

HUBUNGAN ASUPAN KAFEIN DENGAN KADAR ASAM URAT DI PUSKESMAS BANJARNEGARA

Eka Hermawati, Enny Probosari^{*)}

Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Jl.Dr.Sutomo No.18, Semarang, Telp (024) 8453708, Email : gizifk@undip.ac.id

ABSTRACT

Background: Hyperuricemia caused by increased uric acids levels in the body. One factor increased of uric acids levels was factor intake, namely was excessive of purines intake. However, caffeine consumption can be lower uric acid levels because caffeine has a chemical structure that resembles a uric acid lowering drugs.

Methods: This research was observational study with the design of case-control. Subjects were people aged 45-88 years for case and control group. The levels of uric acids in the blood was measured with colotimetric test, and nutrient intake history data such as, carbohydrate, fat, protein, fluid, purine and caffeine obtained through interviews using a semi-quantitative Food Frequency Questionnaire. Bivariate analysis using Chi Square test

Results: Mean of uric acids levels was $6,3 \text{ mg/dl} \pm 0,67 \text{ SD}$ for the case group and $4,6 \text{ mg/dl} \pm 0,73 \text{ SD}$ for control group. The most significant risk factors on increased uric acids levels was high intake of carbohydrate ($p=0,028$; $OR=4,36$), while high intake of caffeine was not risk factor between low uric acids levels ($p=0,546$; $OR=0,69$)

Conclusion: High intake of caffeine had not risk factor with low uric acids levels in Puskesmas Banjarnegara

Keyword: Caffeine, uric acids levels

ABSTRAK

Latar Belakang: Hiperurisemia disebabkan karena meningkatnya kadar asam urat di dalam tubuh. Salah satu faktor peningkatan kadar asam urat adalah faktor asupan, yaitu asupan purin yang berlebihan. Namun, konsumsi kafein dapat menurunkan kadar asam urat karena kafein mempunyai struktur kimia yang menyerupai obat penurun asam urat.

Metode: Penelitian ini termasuk penelitian observasi dengan desain kasus-kontrol. Jumlah subyek penelitian adalah 23 orang dengan usia 45-88 tahun untuk masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kadar asam urat dalam darah diukur dengan uji kolorimetri, dan data riwayat asupan makanan seperti asupan karbohidrat, lemak, protein, cairan, purin dan kafein diperoleh dengan wawancara menggunakan Food Frequency Questionnaire semi kuantitatif. Analisis bivariat menggunakan uji Chi Square

Hasil: Rata-rata kadar asam urat pada kelompok kasus adalah $6,3 \text{ mg/dl} \pm 0,67 \text{ SD}$, sedangkan untuk kelompok kontrol adalah $4,6 \text{ mg/dl} \pm 0,73 \text{ SD}$. Faktor risiko yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar asam urat adalah asupan karbohidrat yang tinggi ($p=0,028$; $OR=4,36$), sedangkan asupan kafein tinggi tidak memiliki factor risiko yang bermakna dengan penurunan kadar asam urat ($p=0,546$; $OR=0,69$)

Kesimpulan: Asupan tinggi kafein bukan factor risiko dengan penurunan kadar asam urat di Puskesmas Banjarnegara

Kata Kunci: Kafein, kadar asam urat

PENDAHULUAN

Penyakit gout merupakan salah satu penyakit degeneratif yang terjadi karena adanya peningkatan kadar asam urat di dalam darah. Batas kejenuhan asam urat dalam serum pada laki-laki adalah $7,0 \text{ mg/dl}$ dan pada perempuan $5,7 \text{ mg/dl}$. Hiperurisemia terjadi apabila seseorang memiliki kadar asam urat melebihi batas kejenuhan kadar asam urat tersebut.¹

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme purin (*adenine* dan *guanine*) yang dihasilkan dalam jaringan yang mengandung enzim *xanthine oxidase* terutama di hati dan usus halus. Sumber asam urat pada manusia terdapat pada proses endogen maupun eksogen. Proses endogen terjadi alami di dalam tubuh manusia dari sintesis *de*

novo dan pemecahan asam nukleat, sedangkan proses eksogen berasal dari asupan makanan yang mengandung purin.² Meningkatnya asam urat yang berlebihan juga disebabkan karena kelebihan pembentukan asam urat di dalam tubuh atau terhambatnya pembuangan asam urat oleh tubuh.³

