

Hubungan Kadar Asam Urat terhadap Rasio Netrofil-Limfosit pada Pasien *Medical Check-Up* di Klinik X Jakarta Pusat

Dionisius Benito Prayoga Christanto¹, Freddy Ciptono²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta Indonesia

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

Alamat Korespondensi: dionisius.405210160@stu.untar.ac.id

Abstrak

Asam urat adalah produk hasil katabolisme purin. Diet tinggi purin dapat meningkatkan risiko terjadinya peningkatan kadar asam urat tubuh. Gangguan dalam proses produksi dan ekskresi asam urat, serta kombinasi keduanya dapat memicu terjadinya hiperurisemia. Hiperurisemia dapat menginduksi terbentuknya *reactive oxygen species* yang berperan dalam inflamasi. Penelitian terdahulu menemukan hubungan antara rasio netrofil-limfosit (NLR) dan *serum uric acid*, terutama pada periode serangan asam urat. Hal tersebut akan diuji melalui metode regresi linear dalam penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti peristiwa inflamasi yang disebabkan oleh asam urat melalui rasio netrofil-limfosit. Penelitian dilakukan dengan metode *cross-sectional* dan menggunakan data rekam medis *medical check-up* pasien di Klinik X tahun 2023 yang diperoleh secara acak. Pasien dewasa (19—44 tahun) sebanyak 88 orang dianalisis menggunakan aplikasi SPSS dengan metode regresi linear untuk mengetahui korelasi antarvariabel tersebut. Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara kadar asam urat terhadap rasio netrofil-limfosit ($p < 0,050$) dan diperoleh suatu persamaan $y = 1,320 + 0,071X$. Berdasarkan data rekam medis *medical check-up* Klinik X Jakarta Pusat tahun 2023, terdapat hubungan antara kadar asam urat dengan NLR secara statistik serta persamaan menunjukkan nilai positif yang menunjukkan bahwa asam urat yang tinggi akan memiliki NLR yang tinggi.

Kata Kunci: asam urat, hiperurisemia, inflamasi, rasio netrofil-limfosit

Correlation between Serum Uric Acid Level with Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Medical Check-Up Patients at Clinic X Central Jakarta

Abstract

Uric acid is a product of purine catabolism. A diet high in purines can increase the risk of elevated uric acid levels. Disorders in the production and excretion of uric acid, or a combination of both can trigger hyperuricemia. Hyperuricemia can produce reactive oxygen species that play a role in inflammation. Previous research has found an association between the NLR and serum uric acid, especially during gout attacks. This will be tested through linear regression in this study. Objective of this study was to examine inflammation caused by uric acid through the NLR. The study was conducted with a cross-sectional method and used medical record data of medical check-up patients at Clinic X in 2023 which was obtained randomly. 88 adult patients (19—44 years old) were analyzed using the SPSS application with linear regression method. Uric acid levels and NLR were statistically significantly associated ($p < 0.050$) and an equation $y = 1.320 + 0.071X$ was obtained. Based on the medical record data of medical check-up at Clinic X, Central Jakarta in 2023, there is a relationship between uric acid levels and NLR statistically and the equation shows a positive value indicating that high uric acid will have a high NLR.

Keywords: hyperuricemia, inflammation, neutrophil-lymphocyte ratio, uric acid

How to Cite :

Christanto, D. B. P., Ciptono, F. Hubungan Kadar Asam Urat terhadap Rasio Netrofil-Limfosit pada Pasien Medical Check-Up di Klinik X Jakarta Pusat. *J Kdokter Meditek*, 2024; 30(3) 174-180. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/Meditek/article/view/3272/version/3322> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktermeditek.v30i3.3272>

Pendahuluan

Asam urat ($C_5H_4N_4O_3$) adalah produk hasil degradasi senyawa mengandung purin, seperti adenosin trifosfat (ATP), guanin, dan adenin, yang terjadi di dalam tubuh manusia.^{1,2} Purin merupakan senyawa organik bersifat basa yang memiliki struktur kimia berbentuk dua cincin, dengan masing-masing cincin memiliki dua atom hidrogen.³ Proses pembentukan asam urat meliputi serangkaian proses yang mengubah nukleotida purin menjadi *adenosine* dan *guanosine*, dilanjutkan dengan proses oksidasi sehingga masing-masing berubah menjadi *hypoxanthine* dan *xanthine*.³ *Xanthine oxidase* akan mengoksidasi *hypoxanthine* menjadi *xanthine*, dan *xanthine* akan diubah menjadi asam urat.³

