi hati serta ginjal<sup>15,16</sup>. Untuk meminimalkan efek samping allopurinol dianjurkan pemberian dari dosis kecil 50-100 mg/hari pada pasien dengan eGFR < 30 ml/mnt dosis dapat dinaikkan sampai 200-300 mg/hari setiap 2-5 minggu sampai SUA < 6 mg/dl. Dosis > 300 mg/hari apabila pasien diberitahu dan monitor kemungkinan toksik (pruritus, rash, peningkatan transaminase)<sup>13</sup>.

## Febuxostat

Obat lain sebagai penurun asam urat non purin adalah febuxostat. Febuxostat merupakan xanthine oksidase inhibitor yang memiliki efek menurunkan asam urat lebih kuat dari allopurinol. Febuxostat memiliki efek antioksidan yang kuat karena febuxostat tidak harus dikonversi ke oxypurinol, proses yang bisa menghasilkan oksigen reaktif<sup>13,41</sup>.

Dengan dosis kecil (10 mg/hari) febuxostat telah terbukti efektif dan aman pada pasien dengan gangguan ginjal ringan sampai sedang. Dosis febuxostat pada hiperurisemia dengan atau tanpa gout adalah 40-120 mg/hari lebih efektif dibanding penggunaan allopurinol dengan dosis 100-300 mg/hari<sup>42,43</sup>.

Oleh karena febuxostat diekskresi melalui hati dan ginjal maka tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal ringan sampai sedang dan memiliki efek renoprotektif<sup>13,53</sup>. Walaupun demikian, di Amerika Serikat, Uni Eropa dan Jepang merekomendasikan febuxostat hanya untuk pengobatan hiperurisemia<sup>44</sup>.

Tabel 2. Obat penurun asam urat untuk CKD Stage 3-5<sup>3</sup>

Obat	Dosis	CKD Stage 3-5
Allopurinol*	50-100 mg/hari (max 800-900 mg/hari)	CrCl 30 ml/mnt : 100 mg/hari. CrCl < 30 ml/mnt : 50 mg/hari.
Febuxostat*	40 mg/hari (max 80-120 mg/hari)	CrCl < 30 ml/mnt : data kurang.
Benzbromarone**	25-50 mg/hari (max 200 mg/hari)	CrCl < 20 ml/mnt : kontraindikasi.
Lesinurad**	200 mg/hari + XO1 (max 200 mg/hari)	CrCl < 45 ml/mnt : kontraindikasi.
Probenecid**	250 mg 2x/hari (max 2000 mg/hari)	CrCl 30 ml/mnt : tidak efektif.
Sulfinpyrazone**	50 mg 2x/hari (max 800 mg/hari)	CrCl 30 ml/mnt : tidak efektif.
Pegloticase**	8 mg IV /2 minggu (max 8 mg IV /2 minggu)	Tidak perlu penyesuaian dosis.

Keterangan : \*,\*\* = dosis dapat ditingkatkan tiap 2-5 minggu hingga target tercapai, \* = XO1 / xanthine oksidase inhibitor, \*\* = uricosuric agents, \*\*\* = recombinant uricase, HD = hemodialysis, IV =

intravenous, PD = peritoneal dialysis, RRT = renal replacement therapy.

Obat penurun asam urat untuk CKD stage 3-5 ada banyak macamnya tetapi yang sering dipakai adalah allupurinol dan febuxostat. Obat golongan uricosuric (benzbromarone, lesinurad, probenecid, sulfinpyrazone) merupakan kontraindikasi dan tidak efektif diberikan pada hiperurisemia dengan CKD. Sedangkan golongan recombinant uricase (pegloticase) tidak perlu penyesuaian dosis tetapi pemberiannya secara intravena tetapi obat ini belum di Indonesia dan belum banyak dipakai di luar negeri.

Allopurinol diberikan dosis kecil 50 mg/hari bila CrCl < 30 ml/mnt dan dosis 100 mg/hari bila CrCl 30 ml/mnt. Walaupun demikian dosis allopurinol dapat ditingkatkan maksimal 800-900 mg/hari dengan peningkatan bertahap. Febuxostat diberikan dosis 40 mg/hari bila CrCl < 30 ml/mnt (tetapi data kurang). Dosis febuxostat dapat ditingkatkan maksimal 80-120 mg/hari.

Tabel 3. Obat penurun asam urat untuk CKD dialisis<sup>3</sup>

Obat	Dosis	CKD dialisis
Allopurinol*	50-100 mg/hari (max 800-900 mg/hari)	Intermittent HD : diberikan post dialisis, 100 mg alternate days. HD harian : dosis + 50%, post dialisis. PD harian : 50 mg/hari. RRT : dosis + 50 mg / 2-5 minggu.
Febuxostat*	40 mg/hari (max 80-120 mg/hari)	Dosis hingga 80 mg/hari. Belum disetujui FDA, kurang studi trial.
Benzbromarone**	25-50 mg/hari (max 200 mg/hari)	Kontraindikasi.
Lesinurad**	200 mg/hari dikombinasi XOI (max 200 mg/hari)	Kontraindikasi.