Data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), menyebutkan prevalensi hiperurisemia pada orang dewasa di Amerika Serikat mengalami peningkatan selama lebih dari 10 tahun terakhir yaitu 2,7% pada tahun 1994 dan menjadi 3,9% pada tahun 2008⁴. Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, prevalensi penyakit sendi pada usia 55 - 64 tahun 45,0%, usia 65 - 74 tahun 51,9, usia ≥ 75 tahun 54,8%. Penyakit sendi yang sering dialami oleh golongan lanjut usia

^{*)}Penulis Penanggungjawab

yaitu penyakit artritis gout, *osteoarthritis* dan artritis reumatoid.⁵ Penelitian di Puskesmas Mandiraja Kabupaten Banjarnegara sendiri menunjukkan bahwa kasus hiperurisemia yang cukup tinggi, yaitu sebanyak 55 pasien dari 199 orang (27,6%) pada tahun 2011 dan meningkat pada tahun 2012 yaitu 42 pasien dari 71 orang (59%).⁶ Sedangkan berdasarkan data dari klinik gizi di Puskesmas Banjarnegara, dari bulan Januari hingga April 2015 terdapat 36 pasien yang menderita hiperurisemia dari 82 orang yang memeriksakan kadar asam urat.

Masyarakat dunia bahkan Indonesia mempunyai kebiasaan mengonsumsi minuman maupun bahan makanan seperti kopi, teh, coklat, dan minuman bersoda. Minuman atau bahan makanan tersebut menjadi *trend* di zaman modern seperti saat ini. Makanan/minuman tersebut telah diketahui memiliki kandungan kafein. Sifat kafein yang mempunyai struktur kimia *methylxantin* telah diketahui dapat menurunkan kadar asam urat di dalam tubuh. Selain itu, struktur kimia pada kafein memiliki kemiripan dengan obat penurun asam urat yaitu allopurinol.³ Sebuah penelitian di Jepang pada subyek usia dewasa diungkapkan bahwa konsumsi minuman yang mengandung kafein seperti kopi dan teh pada jangka panjang dapat menurunkan kadar asam urat.⁷ Sedangkan pada penelitian Choi pada tahun 2007 juga mengungkapkan bahwa asupan kafein dari seluruh sumber makanan tidak berpengaruh pada risiko penyakit gout.¹ Berdasarkan ulasan tersebut, dilakukan penelitian tentang hubungan asupan kafein dengan kadar asam urat di Puskesmas Banjarnegara.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Banjarnegara Kabupaten Banjarnegara pada bulan Juni 2014. Penelitian ini termasuk dalam ruang lingkup keilmuan gizi masyarakat dengan desain penelitian kasus-kontrol yang menggunakan pendekatan *retrospektif*. Subyek dalam penelitian ini adalah pria dan wanita berusia 45-88 tahun. Kriteria inklusi subyek meliputi bersedia menjadi sampel penelitian dengan mengisi *informed consent*, dapat berkomunikasi dengan baik, memiliki kadar asam urat tinggi pada laki-laki >7 mg/dl, sedangkan perempuan >5,7 mg/dl untuk kelompok kasus, dan memiliki kadar asam urat normal untuk kelompok kontrol. Berdasarkan perhitungan besar sampel, diperoleh jumlah sampel minimal sebanyak 46 sampel dengan pembagian sampel untuk kelompok kasus maupun kelompok kontrol sebanyak 23 sampel. Cara pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan *cara*

non-probability sampling yang cara pengambilan sampel tidak berdasarkan peluang. Jenis pengambilan sampel adalah *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian..

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah asupan kafein, dan variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar asam urat darah. Variabel perancu adalah asupan karbohidrat, lemak, protein, cairan, purin dan status gizi. Data beberapa asupan tersebut diperoleh melalui FFQ (*Food Frequency Questionnaire*) semi kuantitatif dengan metode wawancara. Sedangkan untuk data status gizi diperoleh menggunakan data antropometri. Data kadar asam urat diperoleh melalui pembuluh vena dalam satuan mg/dl yang dilakukan dengan uji kolorimetri oleh pihak laboratorium, dimana kadar asam urat dikatakan tinggi pada laki-laki apabila melebihi 7,0 mg/dl dan pada perempuan apabila melebihi 5,7 mg/dl.¹