Asam urat dalam tubuh dapat meningkat akibat konsumsi diet tinggi purin, seperti daging, makanan laut (kerang, makarel, sarden, dan lain-lain), alkohol, diet tinggi gula (fruktosa), produksi purin secara endogen, dan kerusakan sel.^{1,4-6} Kadar asam urat dalam tubuh akan selalu dipertahankan dalam level yang normal oleh regulator asam urat, seperti *transportasome* asam urat dan aktivitas daur ulang purin.^{1,2} Gangguan pada regulator asam urat dapat memicu terjadinya peningkatan kadar asam urat di atas nilai normal/hiperurisemia (perempuan: $>6,0$ mg/dL dan laki-laki: $>7,0$ mg/dL).⁴ Prevalensi hiperurisemia di seluruh dunia pada tahun 2017 diperkirakan mencapai 7,44 juta kasus dan menurut Santoso, dkk (2019) memperkirakan bahwa prevalensi hiperurisemia di Indonesia mencapai 15%.^{7,8}

Penelitian oleh Kimura pada tahun 2021 menyebutkan bahwa terdapat akumulasi stress oksidatif pada kondisi hiperurisemia akibat peningkatan *xanthine oxidase* selama metabolisme asam urat yang memicu produksi ROS.² Studi meta-analisis pada tahun 2016 oleh Zuo melaporkan bahwa hiperurisemia dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian penyakit jantung koroner.⁹ Studi yang telah ada menunjukkan bahwa asam urat berkaitan dengan proses inflamasi, sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar asam urat terhadap rasio neutrofil-limfosit/neutrophil lymphocyte ratio (NLR) melalui metode regresi linear dengan sampel berupa pasien *medical check-up* di Klinik X Jakarta Pusat tahun 2023. Diketahui NLR merupakan suatu penanda inflamasi sederhana yang dilakukan dengan membandingkan jumlah neutrofil dengan limfosit pada pemeriksaan hitung jenis leukosit.^{10,11}

Penelitian dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar asam urat terhadap penanda inflamasi NLR, serta mencari tahu rata-rata kadar asam urat yang mulai menunjukkan inflamasi dan belum menunjukkan inflamasi melalui parameter NLR pada pasien *medical check-up* di Klinik X Jakarta Pusat. Penelitian diharapkan dapat menjadi informasi tambahan terkait asam urat yang mampu menginduksi inflamasi dalam tubuh yang bahkan berhubungan dengan penyakit jantung koroner, sehingga diharapkan kasus asam urat mendapat perhatian yang lebih di masyarakat.

Metodologi

Penelitian dilakukan dengan desain penelitian berupa analitik observasional dengan metode *cross-sectional*. Penelitian menggunakan sampel berupa data rekam medis *medical check-up* pasien di Klinik X Jakarta Pusat bulan Januari hingga Desember tahun 2023. Berdasarkan perhitungan sampel uji korelasi, diperoleh sebanyak 85 data minimal yang diperlukan dalam penelitian. Namun berdasarkan rekam medis *medical check-up* pada tahun 2023, terdapat 88 data yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi sehingga total sampel yang digunakan adalah 88 data. Kriteria Inklusi pada penelitian adalah pasien yang melakukan *medical check-up* di Klinik X Jakarta Pusat dan memiliki data rekam medis lengkap meliputi usia pasien yang dikategorikan sebagai dewasa (19–44 tahun), jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT) normal ($18,5$ – $25,0$ kg/m²), kadar asam urat, kadar neutrofil, limfosit, dan leukosit.

Pengukuran kadar asam urat menggunakan fotometri, sedangkan NLR diperoleh melalui *flow cytometry* untuk mengukur *differential count*/hitung jenis leukosit yang dilanjutkan dengan perhitungan rumus untuk memperoleh rasio. Kriteria eksklusi pada penelitian adalah pasien dengan IMT tidak normal, pasien yang mengonsumsi *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID) serta glukokortikoid. Variabel penelitian (asam urat dan NLR) diuji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui distribusi data asam urat dan NLR. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 25 di komputer dengan metode regresi linear untuk mencari tahu hubungan antara kedua variabel numerik, yaitu kadar asam urat dan nilai rasio neutrofil-limfosit/*neutrophil lymphocyte ratio* (NLR).

