

HUBUNGAN ANTARA KADAR *LACTAT DEHIDROGENASE* (LDH) SERUM DAN ASAM URAT PADA PENDERITA LEUKEMIA BERDASARKAN GAMBARAN DARAH TEPI YANG DIRAWAT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2015

Prima K¹

ABSTRAK

Latar Belakang: Leukemia penyakit keganasan pada jaringan hematopoietik yang ditandai dengan penggantian elemen sumsum tulang normal oleh sel darah abnormal atau sel leukemik. Pada keganasan meningkatnya kadar LDH serum meningkat karena besarnya metabolisme dan pertukaran sel tumor. Peningkatan kadar asam urat disebabkan oleh penguraian asam nukleat apabila terjadi lisis sel-sel tumor akibat nekrosis atau kemoterapi.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara kadar LDH serum dan asam urat pada penderita leukemia berdasarkan gambaran darah tepi yang di rawat di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015.

Metode Penelitian: penelitian ini adalah jenis *survey analitik korelatif*, dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*. Dengan jumlah sampel 45 orang penderita leukemia berdasarkan gambaran darah tepi. Untuk mengetahui hubungan kadar LDH serum dan asam urat Uji statistik yang digunakan adalah uji *chi-square*.

Hasil Penelitian: Menunjukkan bahwa ada hubungan bermakna dengan nilai rerata kadar LDH serum normal 36 orang(80,0%) tidak normal 9 orang(20,0%). Rerata kadar asam urat normal 40 orang(88,9%) tidak normal 5 orang(11,1%). didapatkan nilai *p-value* =0,002 lebih kecil dari nilai alpha 0.05 yang berarti bahwa ada hubungan yang signifikan antara kadar LDH serum dan asam urat pada penderita leukemia berdasarkan gambaran darah tepi.

Kesimpulan: adanya hubungan antara kadar LDH dan asam urat pada pasien leukemia dengan nilai *p-value*=0,002 dan OR = 16,000.

Kata Kunci: Leukemia, *Lactat Dehidrogenase* (LDH) serum, Asam urat.

PENDAHULUAN

Leukemia adalah penyakit keganasan pada jaringan hematopoietik yang ditandai dengan penggantian elemen sumsum tulang normal oleh sel darah abnormal atau sel leukemik. Hal ini disebabkan oleh proliferasi tidak terkontrol dari klon sel darah immatur yang berasal dari sel induk hematopoietik. Sel leukemik tersebut juga ditemukan dalam darah perifer dan sering menginvasi jaringan retikuloendotelial seperti limpa, hati dan kelenjar limfe.¹

Leukemia diklasifikasikan berdasarkan tipe sel, baik menurut maturitas sel maupun turunan sel. Berdasarkan maturitas sel, leukemia dibedakan atas akut dan kronik. Jika sel ganas tersebut sebagian besar immatur (blast) maka leukemia diklasifikasikan akut, sedangkan jika yang dominan adalah sel matur maka diklasifikasikan sebagai leukemia kronik.²

Salah satu manifestasi klinis dari leukemia adalah perdarahan. Manifestasi perdarahan yang paling sering ditemukan berupa petekie, purpura atau ekimosis, yang terjadi pada 40-70% penderita leukemia akut pada saat didiagnosis. Lokasi perdarahan yang paling sering adalah pada kulit, mata, membran mukosa hidung, gingiva dan

saluran cerna. Perdarahan yang mengancam jiwa biasanya terjadi pada saluran cerna dan sistem saraf pusat, selain itu juga pada paru, uterus dan ovarium. Manifestasi perdarahan ini muncul sebagai akibat dari berbagai kelainan hemostasis.²

Perdarahan yang mengancam jiwa lebih sering terjadi pada leukemia akut dan merupakan masalah yang serius. Perdarahan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada leukemia akut terutama pada leukemia mielositik akut dengan diferensiasi monositik dan promielositik akut. Komplikasi perdarahan mengakibatkan mortalitas 7-10% pada pasien leukemia akut yang terjadi dalam beberapa hari atau minggu pertama setelah di diagnosis.¹

