

TEKANAN DARAH SISTOLIK MENINGKATKAN FAKTOR RESIKO GOUT ARTRITIS DI TOMOHON: PENELITIAN CASE-CONTROL

SYSTOLIC BLOOD PRESSURE INCREASED THE RISK FACTOR OF GOUT ARTHRITIS IN TOMOHON: A CASE-CONTROL STUDY DESIGN

Maria Dyah Kurniasari¹

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Satya Wacana, Jawa Tengah, Indonesia

Journal of Human Health, Volume 2 No. 2 Mei 2023, 23 - 32

*Korespondensi: maria.kurniasari@uksw.edu

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received August 8, 2023

Revised August 20, 2023

Accepted September 1, 2023

ABSTRACT

Gout arthritis is an auto-inflammatory disease found worldwide. Of 11 countries in Asia, Indonesia has the highest rate of gout arthritis. The body's metabolic factors are also included in the increased risk factors for the development of gout arthritis, including hypertension in people with hyperuricemia. There are a limited literature that conducts scientific studies on hypertension associated with the development of gout, especially in Indonesia. The community-based case-control research design was conducted in Tomohon City, North Sulawesi from 1 July to 31 August 2019. Participants were recruited using a cluster-sampling technique at seven community health centers in Tomohon City, North Sulawesi. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the relationship between risk factors and gout risk. Participants with a systolic blood pressure of more than 131 mmHg had a 1.70-fold higher risk of gout arthritis compared than to participants with a systolic blood pressure of less than or equal to 131 mmHg after being adjusted for the covariates. Increased systolic blood pressure in hyperuricemia patients can increase the risk of gout arthritis. Controlling systolic blood pressure can be a strategy to reduce the risk of gout arthritis in individuals with hyperuricemia.

Keywords: *gout, arthritis, hypertension, systolic, risk*

ABSTRAK

Gout arthritis merupakan penyakit autoinflamasi yang ditemukan diseluruh dunia. Dari 11 negara di Asia, Indonesia memiliki tingkat penderita gout arthritis tertinggi. Faktor metabolik tubuh juga termasuk dalam faktor resiko peningkatan perkembangan penyakit gout arthritis termasuk hipertensi pada penderita hiperurisemia. Literatur sangat terbatas yang melakukan pengkajian ilmiah pada penyakit hipertensi yang berhubungan dengan perkembangan penyakit gout khususnya di Indonesia. Desain penelitian case-control berbasis komunitas dilakukan di Kota Tomohon, Sulawesi Utara pada tanggal 1 Juli hingga 31 Agustus 2019. Rekrutmen responden dengan menggunakan teknik cluster-sampling pada 7 puskesmas di Kota Tomohon, Sulawesi Utara. Analisis regresi logistik multivariat digunakan untuk menganalisa hubungan faktor resiko dengan risiko gout. Partisipan dengan tekanan darah sistolik lebih dari 131 mmHg memiliki resiko menderita penyakit gout arthritis 1.70 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan partisipan dengan tekanan darah sistolik kurang dari atau sama dengan 131 mmHg setelah diadjust dengan kovariat. Tekanan darah sistolik yang meningkat pada penderita hiperurisemia dapat meningkatkan resiko penyakit gout arthritis. Mengontrol tekanan darah sistolik dapat menjadi salah satu strategi untuk menurunkan risiko gout arthritis pada individu dengan hiperurisemia.

Kata Kunci: gout, arthritis, hipertensi, sistolik, resiko

PENDAHULUAN

Gout arthritis merupakan penyakit autoinflamasi yang ditemukan diseluruh dunia (Xia, Wu, Wang, Zhang, & Jiang, 2019). Penyakit ini secara global telah masuk dalam kategori beban dunia berkaitan dengan beban kecacatan, kenaikan prevalensi penyakit gout arthritis selama 50 tahun terakhir, kenaikan insiden serta mortalitas. Beberapa negara yang dilaporkan menunjukkan kenaikan prevalensi, insiden dan kematian akibat penyakit gout arthritis mencakup *United State* (US), Itali, Korea Selatan, Australia, Selandia Baru, dan Taiwan. Fakta lain juga menggambarkan bahwa angka kejadian penyakit gout arthritis meningkat pada negara berkembang, termasuk Indonesia. Secara genetik, Indonesia termasuk dalam kategori etnik Malayo-Polynesia, dimana etnik ini menempati etnik dengan penderita penyakit gout arthritis. Dari 11 negara di Asia, Indonesia memiliki tingkat penderita gout arthritis tertinggi. Di Indonesia sendiri, penyakit gout arthritis menempati peringkat ketiga dari semua jenis penyakit sendi paling tinggi. Sedangkan area di Indonesia yang menunjukkan tingginya prevalensi penyakit gout adalah di Sulawesi Utara (Darmawan, Muirden,

