

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK HERBA MENIRAN (*Phyllanthus niruri*)
TERHADAP VOLUME URIN MENCIT HIPERURISEMIA**

**Muhtadi¹⁾, Nurcahyanti Wahyuningtyas²⁾, EM Sutrisna³⁾, Andi Suhendi⁴⁾, dan
Zuvita Dwi Permatasari⁵⁾**

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
email: muhtadi@ums.ac.id

² Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
email: Nurcahyanti.Wahyuningtyas@ums.ac.id

³ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
email: Em.Sutrisna@ums.ac.id

⁴ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
email: andi.suhendi@ums.ac.id

⁵ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
email: muhtadi@ums.ac.id

Abstract

*Meniran (*Phyllanthus niruri* L) herbal extract had shown antihyperuricemia effect through uricosuric action. The purpose of this study was to determine the effect of 200 mg/kg.bw extracts in increase the urine volume of hyperuricemic mice. This study was a quasi-experimental with a complete randomized block design. Fifteen mice were divided into 3 groups. Such as, normal group was given aqua pro injection 1 mL/20 g.bw (i.p) and distilled water with 0.5 mL/20g.bw (p.o), negative group was given 250 mg/kg potassium oxonate (i.p) and distilled water with 5 mL/20g.bw (p.o), treatment group was given 250 mg/kg.bw potassium oxonate (i.p) and 200 mg/ kg.bw extracts of meniran (p.o). Cumulative urine volume was measured at the 0,1,2,3,4,5,6,7,8 and 24 hour for 3 days. Volume of drinking and feed were accounted for 3 days. Data was analyzed with Kruskal-Wallis and Mann Whitney Test. The result showed that in negative group the urine volume produced was higher than the normal group (p = 0.007). Meanwhile, urine volume of others group was lower than negative control (p = 0.011). Based on the data, meniran extract could not increase the urine volume in hyperuricemia mice, aside from the extract can increase the urine volume in normal mice.*

Keywords: *Phyllanthus niruri, hyperuricemia, urinary volume*

PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Secara biokimia akan terjadi hipersaturasi yaitu kelarutan asam urat di serum yang melewati ambang batasnya. Hiperurisemia dapat disebabkan karena adanya peningkatan metabolisme asam urat, penurunan pengeluaran asam urat urin, atau gabungan keduanya (Sudoyo et al., 2007). Hiperurisemia didefinisikan keadaan dengan kelebihan kadar asam urat yaitu >7,0 mg/dL (413 mmol/L) pada pria dan kadar asam urat

> 6,0 mg /dL (354 mmol/L) pada wanita (Schlesinger, 2005). Prevalensi hiperurisemia kira-kira 2,6-47,2% yang bervariasi pada berbagai populasi (Hidayat, 2009).

Meniran merupakan salah satu tanaman herbal yang memiliki khasiat dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit termasuk hiperurisemia. Herba meniran merupakan tanaman obat asli Indonesia yang mengandung senyawa kimia turunan lignan, alkaloid, flavonoid, triterpenoid, saponin, tannin dan kandungan kimia lainnya (Mangunwardoyo et al., 2005; Samali et al., 2011). Pada penelitian sebelumnya, Muhtadi et al (2010) melaporkan bahwa ekstrak herba

meniran 200 mg/KgBB dapat menurunkan kadar asam urat cukup signifikan. Pada penelitian Murugaiyah (2008), kandungan filantin di dalam ekstrak metanol meniran memiliki kemampuan dalam ekskresi asam urat melalui aksi urikosurik. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Udupa et al (2010) menjelaskan bahwa ekstrak herba meniran secara signifikan memiliki aktivitas diuretik dengan meningkatkan ekskresi natrium, kalium, dan klorida. Diuresis tersebut menunjukkan penambahan volume urin yang diproduksi dan jumlah pengeluaran (kehilangan) zat-zat terlarut dan air (Nafrialdi, 2008).