Penyebab tersering perdarahan pada leukemia adalah trombositopenia. Berkurangnya jumlah trombosit pada leukemia biasanya merupakan akibat dari infiltrasi ke sumsum tulang atau kemoterapi, namun bisa juga karena koagulasi intravaskular diseminata, proses imunologis dan hipersplenisme sekunder terhadap pembesaran limpa. Selain trombositopenia, perdarahan dapat juga akibat disfungsi trombosit, kelainan hepar dan fibrinolisis.¹

1. Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati Bandar Lampung

Adanya ketidakstabilan genetik dan ketidakmampuan memperbaiki kerusakan DNA yang berhubungan dengan meningkatnya resiko leukemia. Pada manusia, terdapat bukti kuat bahwa virus merupakan etiologi terjadi leukemia, yaitu *Human T-Lymphotropic Virus (HTLV)* dan retrovirus. Sinar radioaktif merupakan faktor eksternal yang paling jelas dapat menyebabkan leukemia. Sebelum proteksi terhadap sinar radioaktif rutin dilakukan, ahli radiologi mempunyai risiko menderita leukemia 10 kali lebih besar dibandingkan yang tidak bekerja dibagian tersebut. Zat-zat kimia (misal benzene, arsen, pestisida, kloramfenikol, fenibutazon) diduga dapat meningkatkan risiko terkena leukemia. Merokok merupakan salah satu faktor risiko untuk berkembangnya leukemia. Rokok mengandung leukemogen yang potensial untuk menderita leukemia terutama Leukemia Mielositik Akut (LMA).²

Menurut *World Health Organization (WHO)* setiap tahun terdapat 9 juta penderita kanker dan 5 juta orang akan meninggal dunia. Pada tahun 2005 di dunia, terdapat 7,6 juta orang meninggal akibat kanker dan 84 juta orang akan meninggal hingga 10 tahun ke depan.³

Pada tahun 2004 di Amerika Serikat terdapat insiden leukemia sebesar 33.252 kasus dan sekitar 23.300 orang meninggal dunia karena leukemia. Pada tahun 2008 terdapat insiden leukemia sebesar 48.490 kasus dan sekitar 21.710 orang meninggal karena leukemia. Dari seluruh jenis kanker yang di derita anak-anak adalah 33% diantaranya leukemia, LLA (Leukemia Limfositik Akut) adalah jenis leukemia yang sering terjadi pada usia ≤ 19 tahun.⁴

Pada tahun 2006, jumlah penderita kanker di rumah sakit di Indonesia, leukemia berada pada peringkat 5 dengan jumlah pasien rawat inap 2.513 (5,93%) dari seluruh pasien 31.188 dan pasien rawat jalan pada peringkat 7 dengan jumlah pasien 4,075 (4,42%) dari jumlah seluruh pasien 92,233.⁵

Hasil penelitian di RSUD.Pringadi Medan melaporkan bahwa pada tahun 2005-2009 tercatat 116 penderita leukemia yang dirawat inap. Rincian tiap tahun yaitu pada tahun 2005 jumlah penderita 27 orang, tahun 2006 jumlah penderita 25 orang, pada tahun 2007 jumlah penderita 20 orang. Tahun 2008 jumlah penderita 26 orang, dan tahun 2009 jumlah penderita 18 orang.⁶

Pada data yang diperoleh dari Rekam Medik di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2004-2007 ditemukan penderita leukemia rawat inap sebanyak 162 orang. Pada tahun 1997-1998 di rumah sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) terdapat 2.144 penderita kanker dan 109 menderita leukemia (5,08%), laki-laki 76 orang dan wanita 33 orang.⁷

Asam urat adalah senyawa nitrogen yang dihasilkan dari proses katabolisme purin baik dari diet maupun dari asam nukleat endrogen (asam deoksiribonukleat DNA). Asam urat sebagian besar di

eksresi melalui ginjal dan hanya sebagian kecil melalui saluran cerna. Ketika kadar asam urat meningkat, disebut hiperuresemia, penderita akan mengalami pirai (*gout*). Penyebab hiperuresemia karena produksi yang berlebihan atau eksresi yang menurun (seperti pada gagal ginjal).⁸

