

## Literature Review: Hubungan Kadar Asam Urat terhadap Risiko Kematian Pasien Gagal Ginjal Kronik (GGK) yang Menjalani Hemodialisa

Erdhika Pradigma<sup>1</sup>, Mulyadi<sup>2</sup>, Novriantika Lestari<sup>3</sup>

1Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Bengkulu

2Departemen Patologi Klinik, RSUD M.Yunus, Bengkulu 3Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Bengkulu, Bengkulu

Email Korespondensi : erdhika.polman@gmail.com

### ABSTRAK

Penyakit gagal ginjal terus mengalami peningkatan hingga 32% hingga tahun 2015. Penurunan kadar asam urat dapat menurunkan aktivitas antioksidan plasma sedangkan peningkatan kadar asam urat yang lebih tinggi mencerminkan peran asam urat dalam menginduksi penyakit pembuluh darah dan hipertensi yang dapat menjadi risiko kematian pada pasien yang menjalani hemodialisa. Serum asam urat juga dikaitkan dengan kualitas hidup dan nutrisi pasien yang menjalani hemodialisa serta prediktor independen untuk risiko kematian kardiovaskuler dan non-kardiovaskuler. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar asam urat terhadap risiko kematian pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* atau studi literatur dengan menggunakan dua sumber kepustakaan, yaitu PubMed dan *Trip database*. Pencarian menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya. Sebanyak 372 artikel yang didapatkan dari kata kunci, didapatkan 21 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah membaca *full text*, didapatkan 7 kepustakaan terkait kadar asam urat dan risiko kematian pasien yang menjalani hemodialisa. Kadar asam urat dapat mempengaruhi risiko kematian pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa. *Literature review* ini menyimpulkan bahwa terdapat dua risiko kematian pada pasien yang menjalani hemodialisa yaitu kematian kardiovaskular dan non-kardiovaskular. Kadar asam urat yang rendah lebih berisiko menyebabkan kematian pada pasien yang akan menjalani hemodialisa.

Kata Kunci : Asam Urat, Risiko Kematian, Hemodialisa

### ABSTRACT

Chronic kidney failure was increased up to 32% until 2015. Decreased of uric acid levels can reduce plasma antioxidant activity, while high condition of uric acid level induction the vascular and hypertension. This condition causes mortality risk of hemodialysis patients. Uric acid serum showed the correlation with life quality, nutrional status and independent predictor of cardiovascular and noncardiovascular mortality risk. The aim of the study was to know the correlation between uric acid levels and mortality risk of chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. This study used literature review method. The data of this study were collected from PubMed and Trip database by using keyword set. We collected 372 articles and used 21 articles that include of inclusion and exclusion criteria. This study used 7 articles about uric acid level and mortality risk patients undergoing hemodialysis. This literature review showed the correlation between uric acid level and mortality risk of chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. The mortality risks of hemodialysis patients are cardiovascular and noncardiovascular effect. Uric acid level used for nutritional status marker of hemodialysis patients.

**Keywords :** Uric Acid, Mortality Risk, Hemodialysis

## PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ yang berfungsi untuk mempertahankan stabilitas volume, komposisi elektrolit, dan osmolaritas cairan ekstraseluler. Fungsi penting ginjal lainnya adalah untuk mengekskresikan produk akhir/sisa metabolisme tubuh, misalnya urea, asam urat, dan kreatinin. Apabila sisa metabolisme tubuh tersebut menumpuk, zat tersebut bisa menjadi racun tubuh, terutama bagi otak.<sup>1</sup>

Penyakit Ginjal Kronik merupakan suatu kerusakan ginjal dimana nilai dari *Glomerular Filtration Rate* (GFR) nya kurang dari 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> selama tiga bulan atau lebih,<sup>2</sup> sedangkan gagal ginjal akut (GGA) adalah penurunan mendadak fungsi ginjal dalam 48 jam yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,4$   $\mu$ mol/l), kenaikan kreatinin serum  $\geq 50\%$  (1,5 kali kenaikan dari nilai normal), atau penurunan produksi urin (oliguria  $\leq 0,5$  ml/kg/jam lebih dari 6 jam).<sup>3</sup>