Probenecid**	250 mg 2x/hari (max 2000 mg/hari)	Kontraindikasi.
Sulfinpyrazone**	50 mg 2x/hari (max 800 mg/hari)	Kontraindikasi.
Pegloticase***	8 mg IV /2 minggu (max 8 mg IV /2 minggu)	Tidak perlu penyesuaian dosis.

Keterangan : \*,\*\* = dosis dapat ditingkatkan tiap 2-5 minggu hingga target tercapai, \*= XOI / xanthine oxidase inhibitor, \*\* = uricosuric agents, \*\*\* = recombinant uricase, HD = hemodialysis, IV= intravenous, PD = peritoneal dialysis, RRT = renal replacement therapy.

Obat penurun asam urat untuk CKD dialisis ada banyak macamnya tetapi yang sering dipakai adalah allupurinol dan febuxostat. Obat golongan uricosuric (benzbromarone, lesinurad, probenecid, sulfinpyrazone) merupakan kontraindikasi. Sedangkan golongan recombinant uricase (pegloticase) tidak perlu penyesuaian dosis tetapi pemberiannya secara intravena tetapi obat ini belum di Indonesia dan belum banyak dipakai di luar negeri.

Allopurinol dosis 50-100 mg/hari diberikan post dialisis. Dosis dapat ditingkatkan dengan ditambah 50% post dialisis. Pada PD diberikan dosis 50 mg/hari. Pada transplantasi ginjal dosis dapat ditambah 50 mg setiap 2-5 minggu. Dosis febuxostat pada dialisis diberikan hingga 80 mg/hari tetapi belum disetujui FDA karena kurang studi trial.

### Uricosuric Agents (Probenecid)

Agen-agen urikosurik (benzbromarone, lesinurad, probenecid, sulfipyrazone) bekerja melalui protein transporter yang terlibat dalam reabsorpsi dan / atau sekresi urat ginjal, seperti transporter UA 1 (URAT1), transporter glukosa 9 (GLUT9), transporter anion organik 1 (OAT1), OAT3, OAT4 dan OAT10. Urikosurik kurang digunakan terutama di AS. Pemberian probenecid dua kali sehari dan sampai saat ini merupakan satu-satunya agen urikosurik yang tersedia di AS. Di Indonesia pernah ada obat probenecid. Pasien dengan agen urikosurik harus memastikan asupan cairan yang cukup karena risiko nefrolitiasis. Karena urikosurik kalah kemanjuran ketika fungsi ginjal menurun, probenesid tidak direkomendasikan untuk mereka yang memiliki CrCl <30 ml/mnt, dan lesinurad tidak direkomendasikan untuk mereka dengan CrCl <45 ml/mnt<sup>3</sup>.

### Recombinant Uricase

Recombinant uricase (pegloticase) mengubah asam urat menjadi allantoin. Pemberian dilakukan secara intravenous dengan dosis 8 mg tiap 2 minggu<sup>3</sup>.

### Manajemen Gout Flare

Gout flare adalah manifestasi klinis pertama pada gout yang merupakan episode artritis yang sangat menyakitkan. Pilihan pengobatan untuk flare gout di AS adalah colchicine, NSAID, glukokortikoid (oral, intraartikular, intramuskular, intravena), dan subkutan atau intramuskuler hormon adrenokortikotropik (ACTH).

Tabel 4. Pengobatan Gout Flare Pada Ginjal Normal dan Gangguan Ginjal<sup>3</sup>

	Normal kidney function	CKD stage	CKD stage 3-5
Colchicine	1.2 mg at first dose of flare, followed by 0.6 mg 12 hr later, then 0.6 mg every 12 hr, followed by 0.6 mg until flare resolves	Initial dose needed to relieve flares, but no additional dose for prophylaxis. CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: design 0.6 mg at first dose, repeat 0.6 mg if needed. At least 12 hr between subsequent doses. If needed, additional doses should not be repeated more frequently than every 12 hr. CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: design 0.6 mg at first dose, repeat 0.6 mg if needed. At least 12 hr between subsequent doses. If needed, additional doses should not be repeated more frequently than every 12 hr.	0.6 mg at first dose, then 0.6 mg every 12 hr until flare resolves. If needed, additional doses should not be repeated more frequently than every 12 hr.
NSAID	Any NSAID in flare is preferred	CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary. CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary.	CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary. CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary.
Glucocorticoids	0.5 mg/kg, followed by a tapering schedule, depending on clinical response at 20 mg/day, then reduced by 5 mg every 2 days	Design adjustment for CKD not required	Design adjustment for CKD not required
ACTH	125 or 250 mg intramuscular or intravenous daily for 3-5 days, then reduced to 125 mg every 2 days for 3-5 days, then reduced to 125 mg every 3-5 days	Design adjustment for CKD not required	Design adjustment for CKD not required
Subcutaneous or intramuscular	CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary. CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary.	CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary. CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary.	CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary. CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min: avoid or use with caution if necessary.