Valkenburg, & Wigley, 1993; Kurniasari, Karwur, Rayanti, Dharmana, et al., 2021; Kurniasari, Monsen, Weng, Yang, & Tsai, 2022).

Menariknya, sebuah penelitian melaporkan bahwa penderita gout artritis di Sulawesi Utara terjadi pada usia dibawah 40 tahun (Kurniasari et al., 2023; Padang, Muirden, Schumacher, Darmawan, & Nasution, 2006). Hal ini menggambarkan bahwa penyakit gout telah mulai diderita oleh populasi di Sulawesi Utara sejak usia produktif. Dari seluruh penderita gout artritis di Sulawesi Utara, sebanyak 86.3% menderita kerusakan fungsi ginjal dan sebanyak 50% penderita mendapatkan akses terapi yang tepat (Kurniasari et al., 2023; Padang et al., 2006).

Dalam konteks faktor resiko, penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan adanya interaksi antara faktor genetik dan lingkungan (Dalbeth, Merriman, & Stamp, 2016). Faktor lingkungan merupakan salah satu faktor perkembangan penyakit gout artritis yang dapat diperbaiki oleh populasi. Oleh karena itu, penelitian terkait dengan faktor resiko lingkungan direkomendasikan oleh penelitian sebelumnya (Kurniasari, Karwur, Rayanti, Dharmana, et al., 2021). Beberapa faktor resiko yang diduga memiliki hubungan signifikan dengan meningkatnya faktor resiko gout artritis mencakup, Indeks Massa Tubuh (IMT), kebiasaan merokok termasuk merokok aktif dan pasif (Kurniasari, Karwur, Rayanti, Dharmana, et al., 2021), hiperurisemia (Dalbeth et al., 2016), dan konsumsi alkohol (Kurniasari, Karwur, Rayanti, Dharmana, et al., 2021). Faktor metabolik tubuh juga termasuk dalam faktor resiko peningkatan perkembangan penyakit gout artritis (Zhang, 2021) termasuk hipertensi pada penderita hiperurisemia. Mekanisme yang terjadi pada tubuh penderita hiperurisemia adalah kerusakan fungsi ginjal dan disfungsi endothelial vaskular yang dapat mengarahkan pada kondisi hipertensi (Cao et al., 2019; Padang et al., 2006). Kondisi fungsi ginjal yang rusak dan rusaknya *endothelial vascular* juga pada akhirnya dapat meningkatkan resiko penyakit gout artritis. Literatur sangat terbatas yang melakukan pengkajian ilmiah pada penyakit hipertensi yang berhubungan dengan perkembangan penyakit gout khususnya indonesia. Penelitian-penelitian sebelumnya juga tidak melakukan *adjustement* covariat penting pada analisa statistik. Untuk meningkatkan validitas hasil, penelitian pada hubungan hipertensi dan perkembangan gout artritis yang lebih advance direkomendasikan. Penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan kesadaran akan pentingnya mengontrol tekanan darah pada penderita hiperurisemia sehingga dapat menurunkan resiko penyakit gout artritis.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian dan Partisipan

Penelitian ini menggunakan desain penelitian case-control berbasis komunitas. Penelitian dilakukan di Kota Tomohon, Sulawesi Utara pada tanggal 1 Juli hingga 31 Agustus 2019. Lebih spesifik, rekrutmen partisipan pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan teknik *cluster-sampling* pada 7 puskesmas di Kota Tomohon, Sulawesi Utara.