Hubungan kadar asam urat dan NLR dilanjutkan dengan mencari rata-rata kadar asam urat pasien *medical check-up* Klinik X Jakarta Pusat yang belum menunjukkan inflamasi (NLR =

<2,3) dan sudah menunjukkan inflamasi (NLR = $\geq 2,3$) menggunakan T-tes independen.

Hasil

Karakteristik sampel yang digunakan dalam penelitian meliputi jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh (IMT), rasio netrofil-limfosit/*neutrophil lymphocyte ratio* (NLR), dan asam urat (Tabel 1.). Jenis kelamin yang dilibatkan dalam penelitian adalah laki-laki (53 orang) dan perempuan (35 orang) dengan usia rata-rata = 32,29 (SD= 4,65). Rata-rata indeks massa tubuh (IMT) pada sampel penelitian adalah 1,58 yang dikategorikan sebagai status gizi normal. Rata-rata nilai NLR pada sampel penelitian adalah 1,75 (SD = 0,53). Rata-rata asam urat adalah 6,14 mg/dL (SD = 2,05) yang dikategorikan sebagai normal/tidak hiperurisemia.

Pengujian normalitas dilakukan dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui distribusi data asam urat dan NLR yang berjumlah lebih dari 50 data, yakni 88 data. Nilai uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* asam urat yang diperoleh adalah 0,200 (p -value > 0,05) dan nilai uji normalitas NLR adalah 0,081 (p -value > 0,05), yang menandakan bahwa kedua data tersebut terdistribusi dengan normal.

Analisis penelitian menggunakan metode regresi linear pada aplikasi komputer dan memperoleh hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara kadar asam urat terhadap nilai NLR, dengan nilai *sign.* = 0,009 (<0,05).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

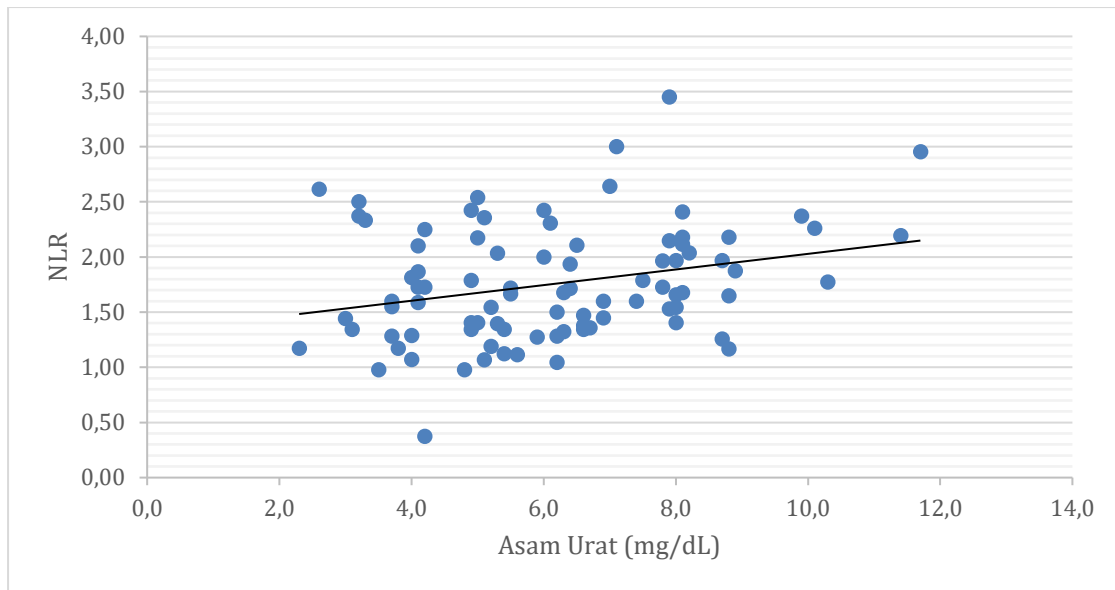
Karakteristik	N (%)	Mean	SD
Jenis Kelamin		-	-
Laki-laki	53 (60,2)		
Wanita	35 (39,8)		
Usia (tahun)		32,29	4,65
20—40	88 (100)		
IMT (kg/m²)		22,64	1,58
18,5—25,0	88 (100)		
NLR		1,75	0,53
<2,3	73 (83)		
$\geq 2,3$	15 (17)		
Asam Urat (mg/dL)		6,14	2,05
Laki-Laki			
2,0—7,0	25 (28,4)		
>7,0	28 (31,8)		
Wanita			
2,0—6,0	35 (39,8)		
>6,0	0 (0)		