### Colchicine Pada Gout

Colchicine paling efektif untuk mengelola flare ketika dimulai di dalam 36 jam pertama berdasarkan mekanisme kerjanya, farmakokinetik dan data klinis. Pada fungsi ginjal normal, terapi awal flare diberikan 1.2 mg colchicine, kemudian 0.6 mg satu jam sesudahnya, selanjutnya diberikan dosis profilaksis 0.6 mg/12 jam. Setelah terapi awal, colchicine harus dilanjutkan sekali atau dua kali sehari sampai resolusi flare, atau obat gout flare lainnya harus digunakan<sup>3</sup>.

Pada CKD stage 3-5 colchicine tidak direkomendasikan pada pasien yang telah mendapat profilaksis sebelumnya. Pada CrCl ≥ 30 ml/mnt tidak perlu penyesuaian dosis, tetapi pada CrCl <30 ml/mnt pengobatan tidak boleh diulang sedikitnya dalam 2 minggu. Untuk pasien yang menjalani hemodialisis hanya diberikan dosis tunggal 0.6 mg dan juga tidak diulang sedikitnya dalam 2 minggu. Yang penting, jika colchicine sudah digunakan untuk profilaksis, tidak boleh digunakan untuk mengobati Gout Flare pada pasien CKD<sup>3</sup>.

### Obat antiinflamasi nonsteroid (NSID) Pada Gout

Tidak ada data yang menyarankan bahwa satu OAINS lebih efektif daripada yang lain. NSAID umumnya dihindari pada individu dengan CKD, khususnya pada pre-dialisis (CKD stage 3-5). Sering

menggunakan NSAID untuk pengobatan gout dapat berkontribusi terhadap penyakit ginjal. Risiko kardiovaskular dan risiko perdarahan gastrointestinal perlu dipertimbangkan ketika NSAID digunakan, seperti untuk populasi non-dialisis. Pada CKD dialisis pemberian obat NSID pada gout bisa dipertimbangkan<sup>3</sup>.

### Glukokortikoid Pada Gout

Saat mempertimbangkan keamanan ginjal, glukokortikoid mungkin yang paling aman untuk pasien dengan CKD, tetap sangat efektif terlepas dari durasi flare. Mulai dengan 0.5 mg / kg berat badan per hari selama beberapa hari pertama, diikuti oleh tapering progresif. Injeksi glukokortikoid intraartikular lebih disukai ketika hanya satu atau dua sendi yang terpengaruh. Perhatikan bahwa pasien CKD sering disertai dengan diabetes, hipertensi, CHF, dan edema<sup>3</sup>.

### Hormon Adrenokortikotropik Pada Gout

ACTH parenteral (subkutan atau intramuskuler) dianggap sebagai alternatif yang tepat untuk mengobati flare gout pada pasien yang memiliki batasan obat oral, tanpa rekomendasi penyesuaian dosis dalam CKD, meskipun bukti penggunaannya kurang mendukung dan data uji klinis yang terbatas<sup>3</sup>.

### Beberapa Studi Allopurinol Dan Febuxostat Pada CKD

Studi RCT mengenai pengobatan allopurinol pada CKD masih sangat sedikit. Studi sistematis review yang melibatkan 8 RCT (n = 476) mengevaluasi manfaat dan risiko pemberian allopurinol dibandingkan dengan plasebo. Menurut studi ini, Ada 5 studi RCT (n = 346) yang menyebutkan allopurinol dapat menurunkan rerata SUA 2.5 mg/dl. Tidak ada perbedaan signifikan dalam perubahan eGFR dari awal antara allopurinol dan kelompok kontrol. Sedangkan 3 studi RCT lainnya (n = 130) melaporkan allopurinol

menurunkan rerata SUA 0.4 mg/dl. Tekanan darah dan proteinuria tidak ikut dianalisis<sup>13,54</sup>.