Asam urat adalah produk akhir dari katabolisme purin nukleotida, dan sangat umum dalam kondisi klinis. Hiperurisemia berkaitan erat dengan hipertensi, diabetes mellitus, sindrom metabolik, dan penyakit kardiovaskular (CV) pada populasi umum.<sup>4,5</sup> Ada kemungkinan bahwa penurunan kadar asam urat dapat menurunkan aktivitas antioksidan plasma, sedangkan peningkatan kadar asam urat yang lebih tinggi mencerminkan peran asam urat dalam menginduksi penyakit pembuluh darah dan hipertensi.<sup>5</sup>

Penyakit gagal ginjal menyebabkan 1,2 juta kematian di dunia pada tahun 2015 dan mengalami peningkatan sebesar 32% dari tahun 2005.<sup>6</sup> Insidensi di USA, Taiwan dan beberapa wilayah di Mexico dalam satu tahun hampir mendekati 400 per satu juta kasus.<sup>7</sup> Angka prevalensi gagal ginjal kronik (GGK) di Indonesia yaitu sebesar 0,2% dari jumlah populasi yang berusia  $\geq 15$  tahun. Prevalensi GGK di Provinsi Bengkulu sendiri mencapai angka yang sama dengan Indonesia yakni sebesar 0,2%.<sup>8</sup> Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menyebutkan bahwa terdapat peningkatan prevalensi GGK pada usia  $\geq 15$  tahun dari tahun 2013 hingga 2018 sebesar 0,18%. Angka gagal ginjal kronik juga meningkat sebesar 0,23% di Provinsi Bengkulu.<sup>9</sup>

Faktor risiko utama pembentukan batu dan kristalisasi asam urat dipengaruhi oleh pH urin yang rendah (di bawah 5,5) karena gangguan ekskresi asam urat urin. Penyebab utama rendahnya pH urin di samping ekskresi asam urat yang tinggi adalah diare kronik, dehidrasi berat, dan ketoasidosis diabetikum.<sup>10</sup> Kristal asam urat memiliki kapasitas untuk melekat pada permukaan sel epitel ginjal dan menginduksi respons inflamasi akut pada garis sel tersebut. Selain peningkatan risiko pembentukan batu ginjal, efek tersebut telah terbukti mengurangi laju filtrasi glomerulus (LFG).<sup>11</sup> Asam urat juga dapat menginduksi ROS yang dihasilkan oleh sel mesangial glomerulus.<sup>12</sup>

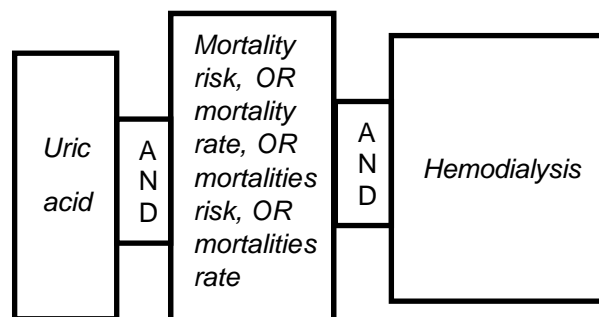
Serum asam urat dikaitkan dengan sebagian besar pengganti komposisi tubuh, fungsi otot, inflamasi, dan kualitas hidup terkait kesehatan pasien yang menjalani hemodialisa. Serum asam urat adalah penandanutrisi yang baik. Selain itu, serum asam urat adalah prediktor independen untuk risiko kematian kardiovaskular dan non- kardiovaskular namun mekanismenya masih belum jelas.<sup>13</sup>

Peneliti merasa perlu untuk mengkaji korelasi dari kadar asam urat terhadap risiko kematian pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa. Selain penting untuk dijadikan sebagai

monitoring kadar asam urat, hal ini juga akan menunjang informasi pada klinisi tentang upaya pencegahan apabila kadar asam urat meningkat/menurun pada pasien gagal ginjal kronik sebelum menjalani hemodialisa.

