

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM URAT DENGAN DERAJAT
STENOSIS BERDASARKAN VESSEL SCORE ANGIOGRAFI
Studi Observasional di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang
Pada Pasien *Coronary Artery Disease***

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Ghaniyya Chandra Nada

30101800069

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM URAT DENGAN DERAJAT STENOSIS BERDASARKAN VESSEL SCORE ANGIOGRAFI

Studi Observasional di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Pada Pasien
Coronary Artery Disease

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Ghaniyya Chandra Nada

30101800069

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal: 3 Februari 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

dr. M. Saugi Abduh, Sp.PD.KKV(FINASIM)

dr. Retno Widyastuti M.Si.Med..Sp.PD

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

Dina Fatmawati S.Si.M.Sc

dr. Nurina Tyagita M.Biomed

Semarang, 15 Februari 2023

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dede Setyo Trisnadi, Sp.KF.SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Ghaniyya Chandra Nada

NIM : 30101800069

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul:

**“HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM URAT DENGAN DERAJAT
STENOSIS BERDASARKAN VESSEL SCORE ANGIOGRAFI
(Studi Observasional di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Pada
Pasien Coronary Artery Disease)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 31 Januari 2023
Yang menyatakan,



Ghaniyya Chandra Nada

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Dengan memanjatkan puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulisan ilmiah ini dengan lancar tanpa suatu halangan apapun.

Skripsi yang berjudul “Hubungan Antara Kadar Asam Urat dengan Derajat Stenosis Berdasarkan *Vessel Score* Angiografi” disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik tentunya dengan dukungan penuh dari orang-orang disekeliling dan bantuan dari berbagai pihak. Penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. H. M. Saugi Abduh, Sp.PD, KKV, FINASIM dan Dina Fatmawati S.Si,M.Sc selaku Dosen pembimbing yang telah sabar dan meluangkan waktu dalam memberi bimbingan, kritik, saran dan dukungan hingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat selesai.
3. dr. Retno Widyastuti M.Si.Med, Sp.PD, dr. Nurina Tyagita M.Biomed dan dr. Rino Arianto Marswita Sp.PD selaku dosen penguji yang telah bersedia memberikan waktunya dalam menguji dan memberi kritik juga saran Karya Tulis Ilmiah ini.

4. Nur Sahid selaku Staf Admin PSPK yang telah banyak membantu proses skripsi hingga selesai pada Sistem Informasi Akademik.
5. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberi izin penelitian dan pengambilan data rekam medis pasien.

Penulis menyadari dalam Karya Tulis Ilmiah ini masih terdapat banyak kekurangan yang harus diperbaiki dan masih jauh dari kesempurnaan, maka dari itu disini penulis memohon kritik dan saran agar Karya Tulis Ilmiah ini dapat menjadi lebih baik.

Akhir kata penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi semua masyarakat, khususnya untuk akademika FK UNISSULA dan dapat menjadi salah satu sumbangan dunia ilmiah kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 31 Januari 2023

Ghaniyya Chandra Nada

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. <i>Coronary Artery Disease</i>	5
2.1.1. Epidemiologi	5
2.1.2. Faktor Risiko	6
2.1.3. Gejala Klinis.....	7
2.1.4. Patofisiologi dan Patogenesis.....	8
2.2. Angiografi.....	10
2.3. Metabolisme Asam Urat.....	11
2.4. Derajat Stenosis.....	13
2.5. Hubungan Asam Urat dengan Derajat Stenosis.....	14
2.6. Kerangka Teori	15

2.7. Kerangka Konsep	15
BAB III METODE PENELITIAN	16
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan penelitian	16
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	16
3.2.1. Variabel Penelitian.....	16
3.2.2. Definisi Operasional	16
3.3. Populasi dan Sampel	20
3.3.1. Populasi	20
3.3.2. Sampel.....	21
3.4. Data penelitian	22
3.5. Bahan dan Alat penelitian.....	22
3.6. Cara penelitian	23
3.6.1. Perencanaan.....	23
3.6.2. Proses penelitian.....	23
3.7. Tempat dan Waktu	24
3.7.1. Tempat	24
3.7.2. Waktu	24
3.8. Alur Penelitian	25
3.9. Analisa Hasil	26
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	27
4.1. Hasil Penelitian	27
4.1.1. Analisis Hubungan Kadar Asam Urat dengan Derajat Stenosis ..	28
4.1.2. Karakteristik Subjek.....	29
4.2. Pembahasan	30
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1. Kesimpulan	43
5.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	53

DAFTAR SINGKATAN

1VD	: <i>One Vessel Disease</i>
2VD	: <i>Two Vessels Disease</i>
3VD	: <i>Three Vessels Disease</i>
ADMA	: Asimetrik Dimetilarginin
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DDAH-2	: <i>Dimetilarginin Dimetilaminotransferase-2</i>
DM	: Diabetes Mellitus
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NO	: Nitrogen Oksida
NOx	: Nitrogen Oksida
RisKesda	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oksidatif Species</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	: World Health Organization
XO	: <i>Xantine Oxidase</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	14
Gambar 2.2. Kerangka Konsep	15
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	25



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Tingkat Keparahan Angina.....	8
Tabel 4.1. Hasil Analisis Hubungan Asam Urat Dengan Derajat Stenosis	29
Tabel 4.2. Distribusi Karakteristik Pasien menurut Derajat Stenosis.....	30



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Statistik.....	53
Lampiran 2. Surat Selesai Penelitian	68
Lampiran 3. Surat Keterangan Layak Etik.....	69
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian	70
Lampiran 6. Surat ijin Penelitian Skripsi	72



INTISARI

Kadar asam urat tinggi atau hiperurisemia merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap keparahan penyakit kardiovaskuler, tetapi perannya pada perkembangan keparahan penyakit jantung koroner (CAD) masih belum jelas. Tujuan penelitian ini mencari tahu hubungan asam urat dengan derajat stenosis yang dikelompokkan menjadi 1 *Vessel Disease* (1VD), 2 *Vessels Disease* (2VD), dan 3 *Vessels Disease* (3VD) pada pemeriksaan angiografi.

Penelitian observasional analitik menggunakan *cross sectional design* dan melibatkan 575 pasien CAD di RSI Sultan Agung Semarang. Data penelitian didapatkan dari rekam medis pasien yang telah menjalani pemeriksaan angiografi. Pasien dinyatakan hiperurisemia jika kadar asam urat $>7,0$ mg/dl (laki-laki) atau $>6,1$ mg/dl (perempuan). Derajat stenosis didasarkan pada stenosis $>50\%$ sesuai jumlah pembuluh darah epikardial (1, 2, dan 3 pembuluh darah sama dengan 1VD, 2VD atau 3VD). Pasien dengan derajat stenosis $\leq 50\%$ atau normal dan 1VD dikelompokkan sebagai normal-ringan, pasien dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ 2VD dan 3VD dikelompokkan dalam sedang-berat. Hubungan kadar asam urat dengan derajat stenosis diuji dengan *chi square*.

Hasil ditemukan 40,3% pasien dengan derajat stenosis sedang-berat pada pasien dengan kadar asam urat normal dan 27,% pada hiperurisemia. Derajat stenosis normal ringan sebanyak 12,5% pada hiperurisemia dan 19,8% pada asam urat normal. Uji chi square didapatkan $p=0,705$. Nilai tersebut lebih dari batas signifikansi ($p<0,05$) makna hasil tersebut adalah tidak ada hubungan dengan derajat stenosis CAD.

Tidak ditemukan hasil yang signifikan antara kadar asam urat dengan derajat stenosis pada pasien CAD.

Kata kunci: Asam urat, derajat stenosis, CAD

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit gangguan peredaran darah, seperti penyakit jantung koroner, hipertensi, dan stroke, menyumbang 43% penyebab kematian pada orang di atas usia 55 tahun, akibat perubahan cara hidup masyarakat, kasus penyakit jantung koroner terus bertambah (Djaja, 2012). Asam urat merupakan faktor risiko yang disebut berpengaruh terhadap keparahan penyakit kardiovaskuler. Peningkatan serum asam urat menyebabkan disfungsi endotel lalu menyebabkan penurunan kadar oksida nitrat yang memiliki peran penting dalam mempromosikan aterosklerosis (Gaubert *et al* ., 2018). Terlepas dari penelitian yang telah dilakukan bahwa hiperurisemia dikaitkan dengan gangguan jantung seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan hipertensi, keberadaan serum asam urat sebagai faktor risiko independen penyakit jantung masih belum jelas.(Kim *et al* ., 2010). Penelitian oleh Prasetyo (2021) diperoleh hasil adanya korelasi positif antara asam urat serum dengan keparahan stenosis arteri koroner. Riset tersebut hanya mencakup data pada tahun 2010 – 2020. Berbeda dengan penelitian oleh (Wiradinata *et al* ., 2022) tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar asam urat dengan kejadian penyakit koroner yang dilakukan pada pasien rawat inap di RSUD Sanjiwani pada tahun 2018-2019. Pengaruh peningkatan kadar asam urat terhadap faktor risiko independent penyakit kardiovaskular masih menjadi

kontroversial. Hal tersebut dikarenakan peningkatan serum asam urat dapat menjadi faktor risiko *independent* penyakit kardiovaskular atau tidak.

World Health Organization (2021) melansir bahwa penyakit kardiovaskular atau *cardiovascular disease* (CVD) adalah penyebab kematian nomor 1 secara global dengan jumlah sekitar 17,9 juta jiwa setiap tahun. CVD merupakan sekelompok gangguan jantung dan pembuluh darah termasuk penyakit jantung koroner. Riset kesehatan dasar tahun (2018) menunjukkan prevalensi penyakit jantung di Indonesia sebesar 1,5% dengan peringkat tertinggi oleh provinsi Kalimantan Utara sebesar 2,2%. Provinsi Jawa Tengah sendiri memiliki prevalensi penyakit jantung sebesar 1,6%.

Kadar asam urat tersebut bukan merupakan faktor tunggal yang mempengaruhi keparahan CAD melainkan dipengaruhi juga oleh faktor usia, hipertensi dan kadar LDL. Penelitian kasus terhadap 196 pasien yang terdiri dari 166 pria dan 30 wanita didapatkan kejadian CAD yang paling banyak adalah CAD 3VD (50,6%). Hasil penelitian pada pasien pria diperoleh bahwa terdapat hubungan positif terhadap asam urat tetapi sangat lemah dalam meningkatkan keparahan penyakit jantung koroner. Hasil penelitian pada pasien wanita tidak terdapat adanya hubungan positif antara kadar asam urat dalam darah terhadap keparahan CAD berdasarkan *Vessel Score* (Rarassani *et al* , 2020). Hasil riset meta-analisis oleh (Min Li *et al* ., 2016) menunjukkan bahwa risiko keparahan stenosis pada CAD meningkat 15% tiap kenaikan 1mg / dl kadar asam urat lebih kuat pada wanita dari pada pria. Penelitian Setiasih & Marfianti (2014) memiliki hasil yang menunjukkan

nilai $p = 0,028$ ($p = <0,05$) maka terdapat hubungan antara kadar asam urat serum dengan keparahan CAD. Tingkat kadar asam urat yang tinggi secara signifikan terkait dengan tingkat keparahan CAD karena efek serum asam urat pada proses atherogenesis (Padma *et al* ., 2021)

Pengukuran derajat stenosis menggunakan *Vessel Score* dibagi menjadi 3 kelompok tergantung dari jumlah arteri koroner yang terlibat yaitu *1 vessel disease* apabila ada satu pembuluh darah koroner dengan $>50\%$ stenosis, *2 vessels disease* apabila ada dua pembuluh darah koroner dengan $>50\%$ stenosis, dan *3 vessels disease* menunjukkan ada tiga pembuluh darah dengan $>50\%$ stenosis (Machal *et al* ., 2014). Penilaian 1 VD, 2 VD, dan 3 VD merupakan indikator sederhana namun tepat dalam menghitung keparahan CAD dan menjadi *gold standart* parameter dari pemeriksaan angiografi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dalam menilai keparahan penyakit arteri koroner. Merujuk pada penjelasan pada latar belakang yang tertera diatas, perlu dilakukan penelitian lanjutan apakah ada hubungan kadar asam urat dengan keparahan derajat stenosis yang dikelompokkan menjadi 1 VD, 2 VD, dan 3 VD pada pemeriksaan angiografi pada penyakit jantung koroner.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan *One Vessel, Two Vessels, Three Vessels Disease Score* pada pasien CAD di RSI Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan *Vessel Score*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui besar risiko asam urat terhadap stenosis pada CAD
2. Mengetahui faktor risiko yang memiliki keeratan hubungan paling besar dengan CAD

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- 1.4.1.1. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan penelitian selanjutnya.
- 1.4.1.2. Hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan pemikiran di bidang ilmu kedokteran.