Asupan kafein merupakan jumlah rerata asupan kafein subyek yang berasal dari makanan atau minuman yang dianalisis menggunakan daftar kandungan kafein pada bahan makanan atau minuman. Rata-rata kebutuhan asupan kafein pada setiap individu yaitu 1,73 mg/kg berat badan, dikatakan tinggi apabila asupan kafein melebihi kebutuhan dan dikatakan rendah apabila asupan kafein kurang dari kebutuhan.⁸ Asupan karbohidrat, lemak dan protein adalah jumlah rerata asupan karbohidrat, lemak dan protein subyek yang berasal dari makanan utama atau makanan selingan yang mengandung karbohidrat, lemak dan protein dimana asupan dikatakan tinggi jika asupan melebihi 80% dari kebutuhan dan dikatakan rendah apabila asupan $\leq 80\%$ dari kebutuhan. Asupan cairan adalah jumlah rerata asupan cairan subyek yang berasal dari minuman yang dikonsumsi perhari dengan rata-rata kebutuhan asupan cairan setiap individu yaitu 30ml/kg berat badan, dimana dikatakan kurang apabila asupan $\leq 80\%$ dan cukup apabila asupan melebihi 80% dari kebutuhan. Asupan purin adalah jumlah rerata asupan purin subyek yang berasal dari makanan utama atau makanan selingan yang mengandung purin dimana asupan purin kurang ≤ 500 mg/hari dan asupan purin tinggi >1000 mg/hari.⁹ Status gizi subyek diklarifikasikan berdasarkan IMT untuk orang Asia-Pasifik dimana IMT <18,5 kg/m² dikatakan kurus, 18,5-22,9 kg/m² tergolong normal, 23-29,9kg/m² termasuk *overweight* dan >30 kg/m² tergolong obesitas.

Analisis data meliputi analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik subyek. Analisis

bivariat menggunakan uji Chi Square. Analisis hasil penelitian pada desain kasus-kontrol juga dilakukan dengan cara menentukan OR (*Odds Ratio*).

HASIL PENELITIAN

Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik subyek pada penelitian ini terdiri dari usia, jenis kelamin dan status gizi. Subyek berjumlah 46 orang dengan jumlah 23 orang untuk kelompok kasus dan 23 orang untuk

kelompok kontrol. Rerata kadar asam urat subyek pada kelompok kasus adalah $6,3 \text{ mg/dl} \pm 0,67$ dan $4,6 \text{ mg/dl} \pm 0,73$ pada kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kategori usia ≥ 60 tahun lebih banyak pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol (65%) dibandingkan dengan usia ≤ 60 tahun pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol (35%). Distribusi frekuensi subyek menurut kategori variabel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi frekuensi Usia, Jenis Kelamin dan Status Gizi.

Variabel	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Usia				
- ≤ 60 tahun	8	35	8	35
- ≥ 60 tahun	15	65	15	65
Jenis Kelamin				
- Perempuan	20	87	20	87
- Laki-laki	3	13	3	13
Status Gizi				
- Normal ($18,5\text{-}22,9 \text{ kg/m}^2$)	7	30	7	30
- <i>Overweight</i> ($23\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$)	14	65	14	65
- Obesitas ($>30 \text{ kg/m}^2$)	2	5	2	5

Berdasarkan Tabel 1, jenis kelamin subyek pada kelompok kasus maupun kontrol lebih banyak pada perempuan (87%) dibandingkan laki-laki (13%). Status gizi subyek sebagian besar adalah

overweight. Sebagian besar subyek berstatus gizi *overweight*, status gizi *overweight* pada kelompok kasus sebanyak 61%, sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 52%.

Tabel 2. Distribusi frekuensi asupan Karbohidrat, Lemak, Purin, Cairan, Kafein dan Status Gizi