Studi meta-analisis lain melibatkan 19 RCT sebanyak 992 pasien dengan CKD stage 3-5, allopurinol secara signifikan mengurangi kadar SUA, tekanan darah, dan peningkatan eGFR yang kecil tetapi berpotensi penting secara klinis dan secara statistik signifikan dengan perbedaan rerata 3.2 ml/mnt/1.73 m<sup>2</sup><sub>13,55</sub>.

Studi oleh Chung et al tahun 2019 tentang hubungan antara pemberian *urate lowering drugs* (ULD) dengan progresi dan recovery CKD menyimpulkan bahwa progresivitas CKD lebih jarang pada pasien yang diberikan febuxostat dibandingkan allopurinol. Sehingga febuxostat lebih baik daripada allopurinol dalam progresivitas CKD<sup>56</sup>.

Dalam *open-label clinical trial*, 113 subjek dengan gout dan baseline SUA 9.7 ± 1.3 mg/dl menerima febuxostat selama 5 tahun. Dosis febuxostat 80 mg/hari; pada minggu 4 dan 24, dosis dinaikkan 40-120 mg/hari untuk menurunkan SUA antara 3 mg/dl sampai < 6 mg/dl. Subyek dengan penurunan SUA terbanyak mengalami perbaikan fungsi ginjal atau stabilisasi fungsi ginjal. Untuk setiap 1 mg/dl penurunan SUA, diproyeksikan peningkatan eGFR 1 ml/mnt<sup>13,57</sup>.

Pada *Febuxostat/Allopurinol Comparative Extension Long-term Study*, 1,086 subjek dengan rerata SUA 9.8 mg/dl diobati dengan febuxostat 80 atau 120 mg/hari, atau allopurinol 300 mg/hari. Penggunaan febuxostat terbukti mempertahankan fungsi ginjal. Pengurangan lebih lanjut yang terus menerus dalam tingkat SUA dilaporkan terjadi minimal penurunan fungsi ginjal. Untuk setiap 1 mg/dl penurunan SUA, dapat mempertahankan eGFR sebesar 1.2 ml/mnt/1.73 m<sup>2</sup><sub>13,58</sub>.

Dalam penelitian lainnya, febuxostat, 40 mg, sekali sehari selama 6 bulan, dibandingkan dengan plasebo pada subjek CKD stage 3 dan 4, dengan

hiperurisemia asimtomatik. Pada kelompok febuxostat menunjukkan penurunan kadar serum asam urat dan peningkatan yang tidak signifikan rerata eGFR dari  $31.5 \pm 13$  menjadi  $33.7 \pm 16.6$  ml/mnt/ $1.73 \text{ m}^2$  selama 6 bulan. Kelompok plasebo, rerata eGFR menurun dari baseline  $32.6 \pm 11.6$  menjadi  $28.2 \pm 11.5$  ml/mnt/ $1.73 \text{ m}^2$  ( $p = 0.003$ )<sup>59</sup>.

Satu studi tentang efek febuxostat, allopurinol dan placebo pada subyek dengan hiperurisemia dan gout disimpulkan bahwa febuxostat lebih efektif dalam menurunkan SUA sampai  $< 6$  mg/dl dibandingkan dengan allopurinol (300 atau 100 mg) atau placebo pada subyek dengan hiperurisemia dan gout termasuk didalamnya subyek dengan gangguan fungsi ginjal ringan sampai sedang<sup>60</sup>.

Studi CONFIRM tentang efektifitas dan keamanan obat penurun asam urat febuxostat pada pengobatan hiperurisemia dan gout menyimpulkan bahwa febuxostat 80 mg lebih efektif daripada febuxostat 40 mg dan allopurinol 300/200 mg. Pada subyek dengan gangguan fungsi ginjal ringan (eGFR 60-89 ml/mnt) – sedang (eGFR 30-59 ml/mnt) febuxostat lebih efektif daripada allopurinol dan keduanya sama-sama aman<sup>61</sup>.

Studi retrospektif pada 178 pasien CKD (G1-2 = 13, G3 = 62, G4-5 = 103) dengan hiperurisemia (SUA  $< 6$  mg/dl = 78 pasien, SUA  $\geq 6$  mg/dl = 100 pasien) yang mendapat terapi febuxostat dengan dosis 10-20 mg/hari selama 6 bulan. Hasilnya febuxostat efektif dalam mengontrol kadar SUA pada CKD dan aman. Pada kelompok SUA  $< 6$  antihiperuremik febuxostat berefek sebagai renoprotektif. Efek ini terutama pada pasien yang tanpa faktor risiko vaskular, seperti penuaan, hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes mellitus<sup>62</sup>.

Studi pada tikus menunjukkan bahwa febuxostat mampu menekan perkembangan penyakit ginjal IgA nefropati melalui antiinflamasi dan antifibrotik. Hal ini menunjukkan bahwa febuxostat berefek sebagai

renoprotektif. Diperlukan studi lebih lanjut apakah efek menguntungkan pada tikus ini juga akan terjadi pada IgA manusia<sup>63</sup>.