1.4.2. Manfaat Praktis

Dengan penghitungan besarnya faktor risiko dengan menggunakan kadar asam urat diharapkan dapat dengan mudah memprediksi derajat stenosis pada pasien CAD berdasarkan metode pengelompokan *Vessel Score*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Coronary Artery Disease*

Penyakit Jantung Koroner (PJK) atau *Coronary Artery Disease* (CAD) adalah kelainan akibat penyumbatan oleh plak aterosklerosis pada arteri koronaria yang menyebabkan berkurangnya aliran darah dan nutrisi ke jantung (Lina & S Dian, 2019). Arteri koronaria adalah arteri yang memasok oksigen dan nutrisi ke otot jantung. Penumpukan plak aterosklerosis menyebabkan penyempitan lumen arteri koroner atau stenosis, sehingga aliran darah ke miokard terganggu dan menimbulkan ischemia miokard, infark miokard, nekrosis otot, bahkan kematian otot (Yuksel *et al* ., 2015). Stenosis pada pasien CAD didefinisikan sebagai adanya minimal 50% oklusi dari lumen pembuluh darah di salah satu arteri koroner utama. Kejadian ini menyebabkan penderitanya merasakan nyeri dada disertai kerusakan sel jantung yang sifatnya tidak dapat kembali atau *irreversible*. (Rilantono, 2016)

2.1.1. **Epidemiologi**

Data *World Health Organization* menyatakan kematian di dunia sekitar 70% yang diakibatkan karena penyakit tidak menular. Penyakit jantung dan pembuluh darah menyumbang sekitar 45% *mortality* yaitu 17,7 juta dari 39,5 juta kematian. Penyakit kardiovaskular menjadi penyebab 4 juta lebih kematian tahunan pada 49 negara di Asia Utara.

Indonesia memiliki angka prevalensi penyakit jantung sebesar 1,5% dari seluruh penduduk semua umur. Prevalensi tertinggi pada Kalimantan Utara mencapai 2,2% sedangkan prevalensi terendah oleh Provinsi Nusa Tenggara Timur dengan prevalensi 0,7% dan Provinsi Jawa tengah mencapai prevalensi sebesar 1,6% (Riskesdas, 2018).

2.1.2. Faktor Risiko

Faktor risiko pada CAD dibagi menjadi *modifiable* (faktor risiko yang dapat dimodifikasi) dan *non-modifiable* (faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi). Faktor risiko yang dapat dimodifikasi dapat dikendalikan untuk menghindari hal-hal yang beresiko seperti hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, merokok, diet yang buruk, dan pola hidup. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi umur, jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, dan kelompok etnik (Jonathan C. Brown *et al* ., 2020).

Pada penelitian Ghani *et al* ., (2016) terdapat hasil signifikan antara obesitas dengan CAD karena terdapat peningkatan tekanan darah, kolesterol, serta penggumpalan darah. Peningkatan tekanan darah membuat pembuluh darah rentan mengalami penebalan dan penyempitan (stenosis). Tekanan darah tinggi dapat membuat jantung bekerja lebih keras dalam menyuplai darah ke seluruh bagian tubuh akibatnya sirkulasi darah jantung tidak bekerja efisien serta dapat menyebabkan kerusakan jantung apabila terjadi pada arteri koroner maka akan menyebabkan CAD. Selain itu kolesterol dapat memicu

munculnya thrombosis. plak yang bersifat dinamis berbahaya apabila menyumbat total suatu pembuluh darah menyebabkan nyeri dada hebat bahkan stroke. Risiko terjadinya CAD pada wanita lebih tinggi dari angka kejadian pada laki-laki dikarenakan jika sudah menopause disekitar usia 50 tahun. Kejadian tersebut disebabkan oleh hormon estrogen yang dapat memberikan efek proteksi pada aterosklerosis. Faktor usia dapat meningkatkan kejadiannya CAD, karena pada pembuluh darah terjadi perubahan pada arteri koroner yang progresif secara berkelanjutan dalam kurun waktu yang lama (Susilo, 2015).

2.1.3. Gejala Klinis

Menurut *Informed Health* (2017) gejala klinis CAD dapat berupa sesak nafas bahkan nyeri dada dengan nyeri yang bervariasi. Jenis nyeri dada ini disebut angina, hal ini biasanya terkait dengan adanya rasa nyeri pada dada yang mungkin meluas ke lengan, belakang leher, punggung, perut bagian atas. Gejala tersebut paling sering dipicu oleh aktifitas fisik karena otot jantung membutuhkan lebih banyak oksigen. Nyeri ini terjadi akibat terlalu sedikit darah yang mengalir melalui arteri koroner. Keparahan nyeri dada dapat bervariasi terlepas dari berapa banyak suplai oksigen ke otot jantung yang terpengaruh.

Menurut *Informed Health* (2021) terdapat empat tingkat keparahan angina :

Tabel 2.1. Tingkat Keparahannya Angina

Tingkat	Keparahannya gejala
Tingkat 1	Nyeri dada sebagai respons terhadap ketegangan fisik atau emosional yang tiba-tiba, tetapi selama melakukan aktivitas sehari-hari tidak merasakan gejala
Tingkat 2	Nyeri dada saat melakukan aktivitas intensitas sedang seperti berjalan cepat, menaiki tangga, dan berjalan menanjak.
Tingkat 3	Nyeri dada saat aktivitas fisik intensitas rendah seperti berjalan atau berpakaian.
Tingkat 4	Nyeri dada saat istirahat atau saat melakukan aktivitas fisik ringan.

2.1.4. Patofisiologi dan Patogenesis

Berdasarkan penelitian oleh Fatkhullina *et al* , (2017) patomekanisme aterosklerosis didasari oleh inflamasi kronik dan dislipidemia. Konsentrasi LDL meningkat dalam plasma pada tahap awal aterosklerosis. LDL berakumulasi di dinding aorta bermodifikasi menjadi oksidasi LDL, tekanan darah mengaktifkan sel endotel lalu monosit akan bermigrasi. Monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang memakan oksidasi LDL lalu menjadi foam cell. Pro-inflamasi sitokin mempromosikan destabilisasi plak aterosklerosis sehingga dapat mempercepat kerusakan plak dan thrombus (Tabas *et al* , 2015). Mekanisme patofisiologi yang mendasari dimulai dengan proses aterosklerosis oleh plak aterosklerotik. Plak adalah penumpukan lemak dan zat zat lain yang mempersempit lumen pembuluh darah dan menghambat aliran darah. Awal dari proses ini

adalah pembentukan *fatty streak* yang dibentuk oleh pengkristalan dari makrofag yang mengandung lemak pada subendotel atau disebut *foam cells*. Ketika terdapat gangguan vaskular dan lapisan intima pecah, monosit akan bermigrasi ke ruang subendotel menjadi makrofag, makrofag tersebut mengambil partikel dari *Low-density lipoprotein* (LDL) teroksidasi maka terbentuklah foam cells. Sel T yang teraktivasi melepaskan sitokin hanya untuk membantu proses patologis. *Growth Factor* akan dilepaskan dan mengaktifkan otot polos, yang juga mengambil partikel LDL teroksidasi dan kolagen dan mengendap bersama dengan makrofag aktif meningkatkan populasi *foam cells*. Proses ini mengarah pada pembentukan plak subendotel (Shahjehan & Bhutta, 2021).

Seiring berjalannya waktu, ukuran plak akan meningkat atau menjadi stabil jika tidak ada kerusakan lebih lanjut pada *endothelium*. jika menjadi stabil akan terbentuk lesi *fibrous cap* dan mengalami kalsifikasi dari waktu ke waktu. Lesi dapat menjadi cukup signifikan secara hemodinamik sehingga tidak cukup darah yang akan mencapai jaringan *miokardium* saat terjadi peningkatan kebutuhan lalu gejala angina dapat timbul. Perkembangan aterosklerosis koroner yang lambat akan menyebabkan penebalan bertahap didalam lapisan arteri koroner yang seiring waktu dapat mempersempit lumen arteri ke berbagai derajat (Ambrose & Singh, 2015)

2.2. Angiografi

Angiografi atau lebih sering disebut kataterisasi jantung merupakan suatu tindakan dengan memasukkan selang kateter kedalam pembuluh darah. Tindakan ini digunakan untuk menggambarkan detail anatomis dan struktural sistem vaskular dengan mendeteksi kontras yang disuntikkan ke dalam pembuluh darah dan memproyeksikannya pada sinar-x untuk melihat dinding pembuluh darah bagian dalam dan menunjukkan aliran melalui lumen (Omeh & Shlofmitz, 2020). Angiografi koroner merupakan tindakan invasive namun meski begitu angiografi koroner masih menjadi *gold standart* dalam diagnosis CAD (Ramjattan *et al* ., 2020)

Pemeriksaan angiografi koroner meliputi pola distribusi arteri, anatomi atau patologi fungsional seperti aterosklerosis, trombosis, diseksi, *myocardial bridging*, dan spasme koroner fokal serta hubungan antara arteri koroner dengan arteri yang lain atau antar segmen pada arteri koroner yang sama. Pemeriksaan angiografi koroner juga dapat menetapkan penentuan terapi, prognosis, dan stenosis koroner (Wangko *et al* ., 2013). Pemeriksaan angiografi dapat menentukan tingkat keparahan stenosis koroner dengan derajat stenosis yang dapat diklasifikasikan berdasarkan signifikan dan non signifikan, *Vessel Score* dan penghitungan skor gensini (Neeland *et al* ., 2012). Derajat stenosis *Vessel Score* melibatkan tiga pembuluh darah epicardial utama yaitu *Right Coronary Artery* (RCA), *Left Anterior Descending Artery* (LADA), *Left Circumflex Artery* (LCA) (Watanabe *et al* ., 2016)

2.3. Metabolisme Asam Urat

Asam urat merupakan hasil pemecahan purin. Metabolisme purin terutama terjadi di hati, tetapi juga dapat diproduksi pada jaringan lain yang mengandung xanthine oxidase (George & Minter, 2021). Kadar asam urat meningkat lebih dari 6mg/dL pada wanita dan lebih dari 7mg/dL pada pria dikatakan hiperurisemia (Jumiyati & Witradharma, 2020). Peningkatan kadar asam urat merupakan hasil dari peningkatan produksi (*overproduction*), penurunan ekskresi asam urat (*underexcretion*) atau keduanya. Produksi urat akan dipercepat oleh diet kaya purin seperti daging sapi, jeroan dan beberapa makanan laut seperti ikan dan scallop. Bir yang kaya purin juga meningkatkan kadar asam urat dengan menurunkan ekskresi ginjal. Peningkatan asam urat juga dapat dipengaruhi oleh konsumsi kacang-kacangan dan minuman berkafein (Sudarsono *et al.* , 2019). Peningkatan produksi asam urat dapat terjadi pada kondisi kerusakan atau pergantian sel yang dipercepat seperti hemolisis dan lisis tumor (George & Minter, 2021). Sekitar dua per tiga asam urat diekskresikan di ginjal dan satu per tiga diekskresikan ke usus. Asam urat akan disaring dan diekskresikan dan 90% direabsorpsi pada ginjal (Barkas *et al.* , 2018). Penyebab lain terjadinya kenaikan asam urat dikarenakan adanya kelainan mutasi gen *Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase* (HPRT) pada sindroma *Lesch-nyhan*. HPRT berperan sebagai mediator proses daur ulang *hypoxanthine* dan *guanine* menjadi kelompok *nucleotide* yang dapat digunakan Kembali sehingga pada

defisiensi HPRT *hipoxantine* dan *guanine* tidak didaur ulang dan didegradasi menjadi asam urat, sindroma ini diturunkan secara genetik dan bersifat *X linked resesive* (Hasan *et al.* , 2016).