Partisipan terbagi menjadi dua grup, grup penderita gout arthritis dan grup partisipan sehat sebagai kelompok kontrol. Kedua grup tersebut dikaji melalui data rekam medis 7 puskesmas. Dokter puskesmas dan peneliti melakukan verifikasi kelayakan kriteria partisipan berdasarkan rekam medis. Kriteria inklusi pada kelompok penderita gout arthritis mencakup: (1) Warga Indonesia yang berusia ≥ 18 tahun (2) bersedia menjadi partisipan, (3) pasien poliklinik puskesmas Kota Tomohon. Pasien terdiagnosa gout arthritis dalam kurun waktu 1 tahun terakhir berdasarkan kriteria diagnosis dari *Indonesian Rheumatologist Association* yang mencakup paling tidak satu episode pembengkakan akibat inflamasi kital pada sendi, nyeri, adanya kristal *Monosodium Urate* (MSU) dalam sendi khususnya cairan sinofial atau adanya tophus pada sendi (Indonesian Rheumatologist Association, 2018). Sedangkan kriteria partisipan pada grup sehat sebagai kontrol mencakup (1) tidak memiliki riwayat penyakit gout arthritis atau penyakit kronik lainnya, (2) Warga Indonesia yang berusia ≥ 18 tahun, (3) bersedia menjadi partisipan. Kriteria eksklusi pada kedua kelompok tersebut adalah apabila partisipan terdiagnosa penyakit inflamasi artitis lain seperti *rheumatoid arthritis* dan *spondyloarthritis*.

Penelitian ini telah lulus uji etik oleh *Review Board Ethics Committee of Taipei Medical University* (N201912052), Taipei, Taiwan, dan Universitas Kritis Satya Wacana, Salatiga, Indonesia (187/PE/KEPK.UKSW/2019), dan sesuai dengan ketentuan Deklarasi Helsinki. *Informed consent* tertulis diperoleh dari masing-masing responden setelah semua peserta menerima informasi lisan dan tertulis tentang penelitian. Penelitian ini disusun berdasarkan STROBE (von Elm et al., 2008).

Perhitungan Jumlah Sample

Penelitian ini menggunakan perangkat lunak G-Power 3.1 untuk menghitung ukuran sampel berdasarkan prosedur regresi (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007). Perhitungan sampel pada penelitian ini mempertimbangkan potensi faktor resiko, tingkat $\alpha = 0,007$ untuk mengurangi *Type-1 error*, *power* ($1 - \beta$) sebesar 0,97 (Cohen, 1988), dan probabilitas risiko dengan *odds ratio* 2,63 (Padang et al., 2006).

Dikarenakan penelitian ini hanya merekrut pasien gout arthritis yang baru didiagnosis dan mungkin tidak dapat merekrut dalam banyak kasus, penelitian ini meningkatkan jumlah partisipan sehat sebagai kelompok kontrol untuk meningkatkan validitas hasil penelitian. Oleh karena itu kami menggunakan rasio kelompok sakit (gout arthritis) : kelompok kontrol (sehat) yang direkomendasikan sebanyak 1:4 (Kurniasari, Karwur, Rayanti, Huruta, et al., 2021). Pada perhitungan ini, kami membutuhkan jumlah sampel minimal 373 partisipan. Selain itu, untuk memaksimalkan validitas hasil penelitian dan meminimalkan *margin error*, penelitian ini menambahkan 6% lebih banyak peserta ke total sampel. Akhirnya, penelitian ini merekrut 397 peserta yang terdiri dari 86 pasien dengan arthritis gout dan 311 kontrol (sehat).

Pengambilan Data

Pengambilan data pada penelitian ini dibantu oleh empat perawat profesional terlatih. Data tekanan darah dan Indeks Massa Tubuh (IMT) diambil pada data rekam medis dan dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan fisik secara langsung. Tingkat asam urat dikaji dengan analisis darah biokimia. Tusukan ujung jari standar digunakan untuk mendapatkan darah untuk kadar urat (Fabre et al., 2018). Kami menerapkan pemeriksaan tekanan darah pada lengan atas dengan posisi duduk (Cho, Tian, Lan, Zhao, & Yan, 2013). IMT dihitung dengan mengukur berat dan tinggi badan dan menggunakan rumus berat badan (kg)/tinggi badan² (m²), dan nilai tersebut dikonfirmasi dengan menggunakan rekam medis (Kurniasari, Karwur, Rayanti, Dharmana, et al., 2021).