Variabel	Kasus		Kontrol	
	n	%	N	%
Asupan Karbohidrat (g/hr)				
- Normal (80-100% kebutuhan)	4	17	11	48
- Tinggi ($>100\%$ kebutuhan)	19	83	12	52
Asupan Lemak (g/hr)				
- Normal (80-100% kebutuhan)	1	4	2	9
- Tinggi ($>100\%$ kebutuhan)	22	96	21	91
Asupan Protein(g/hr)				
- Normal (80-100% kebutuhan)	2	9	3	13
- Tinggi ($>100\%$ kebutuhan)	21	91	20	87
Asupan Purin (mg/hr)				
- Rendah ($<500 \text{ mg/hari}$)	14	61	14	61
- Normal (500-1000 mg/hari)	9	39	9	39
Asupan Cairan (ml/hr)				
- Rendah ($<1500 \text{ ml/hari}$)	15	65	16	70
- Normal ($>1500 \text{ ml/hari}$)	8	35	7	30
Asupan Kafein (mg/hr)				
- Tinggi	10	43	8	35
- Rendah	13	57	15	65
Status Gizi				
- Tidak berlebih	7	30	7	30
- Berlebih	16	70	16	70

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa asupan karbohidrat pada kelompok kasus tergolong tinggi yaitu 83% dibandingkan dengan kelompok

kontrol (52%). Asupan kafein tinggi pada kelompok kasus (43%) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (35%). Sedangkan untuk status

gizi, 70% memiliki status gizi berlebih baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol.

Tabel 3. Hubungan asupan karbohidrat, lemak, protein, purin, cairan, kafein dan status gizi dengan kadar asam urat

Variabel	Kasus		Kontrol		OR (95% CI)	p
	n	%	N	%		
Asupan Karbohidrat (g/hr)						
- Normal	4	17	11	48	4,36(1,1-16,9)	0,057 ^{b,c}
- Tinggi	19	83	12	52		
Asupan Lemak (g/hr)						
- Normal	1	4	2	9	2,095(0,177-24,865)	0,550 ^a
- Tinggi	22	96	21	91		
Asupan Protein (g/hr)						
- Normal	2	9	3	13	1,575(0,238-10,437)	0,636 ^a
- Tinggi	21	91	20	87		
Asupan Purin (mg/hr)						
- Rendah	14	61	14	61	1,000(0,306-3,268)	1,000 ^a
- Normal	9	39	9	39		
Asupan Cairan (ml/hr)						
- Rendah	15	65	16	70	0,820(0,239-2,820)	0,753 ^a
- Normal	8	35	7	30		
Asupan Kafein (mg/hr)						
- Tinggi	10	43	8	35	0,69(0,21-2,27)	0,546 ^a
- Rendah	13	57	15	65		
Usia						
- <60 tahun	8	35	8	35	1,000(0,297-3,365)	1,000 ^a
- ≥60 tahun	15	65	15	65		
Status Gizi						
- Tidak berlebih	7	30	7	30	1,000(0,285-3,512)	1,000 ^a
- Berlebih	16	70	16	70		

^aUji Chi Square, ^bUji Fisher, ^csignifikan p<0,05

Tabel 3 menunjukkan bahwa asupan karbohidrat tinggi merupakan faktor risiko kadar asam urat tinggi yang bermakna dengan p value<0,05. Sedangkan asupan kafein rendah merupakan faktor risiko kadar asam urat tinggi yang secara statistik tidak bermakna (p value >0,05) dengan nilai OR 0,69.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar subyek adalah wanita dan berusia ≥60 tahun. Usia dan jenis kelamin merupakan faktor risiko terjadinya peningkatan kadar asam urat. Peningkatan kadar asam urat pada wanita terjadi karena adanya proses menopause yang mengakibatkan menurunnya produksi hormon esterogen. Hormon esterogen berfungsi sebagai *uricosuric agent*. Mekanisme *uricosuric agent* dalam ekskresi asam urat adalah dengan menghambat URAT1 (*urate transporter-1*) dari lumen ke sel tubular proksimal pada saat pengaturan keseimbangan cairan elektrolit. Sedangkan hubungan usia subyek dengan peningkatan kadar asam urat dikarenakan terjadinya proses penuaan

yang mengakibatkan menurunnya fungsi organ-organ di dalam tubuh seperti penurunan fungsi ginjal terhadap kecepatan filtrasi, ekskresi, dan reabsorpsi terhadap metabolisme asam urat.^{10,11} Usia dalam penelitian ini tidak memiliki faktor risiko terhadap kadar asam urat, kemungkinan disebabkan karena perbedaan gaya hidup, riwayat penyakit dan asupan zat gizi.¹⁰