Diuresis dapat menghilangkan udem dengan mengeluarkan air dan natrium klorida secukupnya atau lebih (Mutschler, 1986), namun bila terjadi diuresis berlebihan dapat menyebabkan gangguan elektrolit, dehidrasi dan insufisiensi ginjal (Dipiro et al., 2008) bahkan dapat memperparah keadaan hiperurisemia tersebut (Brest et al, 1966). Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak herba meniran terhadap volume urin pada mencit hiperurisemia karena berhubungan dengan kemungkinan adanya efek samping diuresis dari pengobatan antihiperurisemia menggunakan ekstrak meniran tersebut.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan hewan uji (Ohaus), timbangan analitik (Ohaus), spuit injeksi volum 1 mL dan 3 mL (Terumo), spuit oral ukuran 18 gauge (Terumo), pipa kapiler (Assistant), ependrof, Spektrofotometer (Stardust FC 15), sonifikator (Branson), sentrifuge (Mini spin), dan metabolic cage.

Bahan: Ekstrak herba meniran (tim RAPID Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta 2010-2012), mencit putih jantan galur Swiss dengan berat rata-rata 20-30 gram dan berumur 2-3 bulan dari Mister Tiput Peternakan Tikus Putih dan Mencit Semarang, makanan mencit (pellet BR), potassium oxonate p.a (Aldrich Chemical company), aqua p.i, aquadest serta

bahan pengukur asam urat yang terdiri dari reagen Uric Acid FS*TBHBA (2,4,6-Tribromo-3-hydroxybenzoic acid) (DyaSys).

Jalannya Penelitian

Pembuatan ekstrak meniran

Ekstrak dibuat dengan cara dekokta yaitu dengan menimbang 1 kg simplisia dan dimasukkan ke dalam panci infusa. Ditambahkan aquadest sampai terendam dan direbus selama 30 menit (dihitung saat suhu 900C). Dipisahkan menggunakan sentrifuge dan diambil bagian atas. Dimasukkan ke dalam evaporator dengan suhu 600C selama 8 jam sehingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental kemudian dimasukkan ke dalam vacuum dry oven sampai kering. Pembuatan Hiperurisemia

Pembuatan hiperurisemia dilakukan setiap hari selama 3 hari dengan pemberian Potassium oxonate 250 mg/KgBB secara intraperitoneal 1 jam sebelum pemberian sediaan uji (Haidari et al., 2009).

Penentuan Jangka Waktu Hiperurisemia

Mencit diadaptasi terlebih dahulu pada lingkungan penelitian selama satu minggu pada suhu kandang dan tidak diberi makan 1 jam sebelum penelitian dimulai (Haidari et al., 2009). Lima belas ekor mencit putih jantan ditimbang bobotnya kemudian dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing 3 ekor mencit. Masing-masing mencit diambil darahnya dari vena opthalmikus 0,5 mL pada jam ke-0, kemudian kelompok 2, 3, 4, dan 5 diinduksi potassium oxonate intraperitoneal 250 mg/KgBB, 1 jam kemudian diberi aquadest peroral 0,5 ml/gBB. Pada jam ke-2, 4, 6 dan 8 setelah pemberian potassium oxonate diambil darahnya kemudian didiamkan minimal 30 menit pada suhu kamar, disentrifuge dengan kecepatan 12000 rpm selama 5 menit. Serum tersebut diambil 20µL dan dimasukkan ke dalam kuvet dengan menambahkan 1000 µL monoreagen Uric Acid FS*TBHBA (2,4,6-Tribromo-3-hydroxybenzoic acid), diinkubasi selama 10

menit pada suhu 370C untuk dibaca kadar asam urat pada λ 546 nm.

Penentuan Volume Urin Mencit Hiperurisemia

Lima belas mencit dibagi menjadi 3 kelompok dengan tiap kelompok 5 mencit. Kelompok I (kontrol normal) diberi aqua p.i 1mL/20gBB secara intraperitoneal. Kelompok II (kontrol negatif) dan III (ekstrak herba meniran) diberi potassium oxonate 250 mg/kgBB secara intraperitoneal. Setelah 1 jam kelompok I dan II diberi aquadest 0,5 ml/20gBB secara peroral. dan kelompok III diberi ekstrak herba meniran 200 mg/kgBB secara peroral. Selama perlakuan volume urin ditampung dalam metabolic cage dan diperoleh data kumulatif volume urin selama 3 hari pada jam ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, dan 24. Volume minum dan berat makan dicatat selama 3 hari.