Kuesioner digunakan untuk mengumpulkan data demografi yang terdiri dari karakteristik demografi peserta, termasuk jenis kelamin, status perkawinan, tingkat pendidikan, pendapatan, status pekerjaan, dan usia. Pendapatan bulanan dikategorikan berdasarkan kategorisasi pendapatan per kapita Indonesia. Kuesioner status merokok diterapkan untuk menilai status merokok. Validitas dan reliabilitas kuesioner dilaporkan dalam penelitian sebelumnya ((Tsai, Tsai, Yang, Wu, & Chuang, 2007).

Analisa Statistik

Distribusi karakteristik peserta dianalisa dengan menggunakan uji X² untuk data kategorikal dan uji-t untuk data numerikal. Variabel yang memenuhi *p-value* ≤ 0,05 dalam analisis univariat dimasukkan sebagai kovariat dalam analisa multivariat. Data kadar asam urat dan tekanan darah disediakan sebagai data numerik.

Odds ratio (OR) dan *adjusted OR* (AOR) dengan interval kepercayaan 95% (CI) dari hubungan tekanan darah sistolik dan tingkat urat pada risiko gout dianalisis dengan regresi logistik multivariat dengan mengontrol *covariat*. Analisis regresi logistik multivariat sesuai dengan data dimana variabel hasil (risiko gout) adalah binomial. Variabel kovariat terdiri dari konsumsi alkohol, jenis kelamin, tingkat

pendidikan, usia, tingkat asam urat, tekanan darah sistolik, dan IMT. Nilai signifikansi p -value <0,05 dianggap signifikan secara statistik. Semua analisis statistik dilakukan dengan menggunakan Paket Statistik untuk Ilmu Sosial (SPSS) versi 25 (Chicago, IL, USA) (Dyah Kurniasari et al., 2021).

ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Secara keseluruhan, penelitian ini didominasi oleh partisipan dengan jenis kelamin perempuan, telah menikah, tidak mengonsumsi alkohol, bekerja, memiliki pemasukan per bulan lebih dari Rp.5.000.000,-, dan lulus SD. Selain itu, partisipan didominasi oleh partisipan yang masuk dalam kategori bukan perokok, dengan rata-rata usia 50.51 tahun pada kelompok gout dan 45.73 tahun pada kelompok kontrol. Tekanan darah sistolik dengan rata-rata 140.34 mmHg pada kelompok gout dan 133.35 mmHg pada kelompok kontrol (sehat). Tekanan darah diastolik 84.58mmHg pada kelompok gout dan 84.34 pada kelompok kontrol. Menariknya, kelompok gout memiliki rata-rata 8.31 mg/dL dan 5.15 mg/dL untuk kelompok kontrol. Dari semua partisipan karakteristik, variabel konsumsi alkohol, jenis kelamin, tingkat pendidikan, usia, tingkat asam urat, tekanan darah sistolik, dan IMT merupakan variabel yang memiliki perbedaan signifikan antara kelompok gout dan kelompok kontrol. Oleh karena itu, variabel tersebut akan dilibatkan dalam analisa multivariat (Tabel 01).

Tabel 1. Distribusi demografik karakteristik antara kelompok gout dan kelompok kontrol (sehat) (n= 397)

Characteristic	Kelompok Gout (n= 86)		Kelompok Kontrol (Sehat) (n= 311)		p value
	n (mean)	% (SD)	n (mean)	% (SD)	
Jenis kelamin (n, %)					
Perempuan	48	55.8	213	68.50	<0.05 ^a
Laki-laki	38	44.20	98	31.50	
Status Pernikahan (n, %)					
Tidak/belum menikah	17	19.80	72	23.20	0.56 ^a
Menikah	69	80.20	239	76.80	
Konsumsi Alkohol (n, %)					
Tidak	54	62.80	254	81.70	<0.01 ^a
Minum alkohol	32	37.20	57	18.30	
Status Pekerjaan (n, %)					
Bekerja	50	58.10	154	49.50	0.18 ^a
Tidak bekerja	36	41.90	157	50.50	
Pemasukan/bulan (Rupiah) (n, %)					
<1.800.000 – 3.000.000	14	16.30	41	13.20	0.53 ^a
> 3.000.000 – 5.000.000	22	25.60	69	22.20	