Serum asam urat adalah produk akhir dari katabolisme purin dari pemecahan adenosin dan guanin melalui aksi enzimatik *Xantine Oxidase* (XO), Produk pecahan purin, *Xantine*, dan *Hypoxantine* menjadi produk akhir asam urat, selama proses metabolisme asam urat oksigen molekuler berkurang dan menghasilkan radikal bebas superoksida, sehingga XO bertanggungjawab untuk menghasilkan 2 molekul yang berbeda yaitu serum asam urat dan radikal bebas. Radikal bebas berperan dalam proses cedera vaskular pada penyakit kardiovaskular dan ginjal (Lan *et al.* , 2018)

2.4. Derajat Stenosis

Stenosis adalah suatu kondisi dimana lumen pembuluh darah menyempit akibat proses aterosklerosis disertai proses inflamasi (Neglia *et al.* , 2015). Aterosklerosis terbentuk dari lesi dinding pembuluh darah akibat asap merokok, kadar LDL tinggi, hiperlipidemia, hipertensi, faktor hemodinamik, dan reaksi imun yang menyebabkan cedera pada pembuluh darah (Rafieian-Kopaei *et al.* , 2014). Aterosklerosis pada pembuluh darah koroner dapat mengurangi diameter lumen pembuluh darah akibatnya dapat mengganggu aliran darah di arteri koroner akibat adanya penyempitan atau stenosis pembuluh darah (Gioia *et al.* , 2021). Stenosis pada pembuluh darah koroner menyebabkan oksigen yang diterima otot jantung menurun sehingga dapat terjadi nyeri dada yang menandakan otot jantung sudah kekurangan

oksigen. Apabila oksigen di jantung menurun dapat menyebabkan kematian otot jantung (J C Brown *et al* ., 2022). Indikator pengukuran stenosis berdasarkan derajat stenosis *Vessel Score* dapat dikategorikan apabila penyempitan lumen arteri koroner $\geq 50\%$ (Lan *et al* ., 2018). Derajat stenosis *Vessel Score* melibatkan tiga pembuluh darah epicardial utama yaitu *Right Coronary Artery* (RCA), *Left Anterior Descending Artery* (LADA), *Left Circumflex Artery* (LCA) (Watanabe *et al* ., 2016)

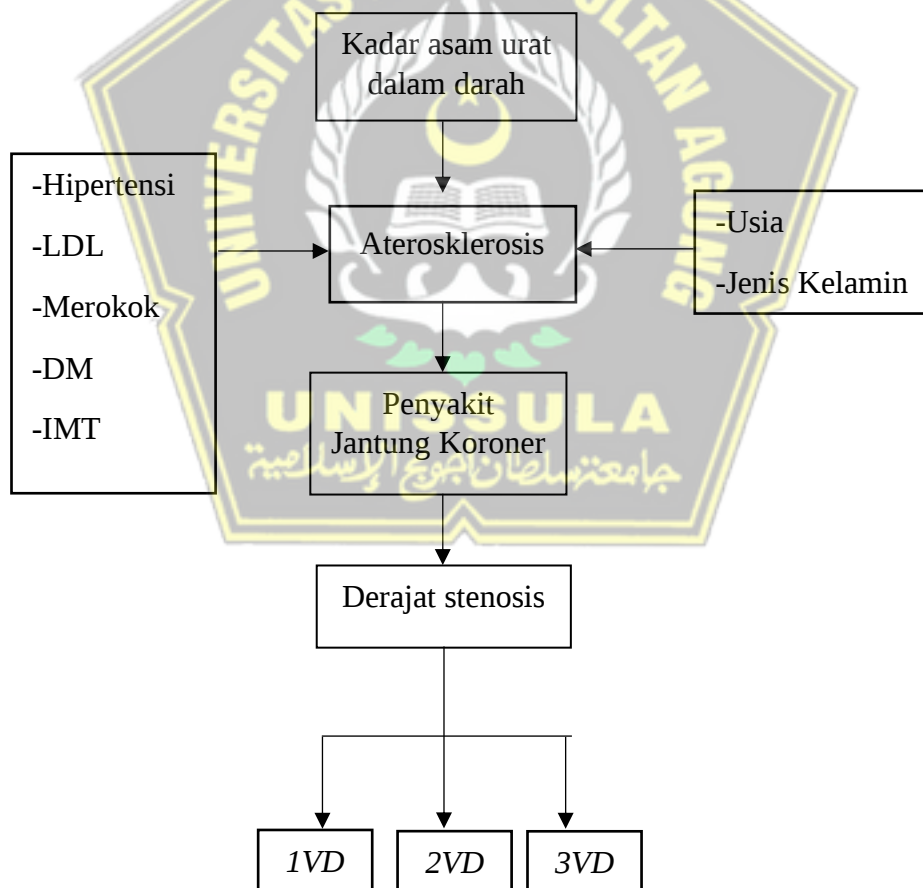
2.5. Hubungan Kadar Asam Urat dengan Derajat Stenosis

Hubungan kadar asam urat dan faktor risiko kardiovaskuler telah dinyatakan berbagai penelitian melalui disfungsi endotel dan proses inflamasi (Wantania & Lefrandt, 2016). Endotel meregulasi pelepasan mediator pembuluh darah, *Nitrit Oxide* (NO) adalah mediator utama yang dihasilkan endotel dibentuk oleh L-arginine dengan bantuan enzim *Endotelial Nitrit Oxide Syntase* (eNOS). *Nitrit Oxide* mempunyai sifat vasodilator, antiplatelet, antiproliferasi, anti-aterogenik, anti inflamasi, dan dapat menurunkan permeabilitas vaskuler.

Hiperurisemia dapat menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menyebabkan penurunan NO melalui inaktivasi eNOS sehingga mediator vasokonstriksi ikut terbentuk akan mempengaruhi fungsi endotel apabila nilai *C-Reactive Protein* (CRP) meningkat saat keadaan disfungsi endotel yang dicetuskan oleh hiperurisemia (Wantania & Lefrandt, 2016). Hiperurisemia juga dapat mencetuskan terbentuknya peroksidasi lipid dan menyebabkan oksidasi LDL yang dapat memperburuk aterosklerosis dengan

merusak endotel vaskular (libby, 2013). Peningkatan kadar asam urat berkorelasi dengan risiko kardiometabolik yang memegang peranan penting dalam patofisiologi pembentukan aterosklerosis. Efek lain peningkatan kadar asam urat yaitu disfungsi endotel, stres oksidatif, peradangan lokal, resistensi insulin dan menginduksi sel otot polos pembuluh darah menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah sehingga terjadi penyempitan arteri koroner yang dapat dikategorikan berdasarkan skor gensini dan *vessel score* (Prasetyo, 2021).

2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan *One Vessel, Two Vessels, Three Vessels Disease Score Angiografi*.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan penelitian

Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan rancangan *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Kadar Asam Urat

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Derajat Stenosis

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Asam Urat

Kadar asam urat pada responden diperoleh melalui catatan rekam medis di Rumah Sakit Islam Sultah Agung Semarang

pada periode Januari 2016 – Desember 2021 yang dinyatakan satuan mg/dL. Data dikelompokkan menjadi :

Normal : < 7 mg/dL (pria) , <6,1 mg/dL (wanita)

Hiperurisemia : > 7 mg/dL (pria), > 6,1 mg/dL (wanita)

Skala pengukuran data : Nominal

3.2.2.2. Derajat Stenosis

Pengukuran beratnya stenosis pada responden menggunakan pemeriksaan angiografi yang dinilai berdasarkan pengelompokan *1 Vessel Disease*, *Two Vessels Disease*, dan *Three Vessels Disease*. Data diambil dari rekam medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2016 – Desember 2021. Data kemudian dikelompokkan menjadi :

- *Three Vessels Disease* : Stenosis >50% pada 3 pembuluh darah epicardial
- *Two Vessels Disease* : Stenosis >50% pada 2 pembuluh darah epikardial
- *One Vessel Disease* : Stenosis >50% pada 1 pembuluh darah epikardial
- Normal

Skala pengukuran : Ordinal

3.2.2.3. Faktor Risiko

a. Usia

Usia merupakan lama waktu responden hidup (sejak dilahirkan atau ada). Jumlah usia responden hidup diukur dari kartu identitas individu contohnya kartu keluarga, KTP, dll. Data diambil dari rekam medik

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2016 - Desember 2021.

Skala pengukuran data : Rasio

b. Diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan sebuah gangguan akibat melonjaknya kadar glukosa dalam darah. Status DM pada responden diukur melalui tes gula darah. Data diambil dari rekam medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2016 - Desember 2021.

Sampel dikategorikan menjadi :

- Ya : DM (Glukosa darah $>200\text{mg/dL}$)
- Tidak : Tidak DM (Glukosa darah $\leq 200\text{mg/dL}$)

Skala pengukuran data : Nominal

c. Jenis kelamin

Seorang responden memiliki ciri anatomis maupun fisiologis yang berbeda yang membedakan antara jenis kelamin pria dan wanita. Data diambil dari rekam medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2016 - Desember 2021.

Sampel dikategorikan menjadi :

- Pria
- Wanita

Skala pengukuran data : Nominal

d. Hipertensi

Hipertensi adalah kondisi saat adanya kenaikan tekanan sistolik >90 mmHg pada tubuh responden. Hipertensi diukur melalui pemeriksaan dengan alat tensimeter atau spigmomanometer. Data diambil dari rekam medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2016 - Desember 2021.

Sampel dikategorikan menjadi :

- Ya : Hipertensi (Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg)
- Tidak : Tidak hipertensi (Tekanan darah sistolik < 140 mmHg)

Skala data : Nominal

e. LDL (*Low Density Lipoprotein*)

LDL merupakan jenis kolesterol yang bersifat buruk atau merugikan. Angka LDL yang tinggi menyebabkan penebalan dan penempelan kolesterol pada pembuluh darah. Data diambil dari rekam medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2016 - Desember 2021.

Skala pengukuran : Rasio

f. Kebiasaan Merokok

Merokok adalah aktifitas seseorang dengan membakar tembakau dan menghisap asap, dapat menggunakan lintingan kertas ataupun pipa. Kebiasaan merokok ini dilihat dari aktivitas responden dari data rekam medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2016 - Desember 2021.

Sampel dikategorikan menjadi :

- Ya : merokok
- Tidak : Tidak merokok

Skala pengukuran data : Nominal

g. Obesitas

Obesitas merupakan berat badan berlebih dari responden. Obesitas diukur menggunakan alat ukur timbangan badan disesuaikan menurut kriteria BMI. Data diambil dari rekam medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2016 - Desember 2021.