Analisis Data

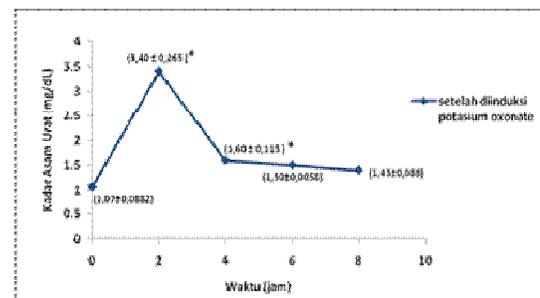
Pada uji penentuan jangka waktu hiperurisemia data yang diperoleh adalah data kadar asam urat darah yang homogen dan terdistribusi normal sehingga dianalisis dengan menggunakan anova satu jalan kemudian dilanjutkan dengan uji *Least Significant Difference* (LSD) dengan taraf kepercayaan 95 %. Pada penentuan volume urin, data yang diperoleh adalah data volume urin kumulatif yang tidak terdistribusi normal dan tidak homogen sehingga dianalisis dengan kruskal wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann whitney dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan Jangka Waktu Hiperurisemia

Uji penentuan jangka waktu hiperurisemia ini dilakukan untuk mengetahui jangka waktu hiperurisemia pada mencit yang telah diinduksi potassium oxonate. Uji ini dilakukan dengan membandingkan antara kadar asam urat sebelum (baseline) dan setelah diinduksi potassium oxonate 250 mg/kgBB secara

intraperitoneal. Pada uji anova satu jalan diperoleh bahwa pada mencit jantan putih terdapat peningkatan kadar asam urat setelah 2 jam pemberian potassium oksonat yaitu dari $1,07 \pm 0,882$ mg/dL menjadi $3,40 \pm 0,265$ mg/dL ($p=0,000$) dan merupakan kadar asam urat maksimal. Kadar asam urat kemudian mengalami penurunan pada jam ke-6 dan ke-8 yang mulai mendekati normal. Dari hasil analisis post hoc dapat dilihat bahwa peningkatan kadar asam urat dari normalnya terjadi pada jam ke-2 ($p=0,000$) hingga jam ke-4 ($p=0,025$). Jadi jangka waktu hiperurisemia terjadi hingga jam ke-4 setelah pemberian potassium oxonate (gambar 1).



Gambar 1. Grafik Kadar asam urat dalam darah pada penentuan jangka waktu hiperurisemia

Profil Volume Urin Kumulatif Saat Hiperurisemia

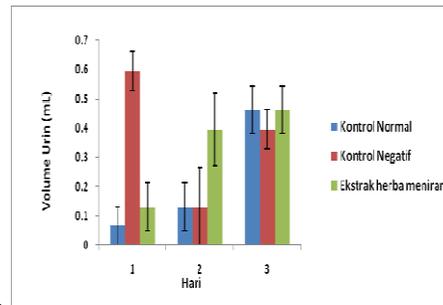
Profil volume urin kumulatif saat hiperurisemia (jam ke-1 sampai 4) pada hari pertama (gambar 2a) untuk kelompok kontrol negatif memiliki volume urin yang lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol normal ($p=0,007$) meskipun volume minum dan berat makan yang dikonsumsi adalah sama ($p>0,05$). Jadi, pengeluaran urin tersebut tidak dipengaruhi oleh adanya faktor minum dan makan yang dikonsumsi tetapi dikarenakan kondisi hiperurisemia tersebut. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa selain meningkatkan asam urat plasma, pemberian potassium oxonate juga dapat meningkatkan volume urin (Yonetani dan Iwaki, 1983) sedangkan pada kelompok ekstrak meniran memiliki volume urin yang lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol negatif ($p=0,011$). Volume minum

dan berat makan kelompok ekstrak meniran setara dengan kelompok kontrol normal ($p>0,05$). Jadi, pada hari pertama ekstrak meniran tidak dapat menyebabkan diuresis pada mencit hiperurisemia.