## METODE

Pada tahapan ini dilakukan pencarian sumber kepustakaan yang relevan. Pencarian artikel yang sudah terpublikasi dilakukan pada dua *database* utama, yaitu *PubMed* dan *TriP database*. Terdapat tiga kata kunci utama yang digunakan dalam penelusuran tersebut yaitu, “*uric acid*”, “*mortality risk*” dan “*hemodialysis*”. Ketiga kata kunci ini dikombinasikan untuk dapat menemukan artikel yang memenuhi kriteria inklusi yang sudah ditetapkan.



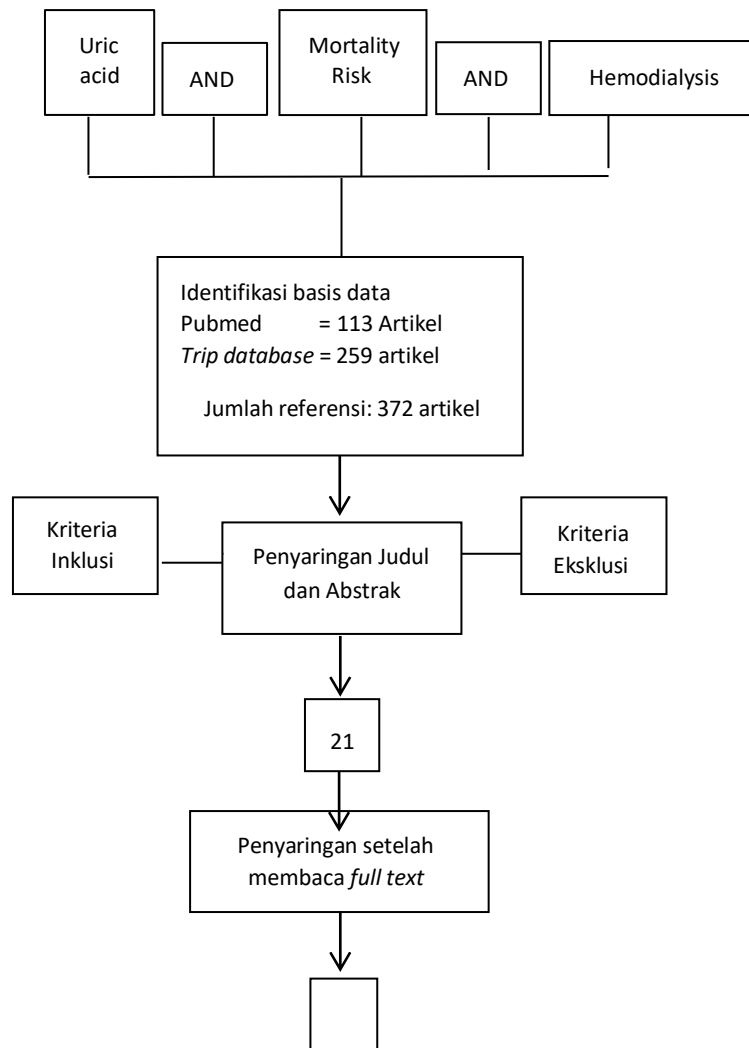
Gambar 1. Set Kata Kunci

Kriteria inklusi penelitian ini adalah literatur yang fokus membahas hubungan asam urat terhadap risiko kematian pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa, terbit dalam 10 tahun terakhir, diakses secara utuh (full), dan menggunakan data primer sementara kriteria eksklusinya adalah literature yang tidak ditulis dalam bahasa Inggris, dan subjek penelitian bukan manusia.