Skala pengukuran data : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi pada penelitian ini merupakan pasien CAD yang telah menjalani pemeriksaan angiografi di RSI Sultan Agung Semarang

yang diambil dari data rekam medik pada periode Januari 2016 - Desember 2021.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

Seluruh pasien CAD di RSI Sultan Agung Semarang dengan rekam medik lengkap meliputi : nomor register pasien, usia, jenis kelamin, hasil pemeriksaan angiografi, hasil pemeriksaan tekanan darah, status merokok, riwayat diabetes melitus, Indeks massa tubuh, dan hasil pemeriksaan laboratorium meliputi kadar LDL dan kadar asam urat.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

Pasien yang telah menjalani operasi *bypass* arteri, Riwayat penyakit kronis dan sistemik, dan wanita hamil.

3.3.2.3. Perkiraan besar sampel

Perkiraan besar sampel yang digunakan pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus Lemeshow dengan jumlah populasi yang belum diketahui. Rumus sebagai berikut :

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Keterangan :

N = jumlah populasi

n = jumlah sampel

e = batas toleransi kesalahan

$$n = \frac{1000}{1 + 1000 \times (0,05)^2}$$

$$n = \frac{1000}{1 + 1000 \times 0,025}$$

$$n = \frac{1000}{1 + 2,5}$$

$$n = \frac{1000}{3,5}$$

$$n = 285,714$$

$$n = 286$$

Berdasarkan perhitungan rumus diatas didapatkan jumlah sampel minimal sebesar 286 subyek

3.4. Data penelitian

Data dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diambil dari rekam medik yang dimiliki oleh RSI Sultan Agung Semarang, meliputi :

1. Nomor Registrasi
2. Jenis kelamin
3. Umur
4. Kadar LDL
5. Status merokok
6. Nilai IMT
7. Riwayat DM
8. Kadar serum asam urat
9. Hasil pemeriksaan angiografi

3.5. Bahan dan Alat penelitian

Data rekam medik

3.6. Cara penelitian

Alur penelitian akan dilakukan dengan cara sebagai berikut :

3.6.1. Perencanaan

Dibagi menjadi beberapa tahap diantaranya dirumuskan masalah, melaksanakan studi pendahuluan, menetapkan populasi dan sampel, serta metode dalam rancangan penelitian ini.

3.6.2. Proses penelitian

3.6.2.1. Peneliti mengurus surat izin untuk pelaksanaan penelitian di FK Unissula

3.6.2.2. Peneliti membuat surat izin untuk penelitian kepada RSI Sultan Agung Semarang.

3.6.2.3. Peneliti mengelompokkan dan mengumpulkan data dari bagian rekam medik.

3.6.2.4. Peneliti memilah dan mencatat data-data yang dibutuhkan

3.6.2.5. Peneliti mengolah dan menganalisa data yang telah dikumpulkan.

3.6.3. Penentuan derajat stenosis dengan *vessels score*

Data hasil pemeriksaan angiografi koroner yang diperoleh dari rekam medis Rumah Sakit Sultan Agung Semarang dikelompokkan oleh dokter ahli berupa tabel dengan pembuluh darah yang mengalami stenosis $>50\%$ dari lumen pembuluh darah koroner lalu dikategorikan menjadi *1 Vessel Disease*, *2 Vessels Disease*, *Three*

Vessels Disease, dan Normal, lalu dikelompokkan lagi menjadi dua kelompok untuk memenuhi syarat uji analisis yaitu :

- Normal-Ringan : Normal dan *One Vessel Disease*
- Sedang-Berat : *Two Vessels Disease* dan *Three Vessels Disease*

3.6.4. Penetapan kategori kadar asam urat

Pengukuran kadar asam urat diperoleh saat dilakukan pemeriksaan angiografi. Parameter yang digunakan adalah normal pada laki-laki 3,2 – 7,0 mg/dl dan pada wanita 2,3 – 6,1 mg/dl. Dinyatakan hiperurisemia apabila kadar asam urat pada laki-laki >7,0 mg/dl dan pada wanita >6,1 mg/dl. Data terkait kadar asam urat diperoleh dari data rekam medis Rumah Sakit Sultan Agung Semarang berupa angka. Penulis akan mengkategorikan menjadi normal atau hiperurisemia.

3.7. Tempat dan Waktu

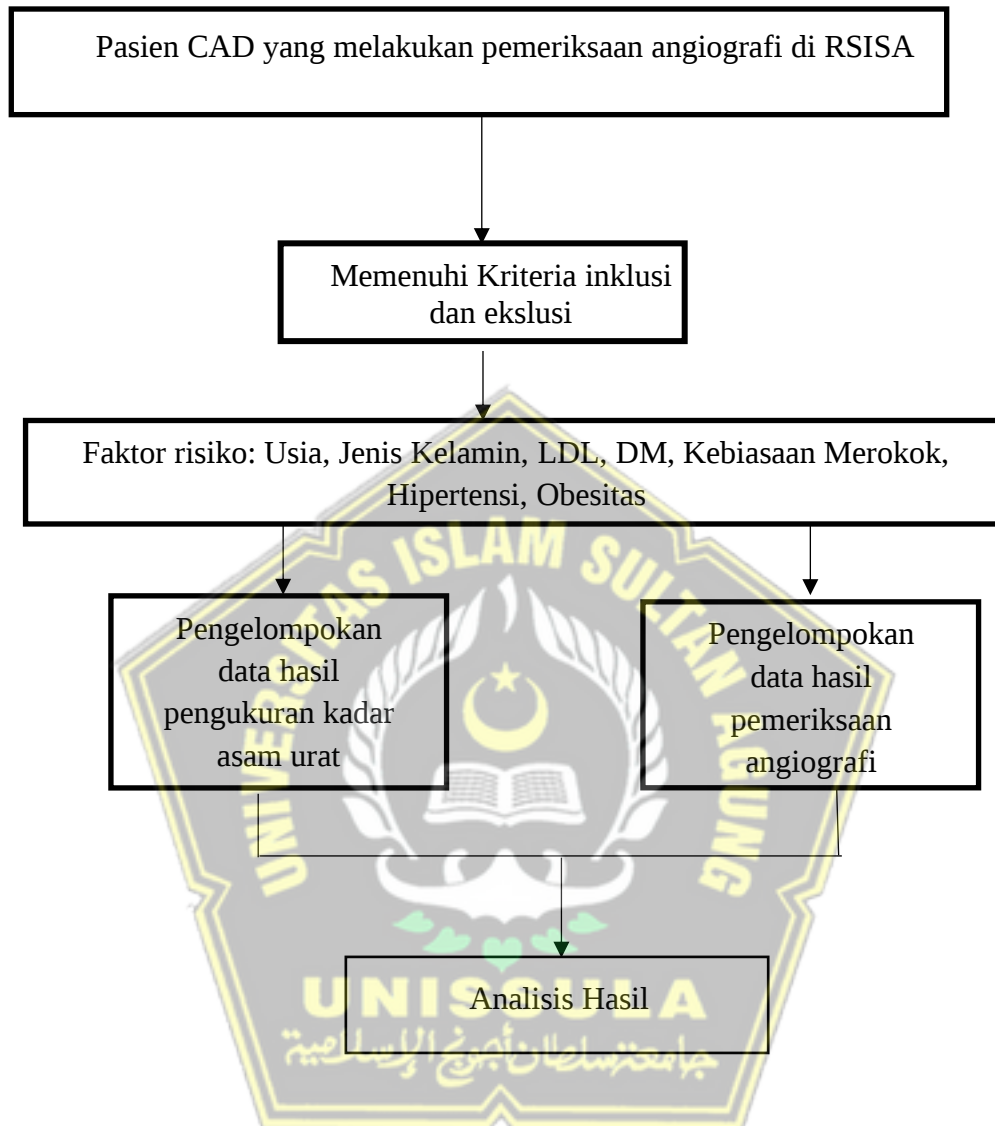
3.7.1. Tempat

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

3.7.2. Waktu

Penelitian dilakukan pada bulan Juli 2022 hingga November 2022.

3.8. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.9. Analisa Hasil

Penelitian ini menggunakan uji statistik *chi square* untuk data dengan skala kategorik, hasil penelitian dinyatakan tidak bermakna ($p > 0,05$). Untuk mengetahui faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap CAD dan mengetahui keeratan hubungan terhadap CAD berdasarkan *Vessel Score*, data yang berskala rasio dilakukan analisis uji *T-test* jika sebaran data normal atau uji *Mann Whitney* apabila sebaran data tidak normal.

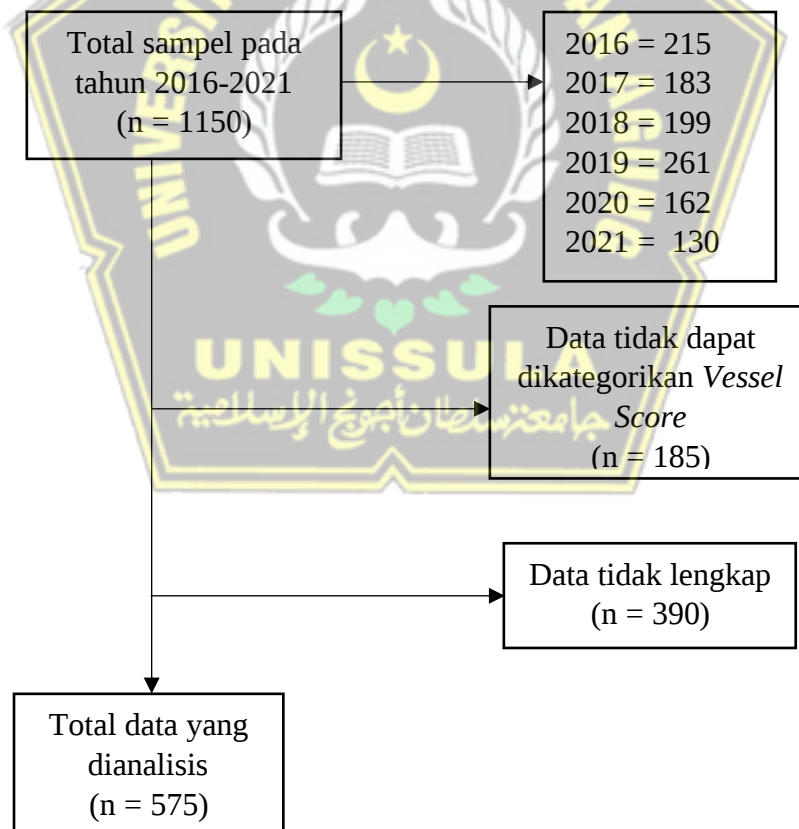


BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian terkait asam urat dengan derajat stenosis yang menggunakan data sekunder diambil dari rekam medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dilakukan pada bulan Juli – November 2022. Data yang diperoleh dari rekam medik terdapat 575 dari seluruh populasi sebanyak 1150 pasien CAD yang melakukan pemeriksaan angiografi dari bulan Januari 2016 – Desember 2021.



Gambar 4.1. Diagram Consort

4.1.1. Analisis Hubungan Kadar Asam Urat dengan Derajat Stenosis

Tabel 4.1. Hasil Analisis Hubungan Kadar Asam Urat dengan Derajat Stenosis

Asam Urat	Derajat Stenosis		Total	p	PR (IK95%)
	Sedang-Berat	Normal-Ringan			
Hiperurisemia	157 (27,3)	72 (12,5)	229 (39,8)	0,705	1,022 (0,912 – 1,147)
Normal	232 (40,3)	114 (19,8)	46 (60,2)		
Total	389 (67,7)	186 (32,3)	575 (100,0)		

Data disajikan dalam f (%)

Tabel 4.1 di atas menunjukkan bahwa sebagian besar (60,2%) dari pasien CAD pada penelitian ini memiliki kadar asam urat normal. Berdasarkan jumlah tersebut 40,3% diantaranya memiliki derajat stenosis sedang-berat dan 19,8% memiliki derajat stenosis normal-ringan. Pasien CAD dengan hiperurisemia berjumlah sebanyak 39,8% dan dari jumlah tersebut derajat stenosis sedang-berat juga lebih banyak (27,3%) daripada derajat stenosis normal-ringan (12,5%). Tabel silang diatas tidak ditemukan sel yang memiliki nilai *expected count* <5% sehingga syarat uji *chi square* terpenuhi. Hasil analisis dengan *chi square* didapatkan nilai p sebesar 0,705. Nilai tersebut melebihi dari batas signifikansi yang ditentukan yaitu 0,05 ($p=0,705>0,05$), dari nilai tersebut artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan *Vessel Score* pada pasien CAD. Nilai Prevalensi Ratio didapatkan 1,022 dengan IK95% 0,912 – 1,147 dimana nilai IK95% mencakup angka 1 yang artinya asam urat bukan merupakan faktor risiko dari stenosis pada CAD.