Studi meta-analisis mengenai efek febuxostat pada pasien CKD menunjukkan bahwa selain efek penurun urat, febuxostat memiliki efek reno-protektif pada pasien CKD. Studi ini telah memberi wawasan yang lebih besar tentang hubungan hiperurisemia dan progresivitas CKD, dan kemungkinan dapat menjadi guideline pengobatan hiperurisemia pada CKD. Febuxostat selain sebagai penurunnya urat, dapat digunakan dalam memperlambat progresivitas pasien dengan CKD<sup>64</sup>.

Studi retrospective observational dilakukan oleh Tsuji *et al.*, 2018 untuk mengetahui efek penggunaan febuxostat dalam jangka lama (2 tahun) pada pasien CKD. Disimpulkan bahwa febuxostat dapat ditoleransi pada pasien CKD stage 3 dan 4 dengan hiperurisemia, tetapi perlu mewaspadai terhadap serangan gout. Penurunan asam urat serum karena pemberian febuxostat mungkin memperlambat perkembangan CKD dan memperbaiki tekanan darah<sup>65</sup>.

Studi tentang obat penurun urat pada hiperurisemia asimtomatik dengan CKD stage 3-4 menunjukkan bahwa tingkat penurunan GFR pada kelompok yang mendapat obat dan kelompok tanpa obat tidak ada perbedaan bermakna ( $p = 0.13$ ). Kemanjuran obat penurun urat dalam menunda perkembangan CKD masih kontroversial. Oleh karena itu RCT lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi kemanjurannya dalam perbaikan penurunan fungsi ginjal pada pasien CKD stadium 3-4. Mengingat efek samping obat penurun urat pada pasien dengan CKD, harus diyakinkan apakah obat ini sangat bermanfaat. Masih diperlukan studi prospektif skala besar untuk mengkonfirmasi hal tersebut<sup>66</sup>.

Obat penurun asam urat pada CKD dari beberapa penelitian di atas belum ada yang adekuat, masih diperlukan penelitian secara RCT dengan skala



besar yang diharapkan ada pengobatan efektif untuk mencegah atau menghambat perkembangan CKD. Berikut ini beberapa penelitian yang sedang dan akan berjalan:

Tabel 5. Ongoing Trial Penurunan Asam Urat Pada CKD<sup>13</sup>

Randomized Name	Objective	Population
CKD-FIX study [41]	To assess the effect of allopurinol on slowing the decline of eGFR from the inhibition of Xanthine oxidase	620 patients with stages 3-4 CKD
FFATHER [42]	To assess the effect of febuxostat versus placebo on slowing the decline of eGFR	400 Japanese patients aged 20 or older who have hyperuricemia without gouty arthritis, who have with CKD stage 3, a whose SUA concentration is 7.1-10.0 mg/dL
The PERE [43]	To assess the effect of allopurinol (dose ranging 100-400 mg) or placebo on the U-H following the 4-week treatment period, measured by the plasma clearance of non-radioactive inulin (iGFR) and adjusted for the iGFR at baseline	Clinical trial at 8 diabetes centers, enrolling approximately 400 patients with type 2 diabetes who are at increased risk of developing kidney disease
Other RCT	Febuxostat and Benzbromarone [44]	To assess the effect of febuxostat and benzbromarone for changes in proteinuria and eGFR
	Venmarol and febuxostat [45]	To assess the potential clinical benefits of the combination of Venmarol, a novel Urate Transporter 1 inhibitor, and Febuxostat in lowering concentrations of circulating uric acid and thus improving kidney or cardiovascular status of

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SUA, serum uric acid; RCT, randomized clinical trials.

Pemberian obat penurun asam urat mungkin berperan penting dalam progresifitas CKD. Belum ada guideline yang merekomendasikan secara rutin pemberian obat penurun asam urat untuk menghambat progresivitas CKD, tetapi banyak studi yang menganjurkan pemberian obat ini. Diperlukan studi yang lebih bermutu, RCT, multicenter, tentang pemberian obat penurun asam urat dan kaitannya dengan progresivitas CKD<sup>53,64</sup>.

## Simpulan

Hiperurisemia berhubungan dengan penyakit hipertensi, sindroma metabolik, diabetes, penyakit ginjal kronis, *acute kidney injury* (AKI), penyakit kardiovaskular, *non-alkoholic fatty liver disease* (NAFLD).

Penatalaksanaan hiperurisemia pada CKD meliputi pengobatan non farmakologi dan farmakologi. Pengobatan non farmakologi meliputi intervensi perubahan gaya hidup seperti olahraga, penurunan berat badan, konsumsi daging rendah purin, hindari konsumsi tinggi fruktosa, kurang alkohol dan herbal.

