

**HUBUNGAN KADAR ASAM URAT DENGAN DERAJAT STENOSIS
BERDASARKAN SIGNIFIKAN DAN NON SIGNIFIKAN
Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagai salah satu
persyaratan mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Afa Al Azza

30102000204

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

Skripsi

**HUBUNGAN KADAR ASAM URAT DENGAN DERAJAT STENOSIS
BERDASARKAN SIGNIFIKAN DAN NON SIGNIFIKAN
Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Afa Al Azza

30102000204

Telah dipertahankan di depan Dewan
Penguji pada tanggal 16 Februari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

dr. M. Saugi Abduh, Sp.PD., KKV,

dr. Retno Widvastuti, M. Si Med, Sp.

FINASIM

PD

Pembimbing II

Prof. DR. Ir. Titiek Sumarawati, M.

Dr.dr.Andriana Tjitria Widi

Kes

Wardani Sardjana, Sp.THT-KL,

M.Si.Med



Dr.dr.Setvo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Afa Al Azza

Nim : 30102000204

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul:

**HUBUNGAN KADAR ASAM URAT DENGAN DERAJAT STENOSIS
BERDASARKAN SIGNIFIKAN DAN NON SIGNIFIKAN
(Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung
Semarang)**

Saya sepenuhnya menyadari bahwa karya saya adalah benar dan saya tidak menjiplak atau menyalin seluruh atau sebagian besar karya orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Apabila terbukti melakukan plagiarisme, kami bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku

Semarang, 15 Februari 2024


Afa Al Azza

PRAKATA

Assalamu'alaikum warahmatullah wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil 'aalamiin, puja dan puji syukur saya haturkan ke hadirat Allah SWT atas anugerah dan rahmat-Nya, penulis dapat merampungkan Skripsi dengan judul “HUBUNGAN KADAR ASAM URAT DENGAN DERAJAT STENOSIS BERDASARKAN SIGNIFIKAN DAN NON SIGNIFIKAN”.

Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk menggapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Dalam kesempatan ini penulis ingin menghaturkan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF, S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. M. Saugi Abduh, Sp. PD, KKV, FINASIM dan Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M. Kes selaku pembimbing I dan II yang telah ikhlas dan sabar dalam memberi ilmu dan membimbing sehingga penulis dapat merampungkan skripsi ini.
3. dr. Retno Widyastuti, M Si. Med, Sp. PD dan Dr. dr. Andriana Tjitria Widi Wardani Sardjana, Sp.THT-KL, M.Si.Med yang telah banyak memberi ilmu, membimbing dengan sepenuh hati sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Keluarga tercinta Bapak Moh. Adib Mustofa, Ibu Ulfah, dan Atania Ilma yang telah memberikan perhatian, kasih sayang, cinta, dan doa yang tiada henti

serta dukungan penuh dalam moral, materiil dan non materiil sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

5. Rekan seperjuangan penelitian Zidni Ilman Nafi'a yang sejak awal hingga selesai membantu dalam hal apapun demi selesainya skripsi ini.
6. Keluarga Asisten Laboratorium Histologi 2020 "Von Ebner".
7. Sahabat seperjuangan "Majlis Az-Zahir".
8. Teman – teman sejawat Program Studi Kedokteran angkatan 2020 "Astrocyte" yang turut memberikan dukungan dalam penelitian ini.
9. Staff Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan lancar.
10. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Sebagai akhir kata dari penulis, mudah-mudahan skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan yang harus diperbaiki dan sangat jauh dari kata sempurna, maka dari itu penulis mengharap kritik dan saran yang membangun supaya karya tulis ilmiah ini dapat menjadi lebih baik.

Wassalamu 'alaikum warahmatullah wabarakatuh.