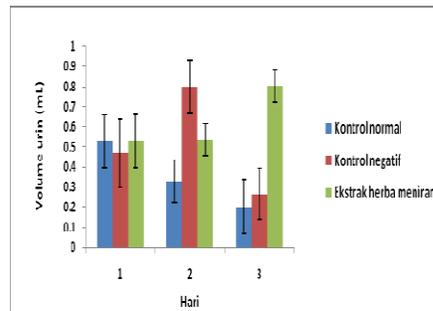
Profil volume urin kumulatif dari hari pertama sampai hari kedua untuk kelompok kontrol negatif cenderung mengalami penurunan ($p= 0,028$) meskipun volume minum dan berat makan setara dengan kelompok normal ($p>0,05$) sedangkan profil volume urin, volume minum dan berat makan kelompok kontrol negatif pada hari ketiga setara dengan hari pertama dan hari kedua ($p>0,05$). Pada kelompok ekstrak meniran cenderung memiliki volume urin, volume minum dan berat makan yang sama selama tiga hari tersebut ($p>0,05$). Oleh karena itu, dapat dilihat bahwa ekstrak herba meniran tidak dapat meningkatkan volume urin saat mencit mengalami hiperurisemia baik pada hari pertama, kedua maupun ketiga meskipun sebenarnya ekstrak herba meniran memiliki efek diuretik (Udupa et al., 2010). Hal tersebut kemungkinan dikarenakan efek diuresis dari ekstrak meniran tidak terlihat akibat kondisi mencit yang mengalami hiperurisemia itu sendiri telah dapat menyebabkan peningkatan volume urin meskipun hal tersebut belum dapat menjadi alasan yang pasti karena pemberian ekstrak pada hari kedua dan ketiga belum diketahui kondisi mencit masih mengalami hiperurisemia atau tidak karena adanya pemberian ekstrak pada hari pertama dan tidak dilakukannya pengukuran kadar asam urat dalam urin.

Profil Volume Urin Kumulatif Saat Tidak Hiperurisemia

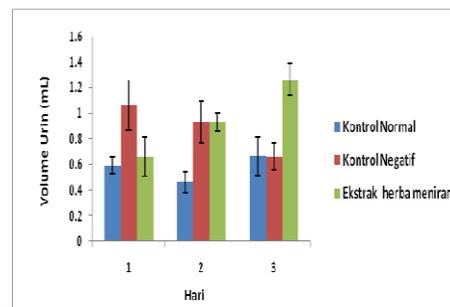
Profil volume urin kumulatif saat tidak hiperurisemia (jam ke-4 sampai 24) (gambar 2b) pada hari pertama volume urin yang dikeluarkan antara kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak herba meniran adalah sama ($p=0,966$).



a.



b.



c.

Gambar 2. Profil rata-rata volume urin kumulatif jam ke-1 sampai 4 (a), jam ke-4 sampai 24 (b) jam ke-1 sampai 24 (c) selama 3 hari

Berat makan kelompok kontrol negatif lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol normal sedangkan volume minumannya adalah sama ($p>0,05$). Pada hari kedua, volume urin yang dikeluarkan kelompok kontrol negatif lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol normal ($p=0,029$) meskipun volume minum dan berat makannya sama ($p>0,05$). Kelompok ekstrak herba meniran memiliki volume urin, volume minum, dan berat makan yang sama dengan kelompok kontrol negatif ($p>0,05$). Pada hari ketiga, kelompok kontrol negatif memiliki volume urin, volume

minum dan berat makan yang sama dengan kelompok kontrol normal ($p>0,05$). Kelompok ekstrak meniran mengeluarkan urin dengan jumlah yang lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol negatif ($p=0,017$) meskipun volume minum dan berat makan yang dikonsumsi adalah sama ($p>0,05$). Diuresis tersebut kemungkinan disebabkan efek diuretik yang dimiliki meniran dimana dengan dosis 200 mg/kg dan 400 mg/kg dapat meningkatkan ekskresi natrium, kalium, dan klorida (Udupa et al., 2010) namun belum diketahui senyawa yang bertanggung jawab menyebabkan diuresis tersebut.