Pengobatan hiperurisemia asimtomatik pada CKD masih kontroversi, sebagian ahli menyarankan pasien diobati dengan obat penurun urat dengan alasan peningkatan asam urat dapat memperburuk fungsi ginjal. Sebagian ahli tidak merekomendasikan karena mengkhawatirkan efek samping obat penurun asam urat.

Konsumsi buah sirsak dapat menjadi alternatif pengobatan hiperurisemia pada CKD baik hiperurisemia simptomatik maupun asimtomatik, karena studi menunjukkan bahwa konsumsi buah sirsak mampu menurunkan asam urat dan memperbaiki fungsi ginjal.

Obat penurun asam urat yang sering digunakan untuk hiperurisemia pada CKD adalah allopurinol dan febuxostat. Keduanya dapat sebagai renoprotektif. Allopurinol diekskresi melalui ginjal sehingga perlu penyesuaian dosis pada CKD. Dosis mulai 50-100 mg/hari, dinaikkan sampai 200-300 mg/hari setiap 2-5 minggu sampai SUA < 6 mg/dl. Dosis boleh > 300 mg/hari apabila pasien diberitahu dan monitor kemungkinan toksik.

Febuxostat merupakan xanthine oxidase inhibitor non purin yang memiliki efek menurunkan asam urat lebih kuat dari allopurinol, dan memiliki efek antioksidan yang kuat. Oleh karena febuxostat diekskresi melalui hati dan ginjal maka tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal ringan sampai sedang. Walaupun demikian, di Amerika Serikat, Uni Eropa dan Jepang merekomendasikan febuxostat hanya untuk pengobatan hiperurisemia.

Febuxostat dosis 40 mg/hari bila CrCl < 30 ml/mnt (tetapi data kurang). Dosis dapat ditingkatkan



maksimal 80-120 mg/hari. Pada dialisis diberikan hingga 80 mg/hari tetapi belum disetujui FDA karena kurang studi trial.

## Daftar Pustaka

1. Liu B, Wang T, Zhao H, Yue W, Yu Y, Liu C, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011 Oct 27;11:832.
2. Liu R, Han C, Wu D, Xia X, Gu J, Guan H, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int [Internet]*. 2015 [cited 2019 Aug 13];2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657091/>
3. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017 Sep 1;70(3):422–39.
4. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008: Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(10):3136–41.
5. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *Journal of Advanced Research*. 2017;8(5):537–48.
6. Burns CM, Wortmann RL. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]*. 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014 [cited 2019 Oct 30]. Available from: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1120817634](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1120817634)
7. Burns C, Wortmann RL. Chapter 44. Gout. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, editors. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Rheumatology [Internet]*. 3rd ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013 [cited 2019 Oct 30]. Available from: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=57273972](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=57273972)
8. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Mazzali M, Feig DI, Kanbay M, Sautin YY. What Are the Key Arguments Against Uric Acid as a True Risk Factor for Hypertension? *Hypertension*. 2013;61(5):948–51.
9. Brown L, Luciano A, Pendergast J, Khairallah P, Anderson CAM, Sondheimer J, et al. Predictors of Net Acid Excretion in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019 Aug 1;74(2):203–12.
10. Sato Y, Feig DI, Stack AG, Kang D-H, Lanaspas MA, Ejaz AA, et al. The Case for Uric Acid-Lowering Treatment in Patients with Hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jul 11;1–9.
11. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885–92.
12. Shin DH. To Treat or Not To Treat Asymptomatic Hyperuricemia In Chronic Kidney Disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2019 Sep;38(3):257–9.
13. Ramirez-Sandoval JC, Madero M. Treatment of Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease. *Uric Acid in Chronic Kidney Disease*. 2018;192:135–46.
14. Langlois M, De Bacquer D, Duprez D, De Buyzere M, Delanghe J, Blaton V. Serum uric acid in hypertensive patients with and without peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):163–8.
15. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213(Supplement C):8–14.
16. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd Edition. 23 edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2009. 726 p.
17. Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol*. 1998 Apr 1;274(4):E692–9.
18. Kaplan NM, Victor RG, Flynn JT. *Kaplan's clinical hypertension*. Eleventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 461 p.
19. Xu W, Huang Y, Li L, Sun Z, Shen Y, Xing J, et al. Hyperuricemia Induces Hypertension Through Activation Of Renal Epithelial Sodium Channel (ENaC). *Metabolism*. 2016;65(3):73–83.
20. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. *The American Journal of Medicine*. 2007;120(5):442–7.
21. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4198–207.
22. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoevers J, Brooks-Worrell B, Goel A, et al. Equivalent Insulin Resistance In Latent Autoimmune Diabetes In