> 5.000.000	50	58.10	201	64.60	
Tingkat pendidikan (n, %)					
Tidak lulus sekolah dasar	15	17.40	61	19.60	
Lulus sekolah dasar	29	33.70	148	47.60	
Lulus sekolah menengah ke atas dan di atasnya	42	48.80	102	32.80	<0.05 ^a
Smoking status (n, %)					
Tidak perokok	22	25.60	212	68.20	
Mantan perokok	5	5.80	7	2.30	
Perokok pasif	35	40.70	47	15.10	<0.01 ^a
Perokok aktif	24	27.90	45	14.50	
Usia (Tahun) (Mean ± SD)	50.51	13.96	45.73	15.37	<0.05 ^b
IMT (kg/m ²) (Mean ± SD)	27.05	4.31	25.33	4.24	<0.05 ^b
Asam Urat (mg/dL)	8.31	1.93	5.15	1.52	<0.001
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	140.34	19.32	133.35	19.43	<0.001
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	84.58	10.29	84.34	10.95	0.64

Catatan

n= frekuensi

IMT= Indeks Massa Tubuh

^a= Uji X²

^b= Uji ^t

SD= Standar Deviasi

Hasil analisa pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara tekanan darah sistolik dan penyakit gout arthritis. Jika dibandingkan dengan tekanan darah sistolik kurang dari atau sama dengan 131 mmHg, partisipan yang tekanan darah sistolik lebih dari 131 mmHg akan meningkatkan resiko penyakit gout arthritis dengan nilai *Odds ratio* 1.79. Lebih lanjut, partisipan dengan tekanan darah sistolik lebih dari 131 mmHg memiliki resiko menderita penyakit gout arthritis 1.70 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan partisipan dengan tekanan darah sistolik kurang dari atau sama dengan 131 mmHg setelah diadjust dengan kovariat. Pada penelitian ini, tekanan diastolik tidak berhubungan dengan resiko gout arthritis secara signifikan (Tabel 02).

Pada Tabel 02, partisipan yang memiliki tingkat asam urat lebih dari 6 mg/dL beresiko gout arthritis dibandingkan partisipan dengan tingkat asam urat kurang dari 6 mg/dL. Sebagai penekanan bahwa kondisi hiperurisemia pada kelompok sehat (kontrol) terdapat 81 (26%) memiliki tingkat asam urat lebih dari 6 mg/dL (Tabel 02). Dalam hal ini, data menunjukkan partisipan pada kelompok sehat apabila tidak mengontrol tingkat asam urat, dapat pula memiliki resiko penyakti gout arthritis.

Tabel 02. *Odds Ratio* (OR) dan *Adjusted odds ratio* (AOR) Resiko Gout Arthritis (N= 387)

Variabel	Grup Kontrol n= 311 (100%)	Grup Pasien Gout n= 86 (100%)	OR (95% CI)	AOR (95% CI)
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)				
≤131	168 (54%)	34 (39.5%)	1.0	1.0
>131	143 (46%)	52 (60.5)	1.79 (1.1-2.9)*	1.70 (1.0-3.0)*
Asam Urat (mg/dL)				
≤6	230 (74%)	2 (2.3%)	1.0	1.0
>6	81 (26%)	84 (97.7%)	119.2 (28.6-495.8)*	34.9 (18.4-66.4)*

Sumber: Data Primer diolah (2019)

Catatan: AOR telah di-*adjust* dengan covariat termasuk: konsumsi alcohol, jenis kelamin, tingkat pendidikan, usia, tingkat asam urat, tekanan darah sistolik, dan IMT.