## HASIL

### Hasil Pemilihan artikel untuk tinjauan

Pencarian artikel yang sudah terpublikasi dilakukan pada dua *database* utama, yaitu *PubMed* dan *TriP database*. Pencarian literatur dengan menggunakan kata kunci dan kriteria inklusi yang telah ditentukan sebelumnya, didapatkan hasil 372 artikel. Peneliti melakukan skrining terhadap judul yang relevan dan didapatkan 21 judul relevan dan 14 judul dieksklusi setelah membaca keseluruhan teks serta menghilangkan kepustakaan dengan judul yang sama (duplikat). Sebanyak 7 artikel kemudian disintesis dan digunakan dalam *Literature Review* ini. Gambaran tahapan pencarian kepustakaan yang telah dilakukan dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Alur Pencarian Kepustakaan

### Hasil Telaah

Seluruh kepustakaan yang diikutkan dalam studi literatur ini menggambarkan hubungan kadar asam urat terhadap risiko kematian pasien gagal ginjal kronik (GGK) yang menjalani hemodialisa, Aspek yang dikritisi meliputi: tahun publikasi, negara (lokasi penelitian), tujuan penelitian, desain penelitian, metode penelitian, serta hasil penelitian.

**Tabel Ekstrak Jurnal Hubungan Kadar Asam Urat Terhadap Risiko Kematian Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisa**

Judul	Penulis	Tahun	Negara	Metode	Desain Penelitian	Hasil
1. <i>Uric Acid Levels and All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Hemodialysis Population</i>	Walead Latif, Angelo Karaboyas, Lin Tong, James F, Winchester, <sup>14</sup>	2011	Amerika	Data dari 5827 pasien dengan hemodialisis kronis dari enam negara yang berafiliasi dengan <i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i> (DOPPS) dianalisis. Regresi Cox digunakan untuk menghitung <i>hazard ratio</i> (HR) dari kematian kardiovaskular (CV) dan non-kardiovaskular termasuk 14 kelas komorbiditas. Semua pasien yang terdaftar berusia setidaknya 18 tahun dan telah menjalani hemodialisis selama 3 bulan.	Kohort Perspektif	Peningkatan kadar asam dapat menurunkan risiko kematian pasien yang menjalani hemodialisa. Risiko kematian kardiovaskular lebih tinggi dibandingkan non-kardiovaskular dengan nilai hazard ratio 1,54.
2. <i>Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients Chinese Adults</i>	Christina Park, Yoshitsugu Obi, Elani Streja, Connie M. Rhee, Christina J. Catabay, Nosratola D. Vaziri, Csaba P. Kovesdy, Kamyar Kalantar-Zadeh <sup>15</sup>	2017	USA	Mengidentifikasi 4298 pasien yang menjalani HD dan pengukuran SUA sebanyak satu kali atau lebih dalam kohort kontemporer pasien HD selama 5 tahun (1 Januari 2007-31 Desember 2011), dan memeriksa kemungkinan bertahan hidup berdasarkan pengukuran asam urat pertama	Kohort	Hipourikemia (<5.0mg/dL) dikaitkan dengan risiko kematian yang tinggi dalam case mix sedangkan risiko kematian yang terkait dengan hiperurisemia (>8 mg/dL) tidak signifikan.