Tabel 2. Tabel analisis hubungan antara asam urat terhadap NLR

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients Beta	t	p -value	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	1,32	0,17		7,70	0,000	0,98	1,66
Asam Urat	0,07	0,08	0,28	2,67	0,009	0,02	0,12

Hasil uji regresi linear penelitian memperoleh konstanta 1,320 dan kadar asam urat 0,071, sehingga diperoleh persamaan $y = 1,320 + 0,071X$. Persamaan tersebut menunjukkan nilai positif 0,071 untuk variabel asam urat (X) yang menunjukkan bahwa terdapat pengaruh positif

kadar asam urat terhadap nilai NLR. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar asam urat dalam darah yang tinggi akan diikuti dengan peningkatan nilai NLR. Penelitian memperoleh nilai *R square* sebesar 0,08.



Gambar 1. Grafik regresi linear kadar asam urat terhadap nilai NLR

Pembahasan

Penelitian memperoleh hasil yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan secara statistik antara asam urat dan nilai NLR, dengan p -value = 0,009 (95% CI = 0,018—0,124; p -value <0,05). Temuan dalam penelitian sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kadiyoran, dkk (2019) pada suatu grup *attack period gouty arthritis*. Kadiyoran, dkk (2019) melakukan penelitian yang menganalisis hasil NLR, *platelet to lymphocyte ratio* (PLR), *monocyte to lymphocyte ratio* (MLR), *mean platelet volume* (MPV), dan *red cell distribution width* (RDW) yang tinggi pada pasien gout (110 orang) dibandingkan grup control (90 orang).¹² Penelitian Kadiyoran C, dkk (2019) memperoleh hasil bahwa terdapat hubungan yang tinggi antara *serum uric acid* (SUA) dan NLR, terlebih pada periode serangan asam urat.¹²

Salah satu manfaat yang diharapkan dari penelitian adalah dapat menjadikan NLR sebagai marker prediksi pada hiperurisemia, dan hal ini serupa dengan hasil penemuan oleh Kadiyoran C, dkk (2019) yang dilakukan dengan analisis regresi dan menemukan bahwa NLR dapat berperan sebagai marker prediksi yang kuat terhadap gout.¹²

Asam urat dapat memiliki kecenderungan untuk mengendap dan membentuk kristal asam urat, apabila kadar asam urat sudah melampaui kadar maksimal terlarut dalam plasma, yakni lebih dari 7 mg/dL.¹³ Kristal asam urat yang terbentuk dapat meningkatkan aktivitas migrasi netrofil

menuju kristal asam urat melalui peningkatan aktivitas secara langsung pada integrin CD18 di netrofil.¹⁴ Membran plasma lipid netrofil yang bermigrasi akan berkontak dengan kristal asam urat sehingga dapat meningkatkan aktivitas netrofil dan produksi sitokin.¹⁴ Kristal asam urat dapat menginduksi terbentuknya *neutrophil extracellular traps* (NET) yang ikut serta dalam peradangan melalui peran IL-1 β .

Asam urat yang terlarut atau yang mengendap (*crystal monosodium urate/ MSU*) dapat menginduksi makrofag melalui NLRP3 untuk menghasilkan IL-1 β , yang berperan sebagai sitokin proinflamasi untuk meningkatkan migrasi netrofil ke daerah peradangan dan meningkatkan aktivitasnya.^{14–16} Mekanisme terjadi melalui stimulasi sensor domain reseptor NLRP3 yang akan menghasilkan *apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain* (ASC) yang memiliki domain *effector pyrin* (PYD).¹⁵ Domain PYD pada ASC dapat mengaktifasi dan merekrut caspase melalui interaksi dengan domain PYD NLRP3.¹⁵ Domain CARD pada ASC dapat mengaktifasi dan merekrut *cysteine protease caspase-1*, di mana akan terjadi perubahan pro IL-1 β menjadi IL-1 β sebagai bentuk aktifnya dan memicu terjadinya *pyroptosis* atau kematian sel.¹⁵