Lactat Dehidrogenase (LDH) enzim yang mengkatalisis konversi antar laktat dan piruvat. *Enzim* ini terbesar di jaringan dan jumlahnya paling banyak didalam ginjal, otot rangka, hati, dan miokardium. Konsentrasinya akan meningkat dalam darah bila jaringan ini luka.⁹

LDH *enzim* ini terbesar di jaringan dan jumlahnya paling banyak dalam ginjal, otot rangka, hati, miokardium. Konsentrasinya akan meningkat dalam darah bila jaringan tersebut ada yang rusak atau luka. Sedangkan pada asam urat sebagian besar di eksresi di dalam ginjal dan sebagian kecil dalam saluran cerna. Pada produksi yang berlebihan (seperti keganasan dan DNA sangat tinggi) atau eksresi yang menurun (seperti pada gagal ginjal) itu menyebabkan terjadi peningkatan kadar asam urat atau disebut hiperurisemia. Salah satu faktor terjadinya peningkatan kadar asam urat tersebut adanya leukemia.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka peneliti tertarik melakukan penelitian, yaitu : "Hubungan Antara Kadar *Lactat Dehidrogenase* serum dan asam urat pada penderita leukemia berdasarkan gambaran darah tepi yang dirawat di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang peneliti gunakan dalam penelitian ini menggunakan jenis penelitian *survey analitik korelatif*, dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran Umum

Penelitian ini dilakukan di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Februari 2015 sampai dengan April 2015. Data diambil dari bagian Laboratorium Patologi Klinik RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Didapatkan jumlah sampel sebanyak 45 pasien penderita leukemia yang dirawat di ruang Murai dan Kenanga RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Dari jumlah sampel yang didapat mulai dari usia 1 tahun sampai 51 tahun, kelompok usia paling banyak menderita leukemia adalah kelompok usia 1 tahun sampai 10 tahun sebanyak 13 orang (28,9%), dan kelompok usia paling sedikit menderita leukemia adalah 21 tahun sampai 30 tahun sebanyak 3 orang (6,7%). Berdasarkan sampel yang didapat Penderita leukemia dengan jenis kelamin

laki-laki sebanyak 28 orang (62,2%), sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 17 orang (37,8%). Hasil penelitian dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Analisa Univariat

Analisis yang dilakukan dengan maksud untuk mendapatkan distribusi frekuensi dan presentase dari kadar LDH serum dan asam urat pada pasien penderita leukemia berdasarkan gambaran darah tepi yang dirawat di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015.

Hasil penelitian mendapatkan jumlah penderita Leukemia akut sebanyak 42 orang, AML 20 orang (44,4%) dan ALL 22 orang (48,9%). Sedangkan Leukemia kronis sebanyak 3 orang, CML 3 orang (6,7%) dan tidak terdapat pasien CLL pada penelitian ini. Jenis Leukemia ini didapatkan dari hasil pemeriksaan Morfologi darah tepi.

Tabel 1.

Distribusi Frekuensi Penderita Leukemia Akut dan Kronik yang dirawat di RSUD.Dr.Hi. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015

Jenis Leukemia	Frekuensi	Presentase
Akut		
AML	20	44,4
ALL	22	48,9
Kronik		
CML	3	6,7
CLL	0	0
Total	45	100

Berdasarkan kelompok jenis kelamin menunjukkan bahwa sampel berjenis kelamin laki - laki sebanyak 28 orang (62.2%) dan sampel berjenis kelamin perempuan sebanyak 17 orang (37.8%).

Tabel 2

Distribusi Frekuensi Penderita Leukemia Berdasarkan Jenis Kelamin pasien yang dirawat di RSUD.Dr.Hi. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015

Jenis Kelamin	Frekuensi	Presentase
Laki - laki	28	62.2
Perempuan	17	37.8
Total	45	100

Berdasarkan kelompok usia menunjukkan bahwa usia sampel terbanyak berada direntang umur 1-10 tahun sebanyak 13 orang (28.9%), pada umur 11-20 tahun sebanyak 7 orang (15.6%), pada umur 21-30 tahun sebanyak 3 orang (6.7%), pada umur 31-40 tahun sebanyak 6 orang (13.3%), pada umur 40-50 tahun sebanyak 11 orang (24.4%), pada umur ≥51 tahun sebanyak 5 orang (11.1%).