4.1.2. Karakteristik Subjek

Terkait dengan outcome utama penelitian yang tidak terbukti yaitu tidak terdapat hubungan antara kadar asam urat dengan derajat stenosis CAD, maka diidentifikasi ada tidaknya faktor lain yang mungkin menjadi faktor perancu dari hubungan tersebut. Faktor yang tersedia untuk diidentifikasi adalah karakteristik pasien yang meliputi jenis kelamin dan usia, serta kadar LDL, riwayat hipertensi, riwayat DM, status nutrisi, dan riwayat merokok. Analisis hubungan faktor-faktor tersebut dengan derajat stenosis CAD ditunjukkan pada Tabel 4.2. berikut:

Tabel 4.2. Hasil Analisis Hubungan Karakteristik Pasien dengan Derajat Stenosis

Karakteristik	Derajat stenosis		p
	sedang- berat	normal- ringan	
Jenis Kelamin			
- Pria	315 (54,8%)	131 (22,8%)	0,005 [†]
- Wanita	74 (12,9%)	55 (9,6%)	
Usia (tahun)	57,4 ± 0,411	55,7 ± 0,737	0,038 [‡]
LDL (mg/dl)	117,9 ± 2,16	110,8 ± 2,4	0,028 [‡]
Hipertensi			
- Hipertensi	161 (28,0%)	80 (13,9%)	0,712 [†]
- Normal	228 (39,7%)	106 (18,4%)	
DM			
- Ya	135 (23,5%)	57 (9,9%)	0,334 [†]
- Tidak	254 (44,2%)	129 (22,4%)	
IMT (kg/m ²)	87,708 ± 62,19	26,109 ± 0,37	0,110 [‡]
Merokok			
- Ya	205 (35,7)	76 (13,2)	0,008 [†]
- Tidak	184 (32,0)	110 (19,1)	
Asam Urat			
- Hiperurisemia	157 (27,3%)	72 (12,5%)	0,705 [†]
- Normal	232 (40,3%)	114 (19,8%)	

[†] = *chi square*, [‡] = uji T, [‡] = *mann whitney*

Berdasarkan Tabel 4.2 didapatkan hasil bahwa jenis kelamin, LDL, usia dan riwayat merokok berhubungan dengan derajat stenosis

pada pasien CAD ($p < 0,05$). Derajat stenosis sedang-berat lebih banyak ditemukan pada pasien pria (54,8%) daripada pasien wanita (12,9%) ($p = 0,005$). Kadar LDL pasien CAD dengan stenosis sedang-berat lebih tinggi (117,9 mg/dl) dari stenosis normal-ringan (110,8 mg/dl) ($p = 0,028$). Usia pasien CAD dengan derajat stenosis sedang-berat lebih tua (57,4 tahun) daripada usia pasien CAD dengan derajat stenosis normal-ringan (55,7 tahun) ($p = 0,038$). Pasien CAD yang merokok (35,7%) lebih banyak yang memiliki derajat stenosis sedang-berat (32,0%) daripada derajat stenosis normal-ringan (13,2%), pasien CAD yang tidak merokok dan memiliki derajat stenosis sedang-berat (32,0%) juga lebih banyak daripada derajat normal-ringan (19,1%) ($p = 0,008$). Karakteristik pasien CAD lainnya yang meliputi riwayat hipertensi ($p = 0,712$), riwayat DM ($p = 0,334$) dan status nutrisi yang dinilai dengan IMT ($p = 0,080$) tidak berhubungan dengan derajat stenosis. Jenis kelamin, usia, dan riwayat merokok menjadi faktor perancu dari hubungan variabel bebas utama yang diteliti yaitu asam urat dengan derajat stenosis.

4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar asam urat didapatkan sebanyak 39,8% pasien CAD dengan hiperurisemia. Mekanisme hiperurisemia pada CAD terjadi melalui mekanisme peningkatan NOX yang berdampak pada produksi ROS sehingga menurunkan dimetilarginin dimetilamino-transferase-2 (DDAH-2) kemudian asimetrik dimetilarginin (ADMA)

menjadi teraktivasi sehingga menghambat *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan NO menurun dan terjadi peningkatan disfungsi endotel sehingga risiko aterosklerosis yang menjadi faktor utama CAD meningkat (Lee *et al.* , 2021).

Hiperurisemia namun demikian tidak terbukti berhubungan dengan derajat stenosis yang dinilai dengan *Vessel Score*. Hasil ini dapat disebabkan karena selain bertindak sebagai proinflamasi, asam urat juga memiliki manfaat antioksidan dan dapat berkontribusi sebesar 60% dalam pembersihan radikal bebas pada serum manusia. Efek manfaat antioksidan tersebut terjadi dengan cara asam urat berinteraksi dengan peroksinitrit membentuk nitrit oksida stabil untuk menurunkan potensi peroksinitrit dalam menginduksi kerusakan oksidatif sehingga memberikan keuntungan pada sistem kardiovaskular (Waring *et al.* , 2000). Hiperurisemia dapat menjadi prediktor dari keparahan CAD ketika bersinergi dengan faktor risiko kardiovaskular lain (Zand *et al.* , 2013). Penelitian ini dapat membuktikan hubungan hiperurisemia dengan keparahan CAD yang dinilai dengan *Vessel Score* ketika dikompromi dengan hipertensi dan obesitas (Lampiran 1F). Hiperurisemia dapat berkontribusi secara langsung pada hipertensi dengan cara mengaktivasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) atau tidak langsung melalui induksi stress oksidatif yang berdampak pada gangguan fungsi endotel akibat berkurangnya kadar nitrit oksida. Induksi stres oksidatif oleh hiperuricemia juga berdampak pada perubahan struktur vaskular jantung. Stres oksidatif hiperuricemia terjadi karena reaksi biokimia selama

konversi hiposantin menjadi santin dan asam urat yang tergantung pada enzim santin oksidase. Anion superoksida yang dihasilkan menghasilkan stres oksidatif yang merupakan faktor risiko dari aterosklerotik (Maloberti *et al.* , 2021).

Hiperurisemia merupakan prediktor independen dari obesitas. Mekanisme hiperurisemia pada obesitas terjadi dengan cara menstimuli percepatan produksi lemak hepar dan perifer. Sementara itu obesitas juga dapat berkontribusi pada produksi asam urat secara berlebihan dan memperlambat ekskresinya karena terkait dengan resistensi insulin yang mengganggu metabolisme asam urat dan hiperuricemia (Li *et al.* , 2021). Hipertensi dan obesitas termasuk dalam kriteria sindroma metabolik yang dapat mempengaruhi keparahan CAD. Hipertensi mengakibatkan plak aterosklerosis mudah terlepas sehingga terbentuk trombus dan muncul stenosis arteri koroner (Petrie *et al.* , 2018). Obesitas berkaitan dengan CAD melalui perubahan komposisi tubuh yang dapat berdampak pada hemodinamik dan merubah struktur jantung. Sitokin-sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh jaringan adiposa dapat berdampak pada disfungsi jantung dan memicu pembentukan plak aterosklerosis (Carbone *et al.* , 2019).

Temuan mengenai tidak adanya hubungan kadar asam urat dengan derajat stenosis ini berbeda dengan yang dinyatakan dalam sistemik review terdahulu bahwa hiperurisemia merupakan faktor independen yang terkait dengan keparahan CAD baik pada populasi umum (Padda *et al.* , 2021)

maupun pada populasi usia dewasa 18-35 tahun dengan sindrom koroner akut (SKA) yang dinilai dengan Gensini score (Lv *et al.* , 2019). Meta analisis pada 5 penelitian menggunakan 601 subjek dengan SKA juga menunjukkan bahwa kadar asam urat berhubungan positif dengan keparahan SKA yang dinilai dengan Gensini score (Prasetyo, 2021). Penelitian lain yang menilai keparahan CAD dengan *Vessel Score* juga dapat membuktikan hubungan hiperurisemia dengan keberadaan dan keparahan CAD (Akhtar *et al.* , 2021). Penelitian lain juga menunjukkan hubungan antara kadar asam urat dengan keberadaan dan keparahan CAD yang dinilai dari temuan angiografi koroner (*Vessel Score*) dimana pasien hiperurisemia memiliki lebih banyak pembuluh darah koroner yang terlibat (2VD dan 3VD) (Kirloskar *et al.* , 2022). Hiperurisemia memperburuk hiperlipidemia dan inflamasi dan sebagai dampaknya akan mempercepat perkembangan aterosklerosis dengan cara mengganggu homeostasis aksis jalur ADMA/DDAH-2 (Lee *et al.* , 2021).

Hiperurisemia tidak terbukti berhubungan dengan derajat stenosis karena pasien CAD dengan hiperurisemia memiliki beberapa komorbid seperti hipertensi, DM, obesitas, dan faktor lainnya sehingga sulit membedakan peran hiperurisemia pada perkembangan CAD dari komorbid lainnya bahkan meskipun sudah dikontrol dengan analisis multivariat (Wu *et al.* , 2017). Penyebab hiperurisemia yang tidak berhubungan dengan derajat stenosis dapat disebabkan karena kadar asam urat juga terkait dengan kebiasaan diet yang dapat berubah dengan perubahan gaya hidup (Akhtar *et*

al ., 2021), sedangkan penelitian ini karena menggunakan data sekunder dari rekam medis maka tidak bisa mendapatkan data tentang ada tidaknya perubahan gaya hidup yang dilakukan oleh pasien CAD. Penyebab lain dari didapatkannya temuan penelitian yang berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya adalah karena penelitian ini tidak mempertimbangkan penggunaan agen uricosuric oral, komorbid CKD, gout, malignansi hematologis dan penggunaan obat-obatan seperti diuretik, dan salisilat. Faktor-faktor ini dikecualikan pada penelitian Kirloskar *et al .* (2022) karena dapat mempengaruhi hasil pengukuran kadar asam urat sampel penelitian.

Berdasarkan karakteristik pasien, derajat stenosis yang dinilai dengan vessels score ini ikut dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia pasien, status merokok serta kadar LDL. Pasien CAD pada penelitian ini didominasi oleh pria (77,6%). Hasil ini juga ditunjukkan dalam beberapa penelitian sebelumnya antara lain penelitian di RS Al-Shifa Gaza Palestina yang menyebutkan CAD pada laki-laki sebesar 62,6% (Jamee *et al .*, 2013). Penelitian dari bank data *Tehran Heart Center* melaporkan CAD pada laki-laki sebanyak 68,5% (Hosseini *et al .*, 2021). Beberapa penelitian di Indonesia juga menunjukkan dominasi CAD pada laki-laki daripada perempuan, antara lain sebesar 65,0% pada penelitian di di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo (Juwita *et al .*, 2022), sebanyak 70,0% di Unit Perawatan Jantung (UPJ) RSUP Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang (Sutamti *et al .*, 2015), serta 80,9% pada penelitian di RSU Sanglah Denpasar (Widyawati *et al .*, 2021).