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa status gizi subyek sebagian besar adalah *overweight* (65%) pada masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol. Peningkatan IMT (Indeks Massa Tubuh) merupakan faktor risiko terjadinya gout. Pada orang yang mengalami status gizi berlebih, terjadi peningkatan koenzim A untuk asam lemak rantai panjang. Koenzim ini berkaitan erat dengan sindrom resistensi insulin. Adanya resistensi insulin akan menyebabkan tingginya koenzim A sehingga mengakibatkan terhambatnya kerja *Adenosin Nukleotide Translocator* (ANT) sehingga adenosine ekstrasel meningkat. Peningkatan adenosine ekstrasel ini menyebabkan peningkatan asam urat plasma melalui terbentuknya urat dari adenosine tersebut. Namun, pada penelitian ini, status gizi

overweight tidak memiliki faktor risiko dengan kadar asam urat. Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya pengaruh hormon leptin yang meningkat seiring dengan meningkatnya kadar asam urat dalam darah^{12,13}

Meningkatnya kadar asam urat dalam darah dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti genetik, usia, jenis kelamin, obat, riwayat penyakit, asupan makanan, alkohol, asupan cairan dan obesitas. Namun pada umumnya, kelebihan kadar asam urat dipengaruhi oleh metabolisme asam urat yang terjadi di luar tubuh melalui asupan makanan yang berlebih dari makanan bersumber protein khususnya purin.¹ Namun, terdapat bahan makanan atau minuman yang mengandung senyawa kimia kafein yang dapat menghambat pembentukan asam urat dalam darah. Fungsi kafein tersebut terjadi karena struktur kimia kafein mirip dengan allopurinol. Allopurinol merupakan suatu senyawa yang digunakan sebagai obat menekan produksi asam urat melalui inhibisi kerja enzim *xanthine oksidase*. Enzim *xanthine oksidase* adalah enzim yang mereduksi O₂ menjadi H₂O₂ dalam sitosol dan sebagai enzim yang mengkatalis *hipoxantin* menjadi *xanthine* dan selanjutnya *xanthine* menjadi asam urat, yang merupakan jalur degradasi purin. Bahan makanan atau minuman yang mengandung kafein diantaranya adalah kopi, teh, cokelat, minuman berenergi, minuman bersoda, dan lain-lain.^{2,7}

Rata-rata asupan kafein subyek dalam penelitian ini pada kelompok kasus adalah 109,78 mg/hari, sedangkan pada kelompok kontrol adalah 105,83 mg/hari. Asupan kafein yang dikonsumsi sebagian besar diperoleh dari minuman kopi dan teh dengan penambahan gula rata-rata sebanyak 10 gram setiap 1 kali minum kopi atau teh. Hasil uji bivariat menggunakan uji *chi square* menunjukkan bahwa asupan kafein tidak berhubungan dengan kadar asam urat ($p > 0,005$) dengan OR 0,69. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian di Korea yang menyatakan bahwa asupan kafein tidak berhubungan dengan kadar asam urat dalam darah¹⁵.

Lemahnya hubungan tersebut disebabkan karena adanya hubungan yang bermakna dari variabel perancu yaitu asupan karbohidrat subyek. Karbohidrat subyek dalam penelitian ini sebagian besar dalam kategori tinggi, yaitu 83% pada kelompok kasus dan 52% pada kelompok kontrol. Karbohidrat merupakan sumber kalori utama bagi manusia, dalam tubuh manusia karbohidrat dapat dibentuk dari beberapa asam amino dan sebagian dari gliserol lemak. Tetapi sebagian besar karbohidrat diperoleh dari bahan makanan. Kebutuhan karbohidrat pada orang dewasa adalah

45-60% dari kebutuhan energi total. Asupan karbohidrat sesuai dengan kebutuhan berfungsi untuk mencegah penggunaan protein sebagai sumber energi sehingga protein dapat disimpan menjadi otot. Namun asupan karbohidrat yang berlebih dalam jangka waktu yang lama akan meningkatkan simpanan lemak dalam tubuh.¹⁶

Salah satu jenis karbohidrat adalah fruktosa. Fruktosa dalam makanan terkandung dalam bentuk gula dari susunan sukrosa yang dapat terpecah menjadi fruktosa. Asupan fruktosa memiliki efek langsung terhadap peningkatan kadar asam urat. Mekanisme terbentuknya asam urat dengan adanya fosforilasi fruktosa menjadi fruktosa-1 fosfat oleh enzim ketoheksokinase yang dengan cepat menghabiskan ATP dan mengubah ADP dan Pi, selanjutnya ADP diubah menjadi AMP. Sebagai akibat peningkatan penggunaan ATP tersebut, terjadi penurunan Pi yang memicu aktivasi enzim AMP deaminase, yang mengubah AMP menjadi IMP. IMP selanjutnya diubah menjadi hiposantin selanjutnya diubah menjadi asam urat oleh enzim *xanthin oxidase*.^{16,17}

SIMPULAN

Asupan kafein bukan faktor risiko dengan kadar asam urat, sebaliknya asupan karbohidrat sebagai variabel perancu secara bermakna memiliki faktor risiko dengan kadar asam urat.