Crişan TO, dkk (2016) dalam sebuah studinya menemukan bahwa terdapat peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-1 β pada *mononuclear cell* setelah terpapar kristal MSU, pada kadar asam urat yang tinggi (mencapai 50

mg/dL).¹⁷ Proses katabolisme purin oleh XOR seperti *xanthine oxidase* (XO) dapat turut berperan dalam proses inflamasi melalui pembentukan H₂O₂ dan anion superoksida (O₂⁻) bahkan O₂⁻ yang dihasilkan dapat diubah menjadi O₂ dan H₂O₂ melalui proses katalisasi oleh *superoxide dismutase* (SOD).¹⁸⁻²⁰ Bentuk lain XOR yakni *xanthine dehydrogenase* (XDH), dapat diubah menjadi XO melalui oksidasi *sulfhydryl residues* atau proteolisis XDH dalam kondisi inflamasi dan iskemia, sehingga akan menunjukkan tingginya kadar XO.^{19,20} XO yang terbentuk dan terakumulasi dapat menginduksi pembentukan ROS seperti H₂O₂ yang dapat menyebabkan disfungsi endotel.¹⁸

Mekanisme terjadi melalui XO yang bersirkulasi akan berikatan dengan *glycosaminoglycan* (GAG) pada permukaan sel endotel karena terdapat perbedaan muatan, yakni GAG bermuatan negatif dan XO bermuatan.¹⁸ Pengikatan tersebut akan menghasilkan asam urat yang disertai produksi radikal superoksida dan sitokin proinflamasi, yang dapat memicu proses apoptosis sel dan berujung pada disfungsi endotel.¹⁸ Produksi radikal superoksida yang berlebihan dapat mengganggu sel limfosit T sehingga terjadi penurunan sel limfosit/limfopenia.¹⁸

Rasio Netrofil-Limfosit/*neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) adalah penanda inflamasi sederhana yang membagi jumlah netrofil dengan limfosit. NLR melibatkan peran dua respons imunitas tubuh, yakni netrofil sebagai respons imun bawaan/*innate immunity* dan limfosit sebagai respons imun adaptif.¹⁰ Netrofil dapat menggambarkan suatu kerusakan endotel dan agregasi trombosit yang terjadi selama inflamasi, sedangkan limfosit yang mengalami penurunan dapat menggambarkan adanya stres fisiologis atau status kesehatan yang buruk.²¹ Hal tersebut membuat NLR dapat menggambarkan suatu bentuk keseimbangan yang terjadi antara inflamasi dan jalur respon stres.²¹ Agarwal (2022) menyebutkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan adanya limfopenia dan berhubungan dengan peningkatan NLR akibat penurunan sel CD+4 dan sel CD+8 serta peningkatan sitokin proinflamasi, seperti seperti IL-1 β , IFN- γ .²²

Pembentukan NET/ NETosis yang diinduksi oleh kristal asam urat dapat disebabkan karena adanya aktivitas inflammasome NALP3, produksi ROS, dan sitokin proinflamasi, seperti IL-1 β , TNF- α .²³ Diketahui NET merupakan suatu jaringan ekstraseluler, DNA netrofil, histon, dan

kromatin yang diselubungi oleh enzim antimikroba dengan komponen granular, seperti *myeloperoxidase* (MPO), *neutrophil elastase*, *cathepsin G*, dan peptida mikrobisida lainnya.²⁴ Kerusakan sel dan peradangan kronis persisten akibat peningkatan kadar *superoxide* dan H₂O₂ kerap dikaitkan akibat aktivitas netrofil, NETosis, peningkatan ROS dan MPO.²⁴ Mekanisme tersebut membuat netrofil yang teraktivasi dapat menekan fungsi efektor dari sel T dan B melalui mekanisme yang bergantung pada H₂O₂.²⁴

Simpulan

Penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara kadar asam urat dan NLR. Teknis analisis dengan regresi linear menunjukkan hasil berupa nilai positif 0,071 untuk variabel kadar asam urat (X). Hal tersebut menandakan bahwa kadar asam urat yang tinggi akan diikuti dengan peningkatan nilai NLR, di mana kadar asam urat memengaruhi 7,7% hasil NLR yang ditunjukkan melalui nilai *R square* penelitian sebesar 0,077. Hubungan kedua variabel memperoleh hasil bahwa rata-rata kadar asam urat 5,92 belum menunjukkan adanya inflamasi (NLR < 2,3) dan rata-rata kadar asam urat 6,53 mulai menunjukkan adanya inflamasi (NLR \geq 2,3). Penelitian selanjutnya mengenai hubungan asam urat terhadap NLR diharapkan dapat dilakukan berdasarkan jenis kelamin, sebab terdapat perbedaan antara batas nilai asam urat pada laki-laki dan perempuan.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, DR. dr. Saelan Tadjudin, Sp.KJ, Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran, dr. Yoanita Widjaja, M.Pd.Ked, dan Klinik X Jakarta Pusat atas bantuan yang diberikan sehingga penelitian dapat berjalan dengan lancar.