3. <i>Longitudinal Study of Serum Uric Acid, Nutritional Status, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patient</i>	Ilia Beberashvili, Anatoli Erlich, Ada Azar, Inna Sinuani, Leonid Feldman, Oleg Gorelik, KobiStav, Shai Efrati <sup>13</sup>	2016	Israel	Pasien yang termasuk dalam analisis adalah mereka yang berusia $\geq 18$ tahun yang menerima HD tiga kali dalam seminggu selama $\geq 1$ tahun dari 7 Juni 1999 hingga 5 Desember 2012.	Kohort Retrospektif	Peningkatan kadar asam urat seiring dengan peningkatan status gizi dan penurunan risiko kematian.
4. <i>Lower serum uric acid level predicts mortality in dialysis patients</i>	Eunjin Bae, Hyun-Jeong Cho, Nara Shin, Sun Moon Kim, Seung Hee Yang, Dong Ki	2016	Korea Selatan	Sebanyak 4132 pasien dewasa yang menjalani dialisis antara bulan Agustus 2008 dan September 2014. Di antara itu, terpilih 1738 pasien yang mempertahankan dialisis	Kohort Prospektif	Kadar asam urat yang rendah ( $< 5,5$ ) secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan kematian non-kardiovaskular pada pasien dengan dialisis kronis.
5. <i>High uric acid and low superoxide dismutase as possible predictors of all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients</i>	Tanja Antunovic, Aleksandra Stefanovic, Marina Ratkovic, Branka Gledovic, Najdana Gligorovic Barhanovic, Dragica Bozovic, Jasmina Ivanisevi, Milica Prostran, Marina Stojanov <sup>17</sup>	2013	Montenegro	Semua pasien diamati dari September 2009 hingga Maret 2011 untuk periode 18 bulan. Pasien didialisis tiga kali seminggu, dengan durasi rata-rata sesi indeks 3,7 jam. Diazer dengan menggunakan membran fluks tinggi dan polisulfon.	Kohort Prospektif	Peningkatan kadar asam urat dapat meningkatkan risiko kematian pasien yang menjalani hemodialisa.

6. <i>Pre- and Post dialysis Uric Acid Difference and Risk of Long-Term All-Cause and Cardiovascular Mortalities in Japanese Hemodialysis Patients; Miyazaki Dialysis Cohort Study</i>	Tatsunori Toida, Yuji Sato, Hiroyuki Komatsu, Kazuo Kitamura, Shouichi Fujimoto <sup>18</sup>	2019	Jepang	Sebanyak 1.073 pasien yang dimulai pada bulan Desember ditindaklanjuti selama 5 tahun, adalah subjek tahun 2009 dalam analisis ini. Sampel darah diambil dalam posisi terlentang pra-HD dalam sesi dialisis pertama minggu ini, dan asam urat diukur pasca-HD. Perbedaan asam urat dihitung sebelum dan sesudah HD.	Kohort Prospektif	Hazard ratio kematian akibat Kardiovaskular dan non kardiovaskular secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan asam urat <4,7 mg/dL dibandingkan pada kelompok hiperurisemia.
7. <i>Relationship between serum uric acid and mortality among hemodialysis patients: Retrospective analysis of Korean end-stage renal disease registry data</i>	Chang Seong Kim, Dong-Chan Jin, Young Cheol Yun, Eun Hui Bae, Seong Kwon Ma, Soo Wan Kim <sup>19</sup>	2017	Korea	Melakukan analisis retrospektif data pasien dari <i>Korean Society of Nephrology (KSN)</i> , yang merupakan basis data nasional dari catatan medis pasien dengan ESRD, dari Januari 2001 hingga April 2015.	Kohort Retrospektif	Hiperurisemia dapat menurunkan risiko kematian non-kardiovaskular pasien penyakit ginjal stadium akhir yang menjalani hemodialisa

## PEMBAHASAN

Asam urat merupakan produk akhir dari katabolisme adenin dan guanin yang berasal dari pemecahan nukleotida purin.<sup>20</sup> Asam urat berfungsi sebagai antioksidan, perbaikan jaringan (fungsi endotel), dan sistem imun.<sup>10</sup> Selain itu, kadar asam urat juga dapat mempengaruhi risiko kematian pasien gagal ginjal kronik yang akan menjalani hemodialisa.