*: Tingkat signifikansi p-value <0.05

OR: *Odds Ratio*

AOR: *Adjusted odds ratio*

IMT: Indeks Massa Tubuh

Mekanisme biologi yang mungkin terjadi pada hasil penelitian ini adalah bahwa tekanan darah sistolik diduga merusak fungsi ginjal khususnya fungsi glomerulus dan kerusakan *irreversible* pada vaskular ginjal. Perubahan glomerulus dan kerusakan *irreversible* pada vaskular ginjal ini menghasilkan deposisi urat pada dinding pembuluh darah dan kondisi ini dapat mengaktifkan *renin-angiotensin-aldosterone-dependent arteriopathies* dan meningkatkan respon inflamasi, serta meningkatkan *renal tubular reabsorption* sodium. Hasil berikutnya, *renin-angiotensin system (RAS)* dan *sodium reabsorption* teraktivasi. Pada akhirnya dapat meningkatkan tekanan darah sistolik (Dyah Kurniasari et al., 2021). Menariknya, kondisi ini kembali dapat merusak fungsi ginjal khususnya fungsi sekresi serum asam urat dan secara cepat menghasilkan hiperurisemia. Sebagai hasilnya, terjadi penurunan sekresi asam urat melalui ginjal dan menimbulkan gout arthritis. Oleh karena itu, kerusakan glomerular ginjal yang menghasilkan penurunan sekresi asam urat diduga menjadi mekanisme fundamental pada hubungan antara asam urat, peningkatan tekanan darah sistolik dan meningkatkan resiko gout arthritis (Cui et al., 2017; Krishnan, 2013; McAdams-Demarco, Law, Maynard, Coresh, & Baer, 2013; Weir & Dzau, 1999).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah, desain penelitian *case-control* dengan pengambilan data hanya sewaktu. Desain ini juga didampingi analisa hubungan antar variabel, sehingga penelitian ini tidak dapat menyimpulkan premis

sebab-akibat antar variabel. Selain itu, penelitian ini menggunakan instrumen kuesioner sehingga ada kemungkinan *recall-bias*. Namun, keterbatasan ini telah diimbangi dengan menggunakan kuesioner yang telah tervalidasi pada penelitian sebelumnya. Lebih lanjut, penelitian ini melakukan pemeriksaan fisik yang sifatnya objektif yang diasumsikan dapat mengkonfirmasi hasil data dari kuesioner. Penelitian lanjutan sangat direkomendasikan dengan menggunakan partisipan lebih banyak, serta karakter lebih bervariasi dengan pengambilan data lebih dari satu kali untuk meningkatkan validitas hubungan antara kondisi metabolik tubuh dengan resiko gout artritis.

SIMPULAN, KETERBATASAN DAN SARAN

Tekanan darah sistolik yang meningkat pada penderita hiperurisemia dapat meningkatkan resiko penyakit gout artritis. Oleh karena itu, mengontrol tekanan darah sistolik dapat menjadi salah satu strategi untuk menurunkan risiko gout artritis pada individu dengan hiperurisemia. Tenaga kesehatan khususnya perawat komunitas perlu melakukan program pengontrolan tekanan darah sistolik sebagai target konjungtif baru untuk pencegahan penyakit asam urat di masyarakat Indonesia. Mengedukasi masyarakat untuk mengontrol tekanan darah sistolik untuk mengurangi risiko penyakit gout artritis pada orang Indonesia sangat disarankan.

DAFTAR PUSTAKA

- Cao, Z., Cheng, Y., Li, S., Yang, H., Sun, L., Gao, Y., . . . Wang, Y. (2019). Mediation of the effect of serum uric acid on the risk of developing hypertension: a population-based cohort study. *J Transl Med*, *17*(1), 202. doi:10.1186/s12967-019-1953-9
- Cho, K., Tian, M., Lan, Y., Zhao, X., & Yan, L. L. (2013). Validation of the Omron HEM-7201 upper arm blood pressure monitor, for self-measurement in a high-altitude environment, according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. *Journal of human hypertension*, *27*(8), 487-491. doi:10.1038/jhh.2013.4
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*.
- Cui, L. F., Shi, H. J., Wu, S. L., Shu, R., Liu, N., Wang, G. Y., . . . Mu, R. (2017). Association of serum uric acid and risk of hypertension in adults: a prospective study of Kailuan Corporation cohort. *Clin Rheumatol*, *36*(5), 1103-1110. doi:10.1007/s10067-017-3548-2
- Dalbeth, N., Merriman, T. R., & Stamp, L. K. (2016). Gout. *The Lancet*, *6736*, 1-14.