Profil volume urin dan volume minum kumulatif selama 3 hari untuk kelompok kontrol negatif antara hari pertama dengan hari kedua cenderung sama ($p>0,05$) namun terjadi kenaikan berat makan yang dikonsumsi dari hari pertama sampai hari kedua ($p=0,028$). Volume urin kelompok kontrol negatif saat tidak hiperurisemia (jam ke-4 sampai 24) pada hari kedua memiliki volume urin yang lebih banyak dibandingkan saat mencit mengalami hiperurisemia (jam ke-1 sampai 4), hal tersebut kemungkinan dikarenakan adanya pengaruh volume minum yang dikonsumsi pada jam sebelumnya dan pengeluaran volume urin yang tertunda saat mencit mengalami hiperurisemia. Hal ini juga dapat digunakan untuk membuktikan kenapa terjadi penurunan volume urin yang dikeluarkan kelompok kontrol negatif pada hari kedua dari hari pertama saat mencit hiperurisemia. Volume urin dan volume minum kelompok kontrol negatif hari ketiga cenderung sama dengan hari pertama dan hari kedua ($p>0,05$) sedangkan berat makan cenderung meningkat pada hari ketiga dibandingkan hari pertama ($p=0,028$) namun memiliki berat makan yang setara antara hari kedua dengan hari ketiga ($p=0,602$). Pada kelompok ekstrak herba meniran, hari pertama cenderung sama dengan hari kedua ($p=0,286$) dan hari ketiga ($p=0,065$) sedangkan volume urin pada hari ketiga cenderung meningkat dari hari kedua ($p=0,033$) meskipun memiliki volume

minum dan berat makan yang sama ($p>0,05$).

Profil volume urin secara keseluruhan (jam ke-1 sampai 24) (gambar 2c), kelompok kontrol negatif selama tiga hari mengalami penurunan dari hari pertama sampai hari ketiga. Pada hari kedua, penurunan tersebut kemungkinan dikarenakan saat mencit mengalami hiperurisemia atau peningkatan kadar asam urat dalam darah akan mempengaruhi fungsi dan struktur ginjal akibat dari peradangan kronis dan disfungsi endotel (Viazzi et al., 2007) dan hiperurisemia secara signifikan dapat meningkatkan resiko gagal ginjal (Edwards, 2008) yang kemudian menyebabkan penurunan volume urin yang dikeluarkan (Venkataraman and Kellum, 2007). Penurunan volume urin kelompok kontrol negatif pada hari ketiga kemungkinan dikarenakan adanya ekstrak meniran yang menyebabkan pengeluaran urin lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol negatif sehingga volume urin kelompok kontrol negatif turun mendekati normal.

Berdasarkan uraian di atas, ekstrak herba meniran 200 mg/kgBB dapat meningkatkan volume urin pada mencit mulai pada hari ketiga yaitu pada jam ke-4 sampai 24 (mencit tidak hiperurisemia) namun tidak dapat meningkatkan volume urin saat mencit mengalami hiperurisemia. Menurut Murugaiyah (2008) ekstrak methanol meniran dosis 100-1000 mg/kgBB memiliki efek antihiperurisemia yang kemungkinan disebabkan sebagian kecil melalui penghambatan xantin oksidase dan terutama melalui aksi urikosurik oleh senyawa lignannya yaitu filantin dengan menghambat reabsorpsi ginjal di tubulus proksimal (Spieker et al., 2002). Pada penelitian tersebut, meskipun filantin memiliki kelarutan yang lebih besar pada pelarut semipolar tetapi pada penelitian Muhtadi et al (2010), terdeteksi adanya senyawa filantin yang merupakan senyawa identitas meniran. Oleh karena itu, ekstrak herba meniran sangat ideal untuk dikembangkan

untuk pengobatan dan menunjang terapi hiperurisemia. Hal tersebut didukung dengan pernyataan bahwa jika diuresis terjadi pada kondisi hiperurisemia tanpa mengalami urikosuria dapat memperparah kondisi hiperurisemia (Brest et al., 1964). Berkaitan dengan hal tersebut, faktor makan dan minum juga perlu diperhatikan dimana pada keadaan normal, jika terjadi hiperurisemia maka perlu dilakukan pembatasan asupan makanan, misalnya diet rendah kalori dapat meningkatkan ekskresi asam urat di ginjal (Tinahones et al, 1997) dan peningkatan asupan cairan karena dapat membantu menurunkan asam urat dalam tubuh (Piexoto, 2001)..

1. SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak herba meniran 200 mg/KgBB tidak dapat menaikkan volume urin (diuresis) pada mencit yang mengalami hiperurisemia tetapi dapat meningkatkan volume urin saat mencit dalam keadaan normal mulai pada hari ketiga.