SARAN

Bagi masyarakat, perlu memperhatikan asupan karbohidrat dalam bahan makanan karena terbukti dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah. Sedangkan untuk asupan kafein, batas yang dapat dikonsumsi adalah 300mg/hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Choi HK, Gary C. Coffee, Tea, and Caffeine Consumption and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care and Research)*. American College of Rheumatology 2007. Vol 57 : 5: 816-821.
2. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine* 2005 Oct 4, 2005, 143(7): 499-516.
3. Lelyana, Rosa. Pengaruh Kopi terhadap kadar asam urat darah. [Tesis]. Semarang: Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro; 2008.
4. Angelina, Fransiska. Pengaruh Asupan Kacang Tanah (*Arachis hypogaea*) Rebus dan Panggang Terhadap Kadar Asam Urat dalam Darah pada Wanita Dislipidemia. *Journal of Nutrition College* 2014; p2-3.

5. Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) 2013. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) 2013. Jakarta: Badan Litbangkes, Depkes RI. 2013.
 6. Asripa, Rina. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan Diet pada Penderita Asam Urat di Puskesmas Mandiraja 1 Kabupaten Banjarnegara Provinsi Jawa Tengah. [Skripsi]. Purwokerto: Universitas Muhammadiyah Purwokerto;2012.
 7. NgocMinh Pham, Daigo Yoshida, MakikoMorita, Guang Yin, Kengo Toyomura, Keizo Ohnaka, Ryoichi Takayanagi, and Suminori Kono. The Relation of Coffee Consumption to SerumUric Acid inJapaneseMen andWomen Aged 49–76 Years. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2010, p7. [Research Article].
 8. Peck et al. A Review of the Epidemiologic Evidence Concerning the Reproductive Health Effects of Caffeine Consumption: a 2000 – 2009 Update. *Food and Chemical Toxicology*, June 2010.
 9. Diantari, Ervi. Pengaruh Asupan Purin dan cairan terhadap kadar asam urat wanita usia 50-60 tahun di kecamatan Gajah Mungkur, Semarang. *Journal of Nutrition College* Vol 2, No 1, 2013 p;44-49.
 10. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 8 (Suppl 1): S2 [Open Access].
 11. Setyoningsih, Rini. 2009. Faktor- Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hiperurisemia pada Pasien Rawat Jalan RSUP Dr.Kariadi Semarang. [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro.
 12. Purnamasari, Asri Wulan. Hubungan Beberapa Indikator Obesitas dengan Kadar Asam Urat.[Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro. 2007.
 13. Adieni, H, dan Hertanto, W, S. Asupan Karbohidrat, Lemak, Protein, Makanan Sumber Purin dan Kadar Asam Urat Pada Vegetarian. *Journal of Nutrition College* 2008. Vol. 2, No. 2,p. 44-55.
 14. Choi HK, Karen A, Elizabeth WK, Gary C. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use and risk of gout in men. *Archives of Internal. Medicine* 2005;165;742-748. Available at: <http://www.internal-medicine.com>. By on August 16,2008.
 15. Bae, Jisuk, Park, Sook Pil, et al. The effect of coffee, tea, and caffeine consumption on serumuric acid and the risk of hyperuricemia in Korean Multi- Rural Communities Cohort. *Rheumatol Int* (2015) 35:327–336. 2015 (Original Article).
 16. Choi Hyon, Curhan Gary. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout inmen: prospective cohort study. *BMJ*. [Research].
 17. Lina Zgaga, Evropi Theodoratou, Janet Kyle.The Association of Dietary Intake of Purine-RichVegetables, Sugar-Sweetened Beverages and Dairy with Plasma Urate, in a Cross-Sectional Study. *Plos One Journal*. Vol 7. June 2012
-