- Adults (Lada) And Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):237–44.
23. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, Maahs DM, McFann K, Rewers M, et al. Serum Uric Acid Levels Predict The Development Of Albuminuria Over 6 Years In Patients With Type 1 Diabetes: Findings From The Coronary Artery Calcification In Type 1 Diabetes Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1865–9.
  24. Li P, Zhang L, Zhang M, Zhou C, Lin N. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med.* 2016 Apr;37(4):989–97.
  25. Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 2008;295(4):F1134–41.
  26. Ejaz AA, Mu W, Kang D-H, Roncal C, Sautin YY, Henderson G, et al. Could Uric Acid Have a Role in Acute Renal Failure? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;2(1):16–21.
  27. Greenberg KI, McAdams-DeMarco MA, Kottgen A, Appel LJ, Coresh J, Grams ME. Plasma Urate and Risk of a Hospital Stay with AKI: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):776–83.
  28. Nwokocha CR, Owu DU, Gordon A, Thaxter K, McCalla G, Ozolua RI, et al. Possible mechanisms of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (sour sop) in normotensive Sprague–Dawley rats. *Pharmaceutical Biology.* 2012 Nov 1;50(11):1436–41.
  29. Kırça M, O uz N, Çetin A, Uzuner F, Ye ilkaya A. Uric acid stimulates proliferative pathways in vascular smooth muscle cells through the activation of p38 MAPK, p44/42 MAPK and PDGFR . *J Recept Sig Transd.* 2017 Mar 4;37(2):167–73.
  30. Nagayama D, Yamaguchi T, Saiki A, Imamura H, Sato Y, Ban N, et al. High serum uric acid is associated with increased cardio-ankle vascular index (CAVI) in healthy Japanese subjects: A cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2015 Mar 1;239(1):163–8.
  31. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Asymptomatic Hyperuricemia And Cardiovascular Mortality In Patients With Chronic Kidney Disease Who Progress To Hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2019 Jun 1;51(6):1013–8.
  32. Sánchez-Lozada LG, Lanaspa MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;121(0):e71–8.
  33. Wu Y-Y, Qiu X-H, Ye Y, Gao C, Wu F, Xia G. Risk factors analysis for hyperuricemic nephropathy among CKD stages 3–4 patients: an epidemiological study of hyperuricemia in CKD stages 3–4 patients in Ningbo, China. *Ren Fail.* 2018 Nov 29;40(1):666–71.
  34. Galán I, Goicoechea M, Quiroga B, Macías N, Santos A, García de Vinuesa MS, et al. Hyperuricemia is associated with progression of chronic kidney disease in patients with reduced functioning kidney mass. *Nefrología.* 2018 Jan 1;38(1):73–8.
  35. Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Experimental Gerontology.* 2008 Apr 1;43(4):347–52.
  36. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(17):1811–21.
  37. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism - Clinical and Experimental.* 2008 May 1;57(5):625–9.
  38. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2006 Dec;73(12):1059–64.
  39. Kaewput W, Thongprayoon C, Rangsri R, Ruangkanchanasetr P, Bathini T, Mao MA, et al. Association Between Serum Uric Acid And Chronic Kidney Disease In Patients With Hypertension: A Multicenter Nationwide Cross-Sectional Study. *J Evid Based Med [Internet].* [cited 2019 Sep 20];0(0). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jebm.12364>
  40. Herliana E. Penyakit Asam Urat Kandas Berkat Herbal [Internet]. Jakarta: FMedia; 2014 [cited 2019 Oct 30]. 122 p. Available from: <https://agromedia.net/katalog/penyakit-asam-urat-kandas-berkat-herbal/>
  41. Malik UZ, Hundley NJ, Romero G, Radi R, Freeman BA, Tarpey MM, et al. Febuxostat Inhibition of Endothelial-Bound XO: Implications for Targeting Vascular ROS Production. *Free Radic Biol Med.* 2011 Jul 1;51(1):179–84.