Peningkatan asam urat dilaporkan dapat menurunkan risiko kematian pada pasien hemodialisa. Hal ini dapat disebabkan korelasi positif antara kadar asam urat yang tinggi pada pasien hemodialisa dan status gizi yang baik. Pasien hemodialisa dengan asam urat yang tinggi dilaporkan memiliki kadar protein, kreatinin serum, dan *body mass index* (BMI) yang lebih tinggi, sedangkan pasien dengan serum asam urat rendah berkaitan dengan *normalized protein catabolic rate* (nPCR) dan peningkatan mortalitas.<sup>14,15</sup>

Peningkatan serum asam urat seiring dengan peningkatan status gizi dari dan terkait dengan kelangsungan hidup pasien yang menjalani hemodialisa. Peningkatan kadar serum asam urat dapat menurunkan risiko kematian pasien hemodialisa. Asam urat dikaitkan dengan komposisi tubuh, fungsi otot, inflamasi, kualitas hidup, dan memprediksi risiko kematian karena kardiovaskular maupun non-kardiovaskular.<sup>13</sup> Serum asam urat yang rendah dapat meningkatkan risiko mortalitas pada pasien dengan dialisis kronis serta dapat mengurangi kapasitas antioksidan total pada pasien yang menjalani hemodialisa, namun mekanismenya masih belum jelas.<sup>16</sup>

Kadar asam urat yang lebih rendah dapat meningkatkan risiko kematian non-kardiovaskular yang lebih tinggi pada pasien hemodialisa, sedangkan asam urat yang tinggi dapat menurunkan risiko kematian non-kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal stadium akhir yang menjalani hemodialisa di Korea.<sup>18,19</sup> Kadar asam urat mungkin menjadi referensi yang paling tepat untuk mengendalikan pasien yang menjalani hemodialisa.<sup>19</sup> Peningkatan kadar asam urat juga meningkatkan produksi sitokin sistemik, yaitu *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), dan ekspresi lokal kemokin, *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) di ginjal dan *cyclooxygenase 2* (COX-2) di pembuluh darah sehingga mempunyai peran penting dalam sistem imun tubuh. Penghentian terapi untuk menurunkan kadar asam urat ditemukan dapat meningkatkan faktor pertumbuhan-β1 pada pasien hiperurisemia dengan CKD. Mekanisme ini menjelaskan bahwa peningkatan kadar asam urat serum dapat berkontribusi terhadap onset dan perkembangan CKD.<sup>11</sup>

Hasil jurnal lain melaporkan bahwa serum asam urat yang tinggi dan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) yang rendah merupakan faktor risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular maupun penyebab lain pada pasien hemodialisa. Meskipun asam urat dianggap sebagai antioksidan, asam urat juga pro-oksidatif dalam kondisi tertentu, terutama ketika SOD rendah.<sup>18</sup>

Studi literatur yang telah dilakukan, semua literatur menunjukkan hubungan antara kadar asam urat terhadap risiko kematian pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa. Empat dari tujuh literatur jurnal mengatakan bahwa rendahnya kadar asam urat dapat meningkatkan risiko kematian akibat kardiovaskular maupun non-kardiovaskular.<sup>13-16</sup> sedangkan dua jurnal lain hanya mendapatkan hubungan kadar asam urat yang rendah terhadap risiko kematian non-kardiovaskular.<sup>19-20</sup>



Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar asam urat yang tinggi (hiperurisemia) juga berhubungan dengan risiko kematian yang tinggi pada pasien yang menjalani hemodialisa.<sup>17</sup>

## KESIMPULAN DAN SARAN

Kajian literatur di atas tetap menempatkan bahwa terdapat hubungan kadar asam urat terhadap risiko kematian pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa. Kadar asam urat yang rendah lebih berisiko menyebabkan kematian pada pasien yang menjalani hemodialisa dibandingkan kadar asam urat normal maupun hiperurisemia. Terdapat dua risiko kematian pada pasien yang menjalani hemodialisa yaitu kematian kardiovaskular dan non-kardiovaskular. Kadar asam urat dapat dijadikan sebagai penanda/marker status gizi pasien yang akan menjalani hemodialisa.