2. REFERENSI

- Brest, N, A., Heider, C., Mehbod, H., and Onesti, G., 1966, Drug Control of Diuretic-Induced Hyperurisemia, *JAMA*, 195 (1), 132-134.
- Dipiro, J.T., Robert, L.T., Gary, C.Y., Gary, R.M., Barbara, G.W., Michael, P.L., 2008, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach* Seven Edition, Mc Graw Hill Medical, New York.
- Edwards, N. L., 2008, The Role of Hyperuricemic and Goud in Kidney and Cardiovascular Disease, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 75 (5), S13-S16.
- Haidari, F., Keshavarz, S. A., Rashidi, M. R and Shahi, M. M., 2009, Orange Juice and Hesperetin Supplementation to Hyperuricemic Rats Alter Oxidative Stress Markers and Xanthine Oxidoreductase Activity, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 45 (3), 285-291
- Hidayat, R., 2009, Gout dan Hiperurisemia, *Medicinus, Scientific Journal of Pharmaceutical Development and Medical Aplication*, 22 (2).
- Mangunwardoyo, W., Cahyaningsih, E dan Usia, T., 2008, Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri L.*), *Jurnal Obat Bahan Alam*, Vol 7 (1), 54-61.
- Murugaiyah, L., 2008, Phytochemical, Pharmacological and Pharmacokinetic Studies of *Phyllanthus niruri* Linn. Lignan As Potential Antihyperuricemic Agents, *Thesis*, Universiti Sains Malaysia.
- Muhtadi, Sutrisna, E.M., Wahyuningtyas, N., dan Suhendi, A., 2010, *Laporan Akhir Tahun Pertama Riset Andalan Perguruan Tinggi Dan Industri (Rapid)*, Pengembangan Agen Fitoterapi Asam Urat dari Beberapa Tumbuhan Obat Indonesia untuk Peningkatan Kapasitas bahan Alam Obat menjadi Produk Obat Herbal Terstandar (OHT), Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta.
- Mutschler, E., 1986, *Dinamika Obat* Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi, Edisi kelima, Penerbit ITB, Bandung
- Nafrialdi, 2008, Diuretik dan antidiuretik, dalam : Gunawan, G.S., Setiabudy, R., Nafrialdi, Elysabeth, *Farmakologi dan Terapi*, edisi 5, hal 389, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Piexoto, Monego, Jardim, Carvalho, Sousa, Olivera, and Neto, 2001, Diet and Medication in the Treatment of Hyperuricemia in Hypertensive Patients, *Arq Bras Cardiol*, Volume 76 (6), 468-572.

- Samali, A., Florence, D. T., Odeniran, O. A. and Cordelia O.N., 2011, Evaluation of chemical constituents of *Phyllanthus Niruri*, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 6(3), pp. 125-128.
- Schlesinger, N., 2005, Dietary Factors and Hyperuricaemia, *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 11, No. 32, 4133-4138.
- Spieker L.E., Ruschitzka F.T., Luscher T.F., Noll G., 2002, The management of hyperuricemia and gout in patients with heart failure, *The European Journal of Heart Failure* ,Vol 4, 403–410.
- Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M dan Setiadi, S., 2007, Ilmu Penyakit Dalam, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Tinahones, J.F., Perres-Lindon, G., Sorigeur, F.J., Pareja, A., Guijo, P.S., and Collantes, E., 1997, Dietary Alterations in Plasma Very Low Density Lipoprotein Levels Modify Renal Excretion of Urates in Hyperuricemic-Hypertriglyceridemic Patients, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 82 (4).
- Udupa, A.L., Sanjeeva, Benegal, A., Prusty,V., Kodancha, G.P., Kumar, M.C.S., Bhat, V and Rantnakar, U.P., 2010, Diuretic activity of *Phyllanthus niruri* (Linn.) in rats, *Health*, Vol.2, No.5, 511-512.
- Venkataraman, R., Kellum, J.A., 2007, Defining Acute Renal Failure: the RIFLE criteria, *Journal of Intensive Care Medicine*, vol 22 (4).
- Viazzi, F., Leoncini, G., Ratto, E., Falqui, V., Parodi, A., Conti, N. et al., 2007, Mild Hyperuricemia and Subclinical Renal Damage in Untreated Primary