Tabel 3.

Distribusi Frekuensi Penderita Leukemia Berdasarkan Kelompok Usia pasien yang dirawat di RSUD.Dr.Hi. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015

Usia	Frekuensi	Presentase
1-10 th	13	28.9
11-20 th	7	15.6
21-30 th	3	6.7
31-40 th	6	13.3
40-50 th	11	24.4
≥51 th	5	11.1
Total	45	100

Berdasarkan tabel 4 diketahui bahwa rerata kadar LDH serum normal pada pasien Leukemia pada AML 15 orang , ALL 18 orang , CML 2 orang. Sedangkan pada keadaan kadar LDH serum tidak normal sebanyak pada AML 5 orang , ALL 4 orang , CML 1 orang.

Tabel 4.

Rerata Kadar LDH Serum pada Pasien Leukemia yang dirawat di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015

Jenis Leukemia	Kadar LDH		Total
	Normal	Tidak Normal	
AML	15	5	20
ALL	18	4	22
CML	2	1	3

Berdasarkan tabel 5 diketahui rerata kadar asam urat normal pada pasien Leukemia pada AML 15 orang , ALL 19 orang, CML 2 orang . Sedangkan pada keadaan kadar asam urat tidak normal pada AML 5 orang , ALL 3 orang , CML 1 orang.

Tabel 5

Rerata Kadar Asam Urat pada Pasien Leukemia yang dirawat di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015

Jenis Leukemia	Kadar Asam Urat		Total
	Normal	Tidak Normal	
AML	15	5	20
ALL	19	3	22
CML	2	1	3

Analisa Bivariat

Analisis bivariat ini dilakukan bertujuan untuk mendapatkan hubungan antara kadar LDH serum dan asam urat pada pasien penderita leukemia berdasarkan

gambaran darah tepi. Untuk mengetahui hubungan tersebut penelitian ini menggunakan uji *chi-square*.

Berdasarkan tabel 6 diketahui bahwa responden dengan kadar LDH serum dan asam urat normal sebanyak 32 orang (94.4%), sedangkan responden dengan kadar LDH serum normal dan pada asam urat nya tidak normal sebanyak 3 orang (8.6%). Dan diketahui bahwa responden dengan kadar LDH serum tidak normal dan asam urat normal sebanyak 4 orang (40.0%), sedangkan responden

dengan kadar LDH serum dan asam urat tidak normal sebanyak 6 orang (60.0%).

Hasil uji statistik dengan *chi square* didapatkan *p-value* = 0,002 yang berarti bahwa ada hubungan yang signifikan antara kadar LDH serum dan asam urat pada penderita leukemia berdasarkan gambaran darah tepi yang dirawat di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Kemudian didapatkan OR = 16,000 yang berarti dapat disimpulkan terdapat hubungan antara jumlah kadar LDH serum dan asam urat pada pasien leukemia.

Tabel 6
Analisa Hubungan Antara Kadar LDH dan Asam Urat pada Penderita Leukemia Berdasarkan Gambaran Darah Tepi yang dirawat di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015

LDH serum	Asam urat				Total		P Value	OR 95% CI
	Normal		Tidak Normal		n	%		
	n	%	n	%				
Normal	32	94.4	3	8.6	35	100	0,002	16,000 (2.830- 90.465)
Tidak Normal	4	40.0	6	60.0	10	100		
Total	36	80.0	9	20.0	45	100		

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Februari 2015 sampai dengan April 2015. Data diambil dari bagian Laboratorium Patologi Klinik RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Didapatkan jumlah sampel sebanyak 45 pasien penderita leukemia yang dirawat di ruang Murai dan Kenanga RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Dari jumlah sampel yang didapat mulai dari usia 1 tahun sampai 51 tahun, kelompok usia paling banyak menderita leukemia adalah kelompok usia 1 tahun sampai 10 tahun sebanyak 13 orang (28,9%), dan kelompok usia paling sedikit menderita leukemia adalah 21 tahun sampai 30 tahun sebanyak 3 orang responden (6,7%). Berdasarkan sampel yang didapat Penderita leukemia dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 28 orang responden (62,2%), sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 17 orang responden (37,8%).