CAD yang lebih banyak pada laki-laki terjadi karena laki-laki menjadi salah satu *non modifiable factor* dari CAD. Risiko CAD pada pria menurut penelitian terdahulu terkait dengan kebiasaan merokok yang lebih banyak dilakukan oleh kaum pria daripada wanita (Hosseini *et al .*, 2021). Pada penelitian ini juga demikian dimana hampir semua pasien pria (99,6%) adalah perokok. CAD lebih mungkin pada pria daripada wanita juga terkait dengan usia lanjut, DM dan hipertensi (Gheisari *et al .*, 2020). Penelitian ini juga menemukan bahwa sebagian dari pasien pria berusia > 45 tahun (68,3%), memiliki riwayat DM (67,2%); 80,9% dengan riwayat hipertensi; 66,7% obesitas dan memiliki kadar LDL tinggi. Wanita berisiko lebih kecil mengalami CAD karena terkait dengan hormon estrogen yang berperan protektif terhadap vasoreaktivitas koroner dan juga menstabilkan plak melalui efek antiinflamasi pada aterosklerosis (J C Brown *et al .*, 2022). Jenis kelamin menjadi faktor yang terkait dengan derajat stenosis, dimana pria lebih tinggi kemungkinannya untuk memiliki derajat stenosis sedang-berat daripada wanita. Risiko derajat stenosis yang lebih parah pada pria disebabkan karena pria memiliki prevalensi aterosklerosis dengan negatif remodeling lebih banyak dan ukuran lumen yang lebih kecil daripada wanita (Chiha *et al .*, 2016).

Usia pasien CAD penelitian ini sekitar 57 tahun. Hasil ini mendukung temuan penelitian di RS Muhammadiyah Gresik yang melaporkan temuan bahwa sebagian dari pasien CAD (61,0%) berusia 56-75 tahun (Basri & Ningsih, 2017). Penelitian di RSUD Sultan Syarif Mohammad Alkadrie

Pontianak juga melaporkan bahwa pasien CAD usia 56-65 tahun memiliki proporsi yang terbanyak yaitu 42,5% dibandingkan usia 45-55 tahun (27,5%) ataupun usia 66-75 tahun (25,0%) dan >75 tahun (5,0%) (Andriani *et al.*, 2017). Usia juga termasuk dalam salah satu *non modifiable risk factor* dari CAD. Bertambahnya usia menyebabkan perubahan struktur jantung dan pembuluh darah sehingga meningkatkan risiko aterosklerosis sebagai faktor pemicu CAD (Susilo, 2015). Pertambahan usia juga terkait dengan penurunan hormon estrogen dan testosteron yang ikut berperan dalam perkembangan CAD (Rodgers *et al.*, 2019). Pertambahan usia juga memungkinkan seseorang lebih lama terpapar oleh faktor-faktor risiko lain dari CAD seperti kadar kolesterol tinggi, hipertensi dan merokok (Hajar, 2017).

Usia ikut menjadi faktor risiko dari derajat stenosis yang dinilai berdasarkan *vessel disease score* dimana pasien CAD dengan derajat stenosis sedang-berat memiliki usia yang lebih tua (57,4 tahun) sedangkan pasien CAD dengan derajat stenosis normal-ringan cenderung berusia lebih mudah yaitu 55,7 tahun ($p=0,005$). Pertambahan usia selain terkait dengan lamanya faktor risiko lain yang diderita juga terkait dengan lama menderita CAD yang dapat mempengaruhi keparahan dan perkembangan CAD (Dakik, 2019). Pertambahan usia selain terkait dengan lamanya faktor risiko lain yang diderita juga terkait dengan lama menderita CAD yang dapat mempengaruhi keparahan dan perkembangan CAD (Dakik, 2019).

Karakteristik pasien berdasarkan kadar LDL didapatkan pasien CAD dengan derajat stenosis sedang-berat memiliki kadar LDL tinggi sebesar

117,9 mg/dL relatif serupa dengan kadar LDL pada pasien CAD dengan derajat stenosis normal-ringan yaitu 110,8 mg/dl ($p=0,028$). Penelitian pada pasien di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta menunjukkan bahwa kadar LDL berhubungan dengan kejadian CAD (Herman *et al.* , 2015). Kadar LDL berhubungan dengan derajat stenosis karena LDL lebih mudah teroksidasi dan produk akhir dari glikosilasinya dapat menurunkan kelenturan dinding arteri. Kadar LDL yang meningkat akan mengendap pada dinding arteri sehingga lambat laun akan membentuk plak aterosklerotik, menyumbat pembuluh darah dan memperparah derajat CAD (Wang *et al.* , 2021). Pasien CAD pada penelitian ini cenderung memiliki kadar LDL yang tinggi karena kadar LDL yang digunakan merupakan kadar LDL dari pengukuran sekali waktu.

Pasien CAD dengan hipertensi pada penelitian ini ditemukan sebanyak 41,9%. Hasil serupa juga ditunjukkan pada penelitian di RS Islami Jemursari Surabaya yang menyatakan bahwa terdapat 39,2% pasien CAD dengan hipertensi (Robby & Kuntoro, 2019). Penelitian di RS Cilacap melaporkan hipertensi sebagai komorbid terbanyak pada pasien CAD dengan jumlah sebanyak 51,0% (Tri *et al.* , 2022), pada penelitian di RS Prof. R.D Kandau Manado melaporkan sebanyak 60,0% dan membuktikan hipertensi sebagai faktor risiko CAD (Amisi *et al.* , 2018). Mekanisme hipertensi pada CAD terjadi melalui aterosklerosis yang disebabkan oleh cedera endotel, aterosklerosis yang berlanjut berikutnya menyebabkan penyempitan dan oklusi lumen. Hipertensi mempercepat perkembangan dan progresifitas

aterosklerosis, dan peningkatan tekanan darah yang berkelanjutan dapat mengganggu stabilitas lesi vaskular serta memicu kejadian koroner akut (Olafiranye *et al .*, 2011). Hipertensi namun demikian tidak ikut menjadi faktor yang berhubungan dengan derajat stenosis. Terdapat kemungkinan bahwa pada pasien CAD dengan hipertensi telah menggunakan obat-obatan antihipertensi atau sudah menerapkan gaya hidup sehat misalnya dengan cara mengurangi asupan rendah garam atau melakukan latihan fisik aktif sehingga tekanan darahnya menjadi terkontrol dan tidak berpengaruh pada keparahan CAD.

Pasien CAD dengan DM pada penelitian ini berjumlah sebanyak 33,4%. Temuan tersebut tampak lebih rendah daripada yang dilaporkan pada penelitian di RSUD Ulin Banjarmasin dengan angka sebesar 46,4% (Husni *et al .*, 2018), dan di RSUP Prof. Dr. R.D Kandau Manado sebesar 40,9% (Torawoba *et al .*, 2021). DM juga termasuk dalam faktor risiko CAD karena kondisi DM menyebabkan plak aterosklerotik rentan mengalami ruptur. Aterosklerosis pada DM terjadi karena aktivasi inflamasi yang berasal dari obesitas dan resistensi insulin sehingga berakibat pada reaksi fase akut dan pelepasan sejumlah besar sitokin inflamasi dan proinflamasi dari jaringan adiposa (Al-Nozha *et al .*, 2016).

Riwayat DM pada penelitian ini tidak ikut berhubungan dengan derajat stenosis yang dinilai dengan *Vessel Score*. Diantara yang menjadi sebab adalah terkait dengan durasi atau lama menderita DM, sayangnya dalam penelitian ini tidak menyertakan data durasi menderita DM. Pasien DM

dengan CAD umumnya mengalami disfungsi endotel karena tingginya kadar endotelin 1 dan penurunan nitrit oksida yang merupakan awal dari munculnya aterosklerosis (Al-Nozha *et al.*., 2016). Aterosklerosis semakin meningkat seiring dengan durasi DM sehingga perubahan struktur arteri koroner juga meningkat dan berdampak pada tingginya derajat stenosis (Srinivasan *et al.*., 2016). Hubungan durasi DM dengan keparahan CAD ditemukan lebih kuat pada pasien usia >60 tahun dan pasien laki-laki (Ul Amin *et al.*., 2019). Sebab lain adalah kemungkinan terkontrolnya kadar gula darah pasien karena penggunaan obat-obatan antihiperglikemik dan perbaikan gaya hidup.

Karakteristik pasien CAD berdasarkan status nutrisi yang dinilai dengan IMT menunjukkan bahwa IMT pasien secara keseluruhan adalah sekitar 25,29 kg/m² atau termasuk dalam kategori IMT *overweight*. Obesitas juga disebut sebagai faktor risiko dari CAD, namun individu tanpa obesitas juga dapat berisiko pada CAD jika memiliki penyerta lain seperti hipertensi, DM, kadar LDL tinggi, kadar HDL rendah, dan kadar trigliserida tinggi (Oemiati & Rustika, 2014). Jumlah pasien CAD dengan *overweight* dan obesitas pada penelitian ini lebih banyak daripada yang tidak *overweight* atau obesitas. Hasil ini dapat disebabkan karena pasien sudah melakukan kontrol berat badan sehingga meskipun mereka berstatus CAD namun IMT mereka tercatat di kisaran normal (Rompas *et al.*., 2013).

Nilai IMT pada penelitian ini tidak berhubungan dengan derajat stenosis yang dinilai berdasarkan *Vessel Score*, karena nilai IMT pada pasien CAD dengan derajat stenosis sedang-berat maupun normal-ringan relatif

serupa yaitu 25,59 kg/m² dan 26,36 kg/m² (p=0,080), dimana keduanya termasuk dalam rentang status nutrisi normal. Hasil ini relevan dengan penelitian prospektif sebelumnya bahwa hubungan antara IMT dengan keparahan CAD tidak bermakna (Ben Halima *et al.* , 2020) juga penelitian lain yang menyatakan tidak terdapat perbedaan keparahan arteri koroner terkait dengan BMI pada pasien yang menyajikan SKA (Moniruzzaman *et al.* , 2020). IMT tidak berhubungan dengan derajat stenosis pada CAD karena IMT termasuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi sehingga melalui perbaikan gaya hidup untuk menjaga agar IMT tetap normal maka risiko penumpukan aterosklerosis dapat dicegah sehingga CAD tidak semakin parah.

Berdasarkan status merokok, didapatkan sebanyak 48,9% pasien CAD yang merokok. Temuan tersebut hampir serupa yang dilaporkan dalam penelitian di UPJ RSUP Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang yaitu sebanyak 49% (Sutanti *et al.* , 2015), dan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yaitu sebanyak 41% (Muliawan *et al.* , 2019). Merokok dapat berisiko pada CAD melalui dislipidemia. Zat-zat kimia yang terkandung dalam rokok ataupun asap rokok mengakibatkan peningkatan kolesterol plasma, trigliserida dan LDL serta penurunan HDL karena merokok menurunkan kadar Apo A-1 yang berperan pada sintesis HDL sehingga mengganggu pengangkutan kolesterol, meningkatkan oksidasi LDL dan inflamasi vaskular sehingga berakibat pada aterosklerosis yang berisiko pada CAD (Muliawan *et al.* , 2019).