Saran dari penulis untuk pasien yang akan menjalani hemodialisa yaitu melakukan pengontrolan kadar asam urat seperti asupan protein dan penggunaan obat-obatan yang dapat mempengaruhi kadar asam urat. Selain itu, pasien hemodialisa disarankan melakukan pengukuran status gizi terlebih dahulu sebelum menjalani hemodialisa.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood, L. 2014. Fisiologi Manusia: dari sel ke sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC,
2. *Kidney International Supplements*.2013. Chapter 1: Definition and classification of CKD. 3(1), pp. 19– 62. doi: 10.1038/kisup.2012.64.
3. Setiati, S. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi Ke VI*. Jakarta: Interna Publishing.
4. Viazzi, F. *et al.* 2017. Metabolicsyndrome, serum uric acid and renal risk in patients with T2D. *PLoS ONE*, 12(4), pp. 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0176058.
5. Johnson, R. J. *et al.* 2003. Is there apathogenetic role for uric acid inhypertension and cardiovascular andrenal disease?’, *Hypertension*, 41(6),pp. 1183–1190. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727. C5.
6. Luyckx, V. A., Tonelli, M. and Stanifer, J. W. 2018. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(6), pp. 414-422C. doi: 10.2471/BLT.17.206441.
7. Levey, A. S. and Coresh, J. 2012. Chronic kidney disease. *The Lancet*. Elsevier Ltd, 379(9811), pp. 165–180.doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
8. Riskesdas. 2013. Riset Kesehatan Dasar Kementerian RI. *Proceedings,Annual Meeting - Air Pollution Control Association*, 6. doi: 1 Desember 2013.
9. Riskesdas. 2018. Hasil Utama Riskesdas tentang Prevalensi Diabetes Mellitus di Indonesia 2018. doi: 1
10. El Ridi, R. and Tallima, H. 2017. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: Areview. *Journal of Advanced Research*. Cairo University, 8(5), pp. 487–493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003.
11. Sah, O. S. P. and Qing, Y. X. 2015. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: A review.*Nephro-Urology Monthly*,7(3). doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27233.
12. Ambrosio, G., Teixeira, F. and Schor, N. 2012. Uric Acid and Renal Function. *Diseases of Renal Parenchyma*, (May 2014). doi:10.5772/25904.
13. Beberashvili, I. *et al.* 2016. Longitudinal study of serum uric acid,nutritional status, and mortality in maintenance hemodialysis patients’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(6), pp. 1015–1023. doi: 10.2215/CJN.10400915.
14. Latif, W. *et al.* 2011. Uric acid levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*,6(10), pp. 2470–2477. doi: 10.2215/CJN.00670111.
15. Park, C. *et al.* 2017. Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(10), pp. 1750–1757. doi: 10.1093/ndt/gfw419.

16. Bae, E. *et al.* 2016. Lower serum uric acid level predicts mortality in dialysis patients', *Medicine (United States)*, 95(24), pp. 1–9. doi:10.1097/MD.00000000000003701.
17. Antunovic, T. *et al.* 2013. High uric acid and low superoxide dismutase as possible predictors of all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients', *International Urology and Nephrology*, 45(4), pp.1111–1119. doi: 10.1007/s11255-012-0233-x.
18. Toida, T. *et al.* 2019. Pre-and Postdialysis Uric Acid Difference and Risk of Long-Term All-Cause and Cardiovascular Mortalities in Japanese Hemodialysis Patients; Miyazaki Dialysis Cohort Study. *Blood Purification*, 47(Suppl2), pp. 50–55. doi: 10.1159/000496638.
19. Kim, C. S. *et al.* 2017. Relationship between serum uric acid and mortality among hemodialysis patients: Retrospective analysis of Korean end-stage renal disease registry data', *Kidney Research and Clinical Practice*, 36(4), pp. 368–376. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.4.368.
20. Spieker, L. E. *et al.* 2002. The management of hyperuricemia and gout in patients with heart failure. 4, pp. 403–410.