Pada penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar pasien memiliki nilai kadar LDH normal (77.8%) dan kadar asam urat normal (80%). Dari hasil penelitian dengan menggunakan uji *chi square* didapatkan nilai *p-value* = 0,002 dengan didapatkan nilai OR = 16,000 sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan antara jumlah LDH dengan asam urat pada pasien leukemia.

LDH merupakan suatu molekul tetrametrik yang mengandung empat sub unit dari dua bentuk : H (jantung) dan M (otot), yang berkombinasi sehingga menghasilkan lima isoenzim yang diberi nama LDH (H4) sampai LDH (M4).⁹ LDH *enzyme* ini terbesar di jaringan dan jumlahnya paling banyak dalam ginjal, otot rangka, hati, miokardium.

Konsentrasinya akan meningkat dalam darah bila jaringan tersebut ada yang rusak atau luka. Aktifitas LDH total dalam serum diperkirakan meningkat pada hampir semua keadaan penyakit yang mengalami kerusakan atau destruksi sel. Selain itu aktifitas LDH total juga merupakan indikator yang relatif sensitiv yang menunjukkan sedang berlangsungnya proses patologik. LDH3 berhubungan dengan penyakit paru, selain itu LDH2, LDH3, dan LDH4 sering meningkat pada pasien dengan keganasan dan beban tumor yang besar karena metabolisme dan pertukaran sel tumor.

Sedangkan asam urat adalah senyawa nitrogen yang dihasilkan dari proses katabolisme purin baik dari diet maupun dari asam nukleat endrogen (asam deoksiribonukleat DNA). Asam urat sebagian besar diekskresi melalui ginjal dan hanya sebagian kecil melalui saluran cerna. Ketika kadar asam urat meningkat disebut hiperurisemia, penderita akan mengalami pirai (gout). Penyebab hiperurisemia karena produksi yang berlebihan atau ekskresi yang menurun (seperti pada gagal ginjal). Produksi yang berlebihan didapatkan pada penderita keganasan, terjadi turnover purin dan DNA sangat tinggi.

Dalam tubuh manusia terdapat *enzyme* asam urat oksidase atau urikase yang akan mengoksidase asam urat. Defisiensi asam urikase pada manusia akan mengakibatkan tingginya kadar asam urat dalam jumlah leukosit yang lebih tinggi dengan jumlah indeks DNA sel blast yang lebih rendah, jumlah trombosit yang lebih rendah dan ukuran limpa yang lebih besar. Pasien dengan tingkat LDH tertinggi (>1000U/L).¹⁴ Pada leukemia atau keganasan lain, peningkatan produksi secara bermakna

disebabkan oleh penguraian asam nukleat apabila terjadi lisis sel-sel tumor akibat nekrosis atau kemoterapi.

KESIMPULAN

Penelitian ini dilakukan di RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Februari 2015 sampai dengan April 2015. Data diambil dari bagian Laboratorium Patologi Klinik RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

1. Didapatkan jumlah sampel sebanyak 45 pasien penderita leukemia yang dirawat diruang Murai dan Kenanga RSUD.Dr.Hi.Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
2. Hasil penelitian mendapatkan jumlah penderita Leukemia akut sebanyak 42 orang, AML 20 orang (44,4%) dan ALL 22 orang (48,9%). Sedangkan Leukemia kronis sebanyak 3 orang, CML 3 orang (6,7%) dan tidak terdapat pasien CLL pada penelitian ini.
3. Rerata kadar LDH serum normal pada pasien Leukemia pada AML 15 orang (80,0%) , ALL 18 orang (81,8%), CML 2 orang (66,7%). Sedangkan pada keadaan kadar LDH serum tidak normal sebanyak pada AML 5 orang (20,0%), ALL 4 orang (18,2%), CML 1 orang (33,3%).
4. rerata kadar asam urat normal pada pasien Leukemia pada AML 15 orang (95,0%), ALL 19 orang (90,9%), CML 2 orang (33,3%). Sedangkan pada keadaan kadar asam urat tidak normal pada AML 5 orang (66,7%). ALL 3 orang (9,1%), CML 1 orang (5,0%).
5. Pada penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar pasien memiliki nilai kadar LDH normal (77.8%) dan kadar asam urat normal (80%). Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka peneliti menarik kesimpulan, Dari hasil penelitian dengan menggunakan uji *chi square* didapatkan nilai p-value = 0,002 dengan didapatkan nilai OR = 16,000 sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan antara jumlah LDH dengan asam urat pada pasien leukemia.