Merokok juga ikut menjadi sebab dari keparahan CAD atau derajat stenosis yang dinilai dengan *Vessel Score* pada penelitian ini. Perokok juga merupakan faktor yang berhubungan dengan derajat stenosis. Temuan tersebut serupa dengan yang dilaporkan dalam penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa merokok berhubungan dengan jumlah arteri yang mengalami oklusi dan terdapat hubungan antara merokok dengan keparahan atau penyempitan arteri koroner (Leone, 2014; Yano *et al.* , 2016). Merokok menyebabkan peningkatan oksidasi LDL (ox-LDL) karena kandungan radikal bebas di dalamnya dan kadar Ox-LDL berhubungan dengan derajat stenosis arteri koroner jantung (Sutamti *et al.* , 2015). Merokok dengan kandungan nikotin dan zat-zat kimia didalamnya menyebabkan kerusakan epitel vaskular juga meningkatkan tonus simpatetik serta menyebabkan vasospasme dan nekrosis miokardial (Salehi *et al.* , 2021). Nikotin dalam rokok juga menyebabkan deposisi kalsium sebagai sumbatan plak ateroma pada arteri koroner (Mardlatillah *et al.* , 2014; Salehi *et al.* , 2021). Merokok berkontribusi pada keparahan CAD melalui penghambatan vasodilatasi dan peningkatan vasokonstriksi, stabilisasi trombosis, inflamasi, dan modifikasi profil lipid (Salehi *et al.* , 2021).

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar asam urat bukan prediktor independen dari derajat stenosis yang dinilai dengan vessels score, namun bisa menjadi faktor yang berhubungan dengan derajat stenosis pada CAD ketika disertai dengan obesitas dan hipertensi. Namun demikian penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu menggunakan data kadar asam urat dalam sekali

waktu pengukuran sedangkan perubahan kadar asam urat bisa terjadi karena kebiasaan diet dan perubahan gaya hidup dan tidak diketahui kapan pengukuran kadar asam urat itu dilakukan apakah saat masuk rumah sakit atau jelang dilakukan pemeriksaan angiografi. Keterbatasan lain yaitu menggunakan desain penelitian *cross sectional* sehingga tidak dapat mengetahui faktor mana yang terlebih dahulu menjadi penyebab atau efeknya.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan temuan penelitian dan hasil analisis data disimpulkan bahwa:

1. Tidak terdapat hubungan kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan *vessels score*.
2. Besaran risiko kadar asam urat terhadap derajat stenosis *Vessel Score* pada CAD adalah sebesar 1,022 dengan IK95%: 0,912-1,147.
3. Faktor risiko terbesar pada derajat stenosis yang dinilai dengan *Vessel Score* adalah jenis kelamin, diikuti dengan usia, dan merokok.

5.2. Saran

Keterbatasan-keterbatasan dalam penelitian ini memunculkan saran untuk penelitian mendatang sebagai berikut:

1. Melakukan penelitian sejenis dengan menggunakan data kadar asam urat yang diambil saat jelang dilakukan pemeriksaan angiografi.
2. Melakukan penelitian sejenis menggunakan desain penelitian case control.
3. Mempertimbangkan penggunaan obat-obatan yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan seperti furosemide.
4. Melakukan anamnesis lebih lanjut kepada pasien tentang riwayat konsumsi obat-obatan sebelum dilakukan pemeriksaan dan dilakukan pendataan pada rekam medis obat apa saja yang dikonsumsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhtar, A., Zaffar, M. Z., Minhas, R., Saeed, H. Y., & Niazi, G. Z. K. (2021). Association of Hyperuricemia with the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Pakistan Heart Journal*, 54(2), 157–161. <https://doi.org/10.47144/PHJ.V54I2.2092>
- Al-Nozha, M. M., Ismail, H. M., & Al Nozha, O. M. (2016). Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 11(4), 330–338. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.03.005>
- Ambrose, J. A., & Singh, M. (2015). Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000Prime Reports*, 7. <https://doi.org/10.12703/P7-08>
- Amisi, W. G., Nelwan, J. E., & Kolibu, F. K. (2018). Hubungan antara Hipertensi dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner pada Pasien yang Berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Kesmas*, 7(4), 1–7.
- Andriani, Y., Robiyanto, R., & Nurmainah. (2017). Profil Pasien Pengguna Obat Jantung Koroner Rawat Inap Di RSUD Sultan Syarif Mohammad Alkadrie Pontianak. *Jurnal Untan*.
- Barkas, F., Elisaf, M., Liberopoulos, E., Kalaitzidis, R., & Liamis, G. (2018). Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Current Medical Research and Opinion*, 34(7), 1193–1199. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1372157>
- Basri, A. H., & Ningsih, S. (2017). Analysis of Factors Contributing to Recycling at Patient of Coronary Heart Diseases. *Journal Unigres*, 8(01), 71–80.
- Ben Halima, A., Sghaier, S., Boukhris, M., Laroussi, L., Marrakchi, S., Belhadj, Z., Bennour, E., Kammoun, I., Addad, F., & Kachbours, S. (2020). The relationship between body mass index and the severity of coronary artery disease: A prospective study. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 12(1), 21. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2019.09.042>
- Brown, J C, Gerhardt, T. E., & Kwon, E. (2022). *Risk Factors for Coronary Artery Disease (Update)*. StatPearls Publishing (Internet). <https://doi.org/10.4328/jcam.1304>
- Brown, Jonathan C., Gerhardt, T. E., & Kwon, E. (2020). Risk Factors For Coronary Artery Disease. *Risk Factors in Coronary Artery Disease*, 1–219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>

- Carbone, S., Canada, J. M., Billingsley, H. E., Siddiqui, M. S., Elagizi, A., & Lavie, C. J. (2019). Obesity paradox in cardiovascular disease: Where do we stand? *Vascular Health and Risk Management*, 15, 89–100. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S168946>
- Chiha, J., Mitchell, P., Gopinath, B., Burlutsky, G., Plant, A., Kovoov, P., & Thiagalingam, A. (2016). Prediction of coronary artery disease extent and severity using pulse wave velocity. *PLoS ONE*, 11(12), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168598>
- Dakik, H. A. (2019). Vascular age for predicting cardiovascular risk: A novel clinical marker or just a mathematical permutation. *Journal of Nuclear Cardiology*, 26(4), 1356–1357. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1223-x>
- Djaja, S. (2012). PENDUDUK LANJUT USIA DI INDONESIA MENURUT RISET KESEHATAN DASAR 2007 (Analysis Cause of Death and Threat Faced by Elderly Population in Indonesia according to Baseline Health Research 2007). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 15(4), 323–330.
- Gaubert, M., Marlinge, M., Alessandrini, M., Laine, M., Bonello, L., Fromonot, J., Cautela, J., Thuny, F., Barraud, J., Mottola, G., Rossi, P., Fenouillet, E., Ruf, J., Guieu, R., & Paganelli, F. (2018). Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome. *Purinergic Signalling*, 14(2), 191–199. <https://doi.org/10.1007/s11302-018-9604-9>
- George, C., & Minter, D. A. (2021). Hyperuricemia. *Urology at a Glance*, 107–109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>
- Ghani, L., Dewi, M., Novriani, H., Penelitian, P., & Daya, S. (2016). *Faktor Risiko Dominan Penyakit Jantung Koroner di Indonesia*. 153–164.
- Gheisari, F., Emami, M., Raeisi Shahraki, H., Samipour, S., & Nematollahi, P. (2020). The Role of Gender in the Importance of Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Cardiology Research and Practice*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6527820>
- Gioia, G. Di, Bartunek, J., Tesorio, T., Vukcevic, V., Aleksandric, S., Dobric, M., Franco, D., Barbato, E., & Banovic, M. (2021). *Pathophysiology , Diagnosis , and Treatment of Patients with Concomitant Severe Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease : A Closer Look to the Unresolved Perplexity*.
- Hajar, R. (2017). Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views*, 18(3), 109. https://doi.org/10.4103/heartviews.heartviews_106_17
- Hasan, F., Anzar, J., Nazir, H. M., Lesch, M., Nyhan, W. L., & Serikat, A. (2016).

Sindroma Lesch Nyhan mengenai prevalensi LSN di Indonesia produksi asam urat pada sindroma ini beraneka dengan pemeriksaan analisis enzim HPRT buruk . kematian terjadi biasanya disebabkan Pembahasan Metabolisme purin Purin adalah sebuah senyawa organik he. 3(2), 129–138.

Herman, S. I., Syukri, M., & Efrida, E. (2015). Hubungan Faktor Risiko yang dapat Dimodifikasi dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner di RS Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(2), 369–375. <https://doi.org/10.25077/jka.v4i2.256>

Hosseini, K., Mortazavi, S. H., Sadeghian, S., Ayati, A., Nalini, M., Aminorroaya, A., Tavolinejad, H., Salarifar, M., Pourhosseini, H., Aein, A., Jalali, A., Bozorgi, A., Mehrani, M., & Kamangar, F. (2021). Prevalence and trends of coronary artery disease risk factors and their effect on age of diagnosis in patients with established coronary artery disease: Tehran Heart Center (2005–2015). *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02293-y>

Husni, M., Lapau, B., & Hardhana, B. (2018). Hubungan Dislipidemia dan Diabetes Mellitus dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner di RSUD Ulin Banjarmasin. *Caring Nursing Journal*, 2(2), 66–69.

Jamee, A., Abed, Y., & Jalambo, M. O. (2013). Gender difference and characteristics attributed to coronary artery disease in Gaza-Palestine. *Global Journal of Health Science*, 5(5), 51–56. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v5n5p51>

Jumiyati, & Witradharma. (2020). *View of The Factors Affecting The Incidence Of Hyperuricemia On The Rejang Tribe In Bengkulu*. <https://sanitas-e-journal.id/index.php/SANITAS/article/view/20200601-jumiyati/20200601-53-64>

Juwita, R., Latief, N., Asriyani, S., Bahar, B., Radiologi, D., & Hasanuddin, U. (2022). Korelasi Ketebalan Tunika Intima Media Arteri Femoralis dan Arteri Koroner Berdasarkan MSCT Scan Kardiak pada Pasien Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Medika Udayana*, 11(9), 59–66.

Kim, S. E. O. Y., Guevara, J. P., Kim, K. M. I., Choi, H. K., Heitjan, D. F., & Albert, D. A. (2010). *Hyperuricemia and Coronary Heart Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis*. 62(2), 170–180. <https://doi.org/10.1002/acr.20065>

Kirloskar, M., Kulkarni, G. B., Chaudhari, S., & Ketkar, M. (2022). Study to Evaluate Correlation between Serum Uric Acid Levels and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography at Tertiary Health Care Centre. *MVP Journal of Medical Sciences*, 8(December), 283–288. <https://doi.org/10.18311/mvpjms/2021/v8i2/311>

- Lan, M., Liu, B., & He, Q. (2018). *Evaluation of the association between hyperuricemia and coronary artery disease A STROBE-compliant article*. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012926>
- Lee, T. S., Lu, T. M., Chen, C. H., Guo, B. C., & Hsu, C. P. (2021). Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway. *Redox Biology*, 46, 102108. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102108>
- Leone, A. (2014). Relation between Coronary Lesions and Cigarette Smoking of Subjects Deceased from Acute Myocardial Infarction. A Histopathological Study. *Journal of Cardiobiology*, 2(2). <https://doi.org/10.13188/2332-3671.1000011>
- Li, F., Chen, S., Qiu, X., Wu, J., Tan, M., & Wang, M. (2021). Serum uric acid levels and metabolic indices in an obese population: A cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14, 627–635. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S286299>
- Lina, N., & S Dian. (2019). Deteksi dini penyakit jantung koroner di Pos Pembinaan Terpadu Penyakit Tidak Menular (POSBINDU PTM). *Jurnal Kesehatan Komunitas Indonesia*, 15(1), 93–104.
- Lv, S., Liu, W., Zhou, Y., Liu, Y., Shi, D., Zhao, Y., Liu, X., Alhelal, J. W., & Ravuru, K. S. S. (2019). Hyperuricemia and severity of coronary artery disease: An observational study in adults 35 years of age and younger with acute coronary syndrome. *Cardiology Journal*, 26(3), 275–282. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0022>
- Máchal, J., Pávková-Goldbergová, M., Hlinomaz, O., Groch, L., & Vašků, A. (2014). Patients With Chronic Three-Vessel Disease in a 15-Year Follow-Up Study: Genetic and Non-Genetic Predictors of Survival. *Medicine*, 93(28), e278. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000278>
- Maloberti, A., Biolcati, M., Ruzzenenti, G., Giani, V., Leidi, F., Monticelli, M., Algeri, M., Scarpellini, S., Nava, S., Soriano, F., Oreglia, J., Sacco, A., Morici, N., Oliva, F., Piani, F., Borghi, C., & Giannattasio, C. (2021). The role of uric acid in acute and chronic coronary syndromes. *Journal of Clinical Medicine*, 10(20). <https://doi.org/10.3390/jcm10204750>
- Mardlatillah, Hidayat, S., Purnomowati, A., & Aprami, T. M. (2014). Hubungan Merokok dengan Jumlah Lesi Stenosis Pada Penderita yang Dilakukan PCI di Rumah Sakit Hasan Sadikin Tahun 2013. *PKB-IPD XIII*, 88(3), 439–444. <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.12.002>
- Min Li, Xiaolan Hu, Yingli Fan, Kun Li, Xiaowei Zhang, W. H. & Z. T. (2016).

Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Scientific Report*.

- Moniruzzaman, D. M., Koli, A., Ferdous, D. J., Bagchi, D. S. K., Malik, D. F.-N., Sakib, D. A. M., & Nesa Malik, D. F.-. (2020). Association between Body Mass Index (BMI) and Severity of Coronary Artery Disease in Young Onset Acute Coronary Syndrome (ACS). *International Journal of Medical Science and Clinical Invention*, 7(10), 5048–5052. <https://doi.org/10.18535/ijmsci/v7i10.01>
- Muliawan, E., Latief, N., Asriyani, S., Zainuddin, A. A., Amir, M., & Muis, M. (2019). Korelasi plak, CIMT, dan skor kalsium dengan derajat *stenosis* arteri koroner pada pasien dislipidemia. *Majalah Kedokteran Andalas*, 42(3S), 1. <https://doi.org/10.25077/mka.v42.i3s.p1-10.2019>
- Neeland, I. J., Patel, R. S., Eshtehardi, P., Dhawan, S., McDaniel, M. C., Rab, S. T., Vaccarino, V., Zafari, A. M., Samady, H., & Quyyumi, A. A. (2012). Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *American Heart Journal*, 164(4), 547. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2012.07.007>
- Neglia, D., Rovai, D., Caselli, C., Pietila, M., Teresinska, A., Aguadé-Bruix, S., Pizzi, M. N., Todiere, G., Gimelli, A., Schroeder, S., Drosch, T., Poddighe, R., Casolo, G., Anagnostopoulos, C., Pugliese, F., Rouzet, F., Le Guludec, D., Cappelli, F., Valente, S., ... Knuuti, J. (2015). Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 8(3), 1–10. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002179>
- Oemiati, R., & Rustika, R. (2014). Penyakit Jantung Koroner [PJK] Dengan Obesitas Di Kelurahan Kebon Kelapa, Bogor [Baseline Studi Kohort Faktor Risiko PTM] (Coronary Heart Disease [CHD] with Obesity in Kebon Kalapa Village, Bogor [Baseline Cohort Study of Non-communicable Diseases Risk Fa. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 17(4), 385–393.
- Olafiranye, O., Zizi, F., Brimah, P., Jean-Louis, G., Makaryus, A. N., McFarlane, S., & Ogedegbe, G. (2011). Management of hypertension among patients with coronary heart disease. *International Journal of Hypertension*, 2011, 1–6. <https://doi.org/10.4061/2011/653903>
- Omeh, D. J., & Shlofmitz, E. (2020). Angiography. *Imaging the ICU Patient*, 47–53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557477/>
- P, L. (2013). Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *The New England Journal of Medicine*, 368(21), 2004–2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1216063>

- Padda, J., Khalid, K., Almanie, A. H., Hennawi, H. Al, Mehta, K. A., Fernando, R. W., Padda, S., Cooper, A. C., & Jean-Charles, G. (2021). Hyperuricemia in Patients With Coronary Artery Disease and Its Association With Disease Severity. *Cureus*, 13(8). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.17161>
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- Prasetyo, D. (2021). *Correlation between Serum Uric Acid Level and Severity of Coronary Artery Stenosis in Patients with Acute Coronary Syndrome Hubungan Kadar Asam Urat Serum dengan Keparahan Stenosis Arteri Koroner pada Pasien Sindrom Koroner Akut*. 52(132), 1–6.
- Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes, International Journal of Preventive Medicine. *International Journal of Preventive Medicine*, 5(8), 927–946. www.ijpm.ir
- Ramjattan, N. A., Lala, V., Kousa, O., & Makaryus, A. N. (2020). Coronary CT Angiography. *StatPearls Publishing*; 2020 Jan. 2020 Jun 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470279/>
- Rarassani, P., Wiryawan, i nyoman, & Antara, i made putra swi. (2020). Jurnal Medika. *Jurnal Kedokteran Indonesia*, 9(7), 4–6. <https://www.jurnalmedika.com/blog/124-Retensio-Urine-Post-Partum>
- Rilantono, lily I. (2016). *Penyakit Kardiovaskular (PKV)*. Badan Penerbit FKUI, Jakarta.
- riskesda. (2018). *Hasil Utama Riskesda 2018 | Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. <https://www.litbang.kemkes.go.id/hasil-utama-riskesda-2018/>
- Robby, H. D., & Kuntoro, K. (2019). the Risk Factor of Hypertension and Sex To Coronary Artery Disease At Jemursari Islamic Hospital Surabaya. *The Indonesian Journal of Public Health*, 13(1), 134. <https://doi.org/10.20473/ijph.v13i1.2018.134-144>
- Rodgers, J. L., Jones, J., Bolleddu, S. I., Vanthenapalli, S., Rodgers, L. E., Shah, K., Karia, K., & Panguluri, S. K. (2019). Cardiovascular risks associated with gender and aging. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 6(2). <https://doi.org/10.3390/jcdd6020019>
- Rompas, T. C. C. W., Panda, A. L., & Rampengan, S. H. (2013). Hubungan Obesitas Umum Dan Obesitas Sentral Dengan Penyakit Jantung Koroner Pada

- Pasien Di Blu/Rsup. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *E-CliniC*, 1(2), 1–6. <https://doi.org/10.35790/ecl.1.2.2013.3284>
- Salehi, N., Janjani, P., Tadbiri, H., Rozbahani, M., & Jalilian, M. (2021). Effect of cigarette smoking on coronary arteries and pattern and severity of coronary artery disease: a review. *Journal of International Medical Research*, 49(12), 03000605211059893. <https://doi.org/10.1177/03000605211059893>
- Setiasih, U., & Marfianti, E. (2014). Hubungan Antara Kadar Asam Urat Serum Dengan Tingkat Keparahan Penyakit Jantung Koroner Di Rsu Pku Muhammadiyah Yogyakarta. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 6(2), 95–102. <https://doi.org/10.20885/jkki.vol6.iss2.art6>
- Srinivasan, M. P., Kamath, P. K., Bhat, N. M., Pai, N. D., Bhat, R. U., Shah, T. D., Singhal, A., & Mahabala, C. (2016). Severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Does the timing matter? *Indian Heart Journal*, 68(2), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.08.004>
- Sudarsono, T. A., Dhanti, K. R., Studi, P., Laboratorium, T., Universitas, M., Purwokerto, M., Banyumas, K., & Indonesia, D. (2019). Analisis faktor risiko yang mempengaruhi kadar asam urat pada remaja. 2011, 200–205.
- Susilo, C. (2015). IDENTIFIKASI FAKTOR USIA, JENIS KELAMIN DENGAN LUAS INFARK MIOKARD PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER (PJK) DI RUANG ICCU RSD DR. SOEBANDI JEMBER. *The Indonesian Journal of Health Science*, 6(1). <http://jurnal.unmuhjember.ac.id/index.php/TIJHS/article/view/30>
- Sutamti, Purwanti, A. P., & Tjahjati, M. I. (2015). Oxidized-Low Density Lipoprotein and Stenosis Level in Coronary Artery Disease. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 21(3), 266–272.
- Torawoba, O. R., Nelwan, J. E., & Asrifuddi, A. (2021). Diabetes Melitus Dan Penyakit Jantung Koroner Pada Pasien Rawat Jalan Rumah Sakit. *Kesmas*, 10(4), 87–92.
- Tri, M., Swandari, K., & Fauziah, A. N. (2022). Karakteristik Pasien Jantung Koroner dengan Komorbid di Rumah Sakit X Cilacap Periode 2019-2020. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(3), 74–78.
- Ul Amin, R., Ahmedani, M. A. M., Karim, M., & Raheem, A. (2019). Correlation between Gensini Score and Duration of Diabetes in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Cureus*, 11(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.4010>
- Wang, X., Yu, D., Wang, J., Huang, J., & Li, W. (2021). Analysis of Coronary Artery Lesion Degree and Related Risk Factors in Patients with Coronary Heart Disease Based on Computer-Aided Diagnosis of Coronary

- Angiography. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2021, 2370496. <https://doi.org/10.1155/2021/2370496>
- Wangko, L. C., Budiono, B., & Lefrandt, R. L. (2013). Angiografi Koroner Indikasi, Kontraindikasi, Dan Proteksi Terhadap Radiasi. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 4(3), 150–155. <https://doi.org/10.35790/jbm.4.3.2012.794>
- Wantania, F., & Lefrandt, R. L. (2016). *Hiperurisemia dan sindroma koroner akut*.
- Waring, W. S., Webb, D. J., & Maxwell, S. R. J. (2000). Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, 93(11), 703–711. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00922-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00922-4)
- Watanabe, Y., Sakakura, K., Taniguchi, Y., Adachi, Y., Noguchi, M., Akashi, N., Wada, H., Momomura, S. I., & Fujita, H. (2016). Determinants of in-hospital death in acute myocardial infarction with triple vessel disease. *International Heart Journal*, 57(6), 697–704. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-170>
- WHO. (2021). *Cardiovascular diseases*. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1
- Widyawati, D. G., Dwi, A. A. A., Yasmin, A., & Gunadhi, I. G. N. P. (2021). Hubungan antara profil lipid dengan derajat stenosis arteri koroner pada pasien penyakit jantung koroner stabil di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Sanglah. *Medicina*, 52(2), 132–136. <https://doi.org/10.15562/medicina.v52i2.682>
- Wiradinata, I. G. A. W., Putra, I. G. P., & Evayanti, L. G. (2022). Hubungan Kadar Asam Urat terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut di RSUD Sanjiwani Gianyar Tahun 2018 - 2019. *Aesculapius Medical Journal*, 2(1), 21–25.
- Wu, J., Lei, G., Wang, X., Tang, Y., Cheng, H., Jian, G., Wu, X., & Wang, N. (2017). Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget*, 8(46), 80688–80699. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21079>
- Yano, M., Miura, S. ichiro, Shiga, Y., Miyase, Y., Suematsu, Y., Norimatsu, K., Nakamura, A., Adachi, S., Nishikawa, H., & Saku, K. (2016). Association between smoking habits and severity of coronary stenosis as assessed by coronary computed tomography angiography. *Heart and Vessels*, 31(7), 1061–1068. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0716-7>
- Yüksel, M., Yıldız, A., Oylumlu, M., Akyüz, A., Aydın, M., Kaya, H., Acet, H., Polat, N., Bilik, M. Z., & Alan, S. (2015). The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatolian Journal of Cardiology*, 15(8), 640–647. <https://doi.org/10.5152/AKD.2014.5565>

Zand, S., Shafiee, A., Boroumand, M., Jalali, A., & Nozari, Y. (2013). Serum uric acid is not an independent risk factor for premature coronary artery disease. *CardioRenal Medicine*, 3(4), 246–253. <https://doi.org/10.1159/000355484>