42. Hosoya T, Kimura K, Itoh S, Inaba M, Uchida S, Tomino Y, et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2014 Jan 16;15:26.
43. Ye P, Yang S, Zhang W, Lv Q, Cheng Q, Mei M, et al. Efficacy and Tolerability of Febuxostat in Hyperuricemic Patients With or Without Gout: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ther*. 2013 Feb 1;35(2):180–9.
44. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(12):823–31.
45. Cha R, Kim SH, Bae EH, Yu M, Choi BS, Choi HY, et al. Physicians' Perceptions of Asymptomatic Hyperuricemia in Patients With Chronic Kidney Disease: A Questionnaire Survey. *Kidney Res Clin Pract*. 2019 Sep;38(3):373–81.
46. Kakutani-Hatayama M, Kadoya M, Okazaki H, Kurajoh M, Shoji T, Koyama H, et al. Nonpharmacological Management of Gout and Hyperuricemia: Hints for Better Lifestyle. *Am J Lifestyle Med*. 2015 Sep 2;11(4):321–9.
47. Ewadh MJ, Smaism MF, Jawad AM, Mkhlof S, Aljubouri OM, Ewadh MM. Using Soursop Extracts for Natural Gout Treatment. *J Biosci Bioeng*. 2015;3(5):37.
48. Alatas H, Sja'bani M, Mustofa M, Mukti AG, Bawazier LA, Irijanto F, et al. The effects of soursop supplementation on blood pressure, serum uric acid, and kidney function in a prehypertensive population in accordance with the 2017 ACC/AHA guideline. *J Hum Hypertens*. 2019 Aug 28;1–10.
49. Alatas H. Pengaruh Pemberian Minuman Suplemen Buah Sirsak Pada Penderita Prehipertensi Dengan Asam Urat Normal Tinggi [Dissertation]. [Yogyakarta]: Universitas Gadjah Mada; 2018.
50. Sja'bani M, Irijanto F, Prasanto H, Bawazier LA, Zulaela Z, Harsoyo S, et al. Soursop Consumption Supplement In Pre And Stage 1 Hypertension Kidney Disease Patients With Hyperuricemia. *Nephrology*. 2014 Apr 24;19(S2):77-202 PS3-082.
51. Alatas H, Sja'bani M, Irijanto F, Mustofa M, Mukti AG, Bawazier LA, et al. Soursop fruit (*Annona muricata* Linn.) consumption does not increase serum potassium levels and not significant in cardiovascular risk improvements of prehypertension subjects. *J Med Sci [Internet]*. 2018 [cited 2019 Sep 17];50(4). Available from: <https://jurnal.ugm.ac.id/bik/article/view/35410>
52. Sja'bani M, Alatas H, Mustofa M, Mukti Ghufon A, Bawazier Aziza L, Irijanto F, et al. SUN-319 Soursop Supplementation Has Benefit Effects On Blood Pressure And Serum Uric Acid But Does Not Affect Kidney Functions And Serum Potassium Levels: An RCT Study. *Kidney International Reports*. 2019 Jul 1;4(7, Supplement):S292–3.
53. Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L. Effects of Uric Acid-Lowering Therapy on The Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ren Fail*. 2018 Apr 5;40(1):289–97.
54. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb 1;29(2):406–13.
55. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol [Internet]*. 2015 Apr 19 [cited 2019 Oct 10];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431373/>
56. Chung T-T, Yu K-H, Kuo C-F, Luo S-F, Chiou M-J, Lan W-C, et al. Impact of Urate-Lowering Drugs on The Progression and Recovery From Chronic Kidney Disease Among Gout Patients. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2019 [cited 2019 Oct 10];21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6751683/>
57. Whelton A, MacDonald P, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal Function in Gout: Long-Term Treatment Effects of Febuxostat. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jan;17(1):7–13.
58. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of Renal Function during Gout Treatment with Febuxostat: A Quantitative Study. *Postgrad Med*. 2013 Jan 1;125(1):106–14.
59. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):945–50.
60. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III,

- randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arth Care Res.* 2008;59(11):1540–8.
61. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010 Apr 6;12(2):R63.
62. Yamaguchi A, Harada M, Yamada Y, Hashimoto K, Kamijo Y. Identification of chronic kidney disease patient characteristics influencing the renoprotective effects of febuxostat therapy: a retrospective follow-up study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017 May 18 [cited 2019 Sep 12];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437587/>
63. Inoue M-K, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Inoue Y, Matsunaga Y, et al. The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses the Progression of IgA Nephropathy, Possibly via Its Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Effects in the gddY Mouse Model. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Dec 10 [cited 2019 Sep 12];19(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320819/>
64. Lin T-C, Hung L, Chen Y-C, Lo W-C, Lin C, Tam K-W, et al. Effects Of Febuxostat On Renal Function In Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Med.* 2019 Jul;98(29):e16311.
65. Tsuji T, Ohishi K, Takeda A, Goto D, Sato T, Ohashi N, et al. The Impact of Serum Uric Acid Reduction on Renal Function And Blood Pressure in Chronic Kidney Disease Patients With Hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Dec 1;22(6):1300–8.
66. Jeon HJ, Oh J, Shin DH. Urate-Lowering Agents For Asymptomatic Hyperuricemia In Stage 3 – 4 Chronic Kidney Disease: Controversial Role Of Kidney Function. *PLoS One.* 2019 Jun 17;14(6):e0218510.