SARAN

1. Bagi Institusi Pendidikan
Agar hasil penelitian ini dapat dijadikan referensi dan daftar kepustakaan bagi mahasiswa khususnya mahasiswa kedokteran Universitas Malahayati Bandar Lampung.
2. Bagi Instansi Kesehatan
Perlunya peningkatan usaha untuk melakukan edukasi yang secara cermat dan lebih teliti kepada penderita leukemia mengenai pentingnya meningkatkan lebih

sederhana kepada penderita sehingga penderita lebih mengerti dan mudah untuk mengaplikasikannya.

3. Bagi Peneliti Selanjutnya
Diharapkan mampu untuk menjadi dasar, pondasi dan bahan rujukan untuk dilakukan penelitian-penelitian lainnya yang mampu memberikan manfaat bagi penderita leukemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bakta,M.I, Hematologi Klinik Ringkas, Jakarta. EGC ; 2006. Halaman : 120-123.
2. Price S.A, Wilson L, Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Volume 1 Edisi VI. Jakarta; 2006, Halaman 271-273.
3. *World Health Organization* (WHO),Global Cancer Rates Could Increase by 50% to Million by 2020; 2007.Halaman 15.
4. *American Cancer Society, Cancer Fact and Statistis*; 2007 Dalam diakses tanggal 10 Oktober 2014.
5. Depkes RI, Undang-Undang Kesehatan (UU RI No. 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan). Jakarta; 2009.Halaman 69.
6. Uliyartha,P.H, 2009. Karakteristik Penderita Leukemia Rawat Inap di RSUD.Pringadi Medan Tahun 2005-2009. USU. Halaman 1.
7. Simamora I, Karakteristik Penderita Leukemia Rawat Inap di RSUP.H.Adam Malik Medan Tahun 2007. Skripsi FK USU; 2009.Halaman 32.
8. Maymun S, Asam Urat dan Hiperuresemia. Majalah Kedokteran Nusantara Volume 40.No 1. Halaman 18. 2007.
9. Ellyza N, Sofitri. Hiperuresemia,pra diabetes. Jurnal Kesehatan Andalas Halaman 1-6. 2012;1(2).
10. Ronald. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium Darah. Jilid II, Halaman 141-165 Jakarta : EGC.2004.
11. Aru W. Sudoyo, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II Edisi VI. Halaman 1234-1276 Jakarta : Interna Publishing; 2009.
12. Davey, Petrick dkk. 2006. *At a Glance Medicine*. Jakarta : EGC 2006
13. Sylvia, A Price. *Patofisiologi Kedokteran*. Edisi Ketujuh, EGC, Jakarta.2005. Halaman 271-281.
14. Thomson,A.D, Cotton,R,E. Catatan Kuliah Patologi. Jakarta. EGC; 1997.
15. Sudoyono W.A dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Edisi IV. Jakarta. Interna Publishing ; 2009. Halaman 2558-2559.
16. Ridwan, Amiruddin. Pemeriksaan Laboratorium Darah. Edisi VI. Jakarta ; EGC. 2007. Halaman 98.

17. Simon, Sumanto Neoplasma Sistem Hematopietik leukemia, jilid 2, jakarta 2003. Fakultas Kedokteran Unika Atmajaya. Halaman 135.
18. Azwar A, Prihartono J. Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Masyarakat. Binarupa Aksara. Jakarta ; 2012. Halaman 35.
19. Siswanto, Susila, Suyanto. Metodologi Penelitian Kesehatan dan Kedokteran. Bursa Ilmu. Yogyakarta ; 2013. Halaman 323.
20. Nasution. Farmakologi Klinik. Yogyakarta. Alpha beta. 2009. Halaman 85.
21. Pui CH. Introduction-optimal treatment of malignancies associated with hyperurecemia. Semin Hematol. 2001; 38: Halaman 1-3.