doi:10.1016/S0140-6736(16)00346-9

- Darmawan, Muirden, Valkenburg, & Wigley. (1993). The epidemiology of rheumatoid arthritis in Indonesia. *British Journal of Rheumatology*, 32, 537-540. doi:<https://doi.org/10.1093/rheumatology/32.7.537>
- Dyah Kurniasari, M., Karwur, F. F., Rayanti, R. E., Huruta, A. D., Lin, Y. H., Weng, S. F., & Tsai, H. T. (2021). Increased Systolic Blood Pressure Mediates the Relationship Between Urate and Gout Risk in Indonesia: A Novel Application of a Partial Least Squares-Structural Equation Model. *Biological Research for Nursing*, 24(1), 40-47. doi:10.1177/10998004211029044
- Fabre, S., Clerson, P., Launay, J.-M., Gautier, J.-F., Vidal-Trecan, T., Riveline, J.-P., . . . Bardin, T. (2018). Accuracy of the HumaSensplus point-of-care uric acid meter using capillary blood obtained by fingertip puncture. *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), 78. doi:10.1186/s13075-018-1585-0
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175-191. doi:10.3758/BF03193146
- Indonesian Rheumatologist Association. (2018). *Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout Perhimpunan Reumatologi Indonesia*. Retrieved from Jakarta:
- Krishnan, E. (2013). Chronic kidney disease and the risk of incident gout among middle-aged men: a seven-year prospective observational study. *Arthritis Rheum*, 65(12), 3271-3278. doi:10.1002/art.38171
- Kurniasari, M. D., Karwur, F. F., Rayanti, R. E., Dharmana, E., Rias, Y. A., Chou, K. R., & Tsai, H.-T. (2021). Second-Hand Smoke and Its Synergistic Effect with a Body-Mass Index of ≥ 24.9 kg/m² Increase the Risk of Gout Arthritis in Indonesia. *Int J Environ Res Public Health*, 18(8), 4324. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/8/4324>
- Kurniasari, M. D., Karwur, F. F., Rayanti, R. E., Huruta, A. D., Lin, Y. H., Weng, S. F., & Tsai, H. T. (2021). Increased Systolic Blood Pressure Mediates the Relationship Between Urate and Gout Risk in Indonesia: A Novel Application of a Partial Least Squares-Structural Equation Model. *Biological Research for Nursing*, 10998004211029044. doi:10.1177/10998004211029044
- Kurniasari, M. D., Karwur, F. F., Rayanti, R. E., Shih, Y. W., Yuliana, S., Miao, N. F., . . . Tsai, H. T. (2023). Immersion in Water Between 20-30°C Mediated

- Inflammations Marker to Reduced Pain Among Indonesian With Gout Arthritis: A Community-Based Randomized Controlled Trial. *Biological Research for Nursing*, 25(2), 267-281. doi:10.1177/10998004221132843
- Kurniasari, M. D., Monsen, K. A., Weng, S. F., Yang, C. Y., & Tsai, H. T. (2022). Cold Water Immersion Directly and Mediated by Alleviated Pain to Promote Quality of Life in Indonesian with Gout Arthritis: A Community-based Randomized Controlled Trial. *Biological Research for Nursing*, 24(2), 245-258. doi:10.1177/10998004211063547
- McAdams-Demarco, M. A., Law, A., Maynard, J. W., Coresh, J., & Baer, A. N. (2013). Risk factors for incident hyperuricemia during mid-adulthood in African American and White men and women enrolled in the ARIC cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14. doi:10.1186/1471-2474-14-347
- Padang, C., Muirden, K., Schumacher, R., Darmawan, J., & Nasution, A. (2006). Characteristics of chronic gout in Northern Sulawesi, Indonesia. *The Journal of Rheumatology*, 33, 1813-1817.
- Tsai, H.-t., Tsai, Y.-m., Yang, S.-f., Wu, K.-y., & Chuang, H.-y. (2007). Lifetime cigarette smoke and second-hand smoke and cervical intraepithelial neoplasm — A community-based case – control study ☆. *Gynecologic Oncology*, 105, 181-188. doi:10.1016/j.ygyno.2006.11.012
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*, 61(4), 344-349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
- Weir, M. R., & Dzau, V. J. (1999). The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens*, 12(12 Pt 3), 205s-213s. doi:10.1016/s0895-7061(99)00103-x
- Xia, Y., Wu, Q., Wang, H., Zhang, S., & Jiang, Y. (2019). Global, regional and national burden of gout , 1990 2017 : a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Rheumatology (Oxford, England)*. doi:10.1093/rheumatology/kez476
- Zhang, W.-Z. (2021). Why Does Hyperuricemia Not Necessarily Induce Gout? *Biomolecules*, 11(2), 280. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/2/280>