Daftar Pustaka

1. Joosten LAB, Crijan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Feb;16(2):75–86. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>
2. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021

- Jan;22(22):12394. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms222212394>
3. Timotius KH, Kurniadi I, Rahayu I. *Metabolisme purin & pirimidin : gangguan & dampaknya bagi kesehatan* [Internet]. Penerbit Andi; 2019 [cited 2023 Oct 1]. Available from: <http://repository.ukrida.ac.id/handle/123456789/267>
 4. George C, Minter DA. Hyperuricemia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>
 5. Raymond JL, Morrow K. Krause and Mahan's food & the nutrition care process 15th Edition. St. Louis: Elsevier; 2020. p. 839-840.
 6. Kushiya A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm.* 2016 Dec 14;2016:e8603164. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/8603164>
 7. Mattiuzzi C, Lippi G. Recent updates on worldwide gout epidemiology. *Clin Rheumatol.* 2020 Apr 1;39(4):1061–3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04868-9>
 8. Santoso BN, Suwangto EG, Iryaningrum MR. The association between knowledge about gout arthritis with NSAID and allopurinol consumption in Rumah Susun Penjaringan. *Rev Prim Care Pract Educ Kaji Prakt Dan Pendidik Layanan Primer.* 2021 Apr 13;4(1):18. Available from: <https://doi.org/10.22146/rpcpe.58359>
 9. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 Oct 28;16(1):207. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z>
 10. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 26;23(7):3636. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
 11. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Med J.* 2021;122(07):474–88. doi: 10.4149/BLL_2021_078
 12. Kadiyoran C, Zengin O, Cizmecioglu HA, Tufan A, Kucuksahin O, Cure MC, et al. Monocyte to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio, and red cell distribution width are the associates with gouty arthritis. *Acta Medica Hradec Kralove Czech Repub.* 2019;62(3):99–104. Available from: <https://doi.org/10.14712/18059694.2019.13>
 13. Blanco A, Blanco G. *Medical biochemistry*. 3rd ed. London: Academic Press; 2017. p. 418
 14. Li D, Yuan S, Deng Y, Wang X, Wu S, Chen X, et al. The dysregulation of immune cells induced by uric acid: mechanisms of inflammation associated with hyperuricemia and its complications. *Front Immunol.* 2023 Nov 20;14:1282890. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1282890>
 15. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):487–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003>
 16. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbuto JA, Branco P, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep.* 2017 Jan 13;7:39884. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep39884>
 17. Crişan TO, Cleophas MCP, Oosting M, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Netea MG, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):755–62. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206564>
 18. Pratomo IP, Noor DR, Kusmardi K, Rukmana A, Paramita RI, Erlina L, et al. Xanthine oxidase-induced inflammatory responses in respiratory epithelial cells: a review in immunopathology of COVID-19. *Int J Inflamm.* 2021 Aug 5;2021:1653392. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/1653392>
 19. Battelli MG, Polito L, Bortolotti M, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in drug metabolism: beyond a role as a detoxifying enzyme. *Curr Med Chem.* 2016 Oct;23(35):4027–36. doi: 10.2174/0929867323666160725091915
 20. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero A. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review.

- Nutrients. 2017 Apr 18;9(4):395. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu9040395>
21. Liu Q, Gao X, Xiao Q, Zhu B, Liu Y, Han Y, et al. A combination of NLR and SST2 is associated with adverse cardiovascular events in patients with myocardial injury induced by moderate to severe acute carbon monoxide poisoning. *Clin Cardiol*. 2021 Mar;44(3):401–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/clc.23550>
 22. Agarwal S. Neutrophil-lymphocyte ratio predicting case severity in SARS-CoV-2 infection: a review. *Cureus* [Internet]. 2022 Sep 29 [cited 2024 May 31]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/96491-neutrophil-lymphocyte-ratio-predicting-case-severity-in-sars-cov-2-infection-a-review>
 23. Li Y, Cao X, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M. Neutrophil extracellular traps formation and aggregation orchestrate induction and resolution of sterile crystal-mediated inflammation. *Front Immunol*. 2018 Jul 6;9:1559. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01559>
 24. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C. Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils? *J Transl Autoimmun*. 2023 Jan 1;6:100159. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100159>