Semarang, 15 Februari 2024
Penulis



Afa Al Azza

DAFTAR ISI

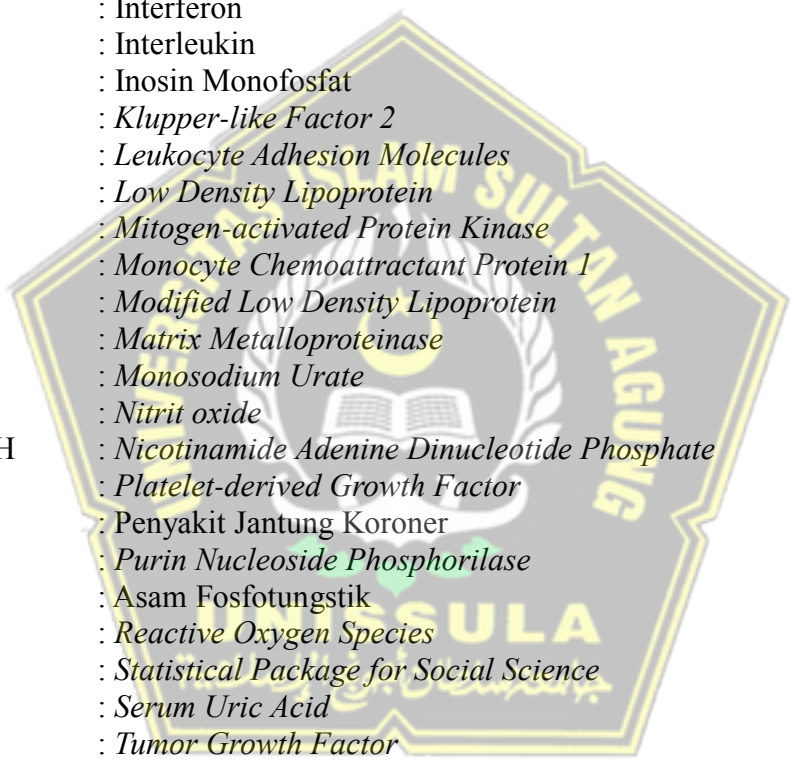
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Penyakit Jantung Koroner	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Epidemiologi.....	6
2.1.3. Patogenesis.....	8
2.1.4. Faktor Risiko.....	17
2.1.5. Manifestasi Klinis	17
2.2. Angiografi.....	18
2.3. Asam Urat.....	19
2.3.1. Definisi.....	19

2.3.2. Metabolisme.....	20
2.4. Hubungan Asam Urat dengan Stenosis	23
2.5. Kerangka Teori	25
2.6. Kerangka Konsep	26
2.7. Hipotesis	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	27
3.2.1. Variabel Penelitian.....	27
3.2.2. Definisi Operasional.....	28
3.3. Populasi dan Sampel.....	31
3.3.1. Populasi.....	31
3.3.2. Sampel.....	31
3.4. Data penelitian.....	32
3.5. Instrumen Penelitian.....	32
3.6. Cara Penelitian.....	32
3.6.1. Perencanaan Penelitian.....	32
3.6.2. Pelaksanaan penelitian.....	33
3.6.3. Pengolahan Data.....	33
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
3.7.1. Tempat Penelitian.....	34
3.7.2. Waktu Penelitian.....	34
3.8. Analisis Data.....	34
3.9. Alur Penelitian.....	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
4.1. Hasil Penelitian.....	36
4.1.1. Analisis Univariat	36
4.1.2. Analisis Hubungan antara asam urat dengan Derajat Stenosis.....	37
4.1.3. Analisis Bivariat Logistik	39
4.1.4. Analisis Multivariat	39
4.2. Pembahasan	41

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
5.1. Kesimpulan.....	47
5.2. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA.....	49
LAMPIRAN.....	55



DAFTAR SINGKATAN



AMP	: Adenosin Monofosfat
ASEP	: <i>American Society of Exercise Physiologists</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
CCB	: <i>Calcium Channel Blockers</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
GMP	: Guanin Monofosfat
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
IMP	: Inosin Monofosfat
KLF2	: <i>Klupper-like Factor 2</i>
LAM	: <i>Leukocyte Adhesion Molecules</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
mLDL	: <i>Modified Low Density Lipoprotein</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MSU	: <i>Monosodium Urate</i>
NO	: <i>Nitrit oxide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived Growth Factor</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PNP	: <i>Purin Nucleoside Phosphorilase</i>
AFT	: Asam Fosfotungstik
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Science</i>
SUA	: <i>Serum Uric Acid</i>
TGF	: <i>Tumor Growth Factor</i>
Th	: <i>T Helper</i>
T-reg	: <i>Regulatory T</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>
XO	: <i>Xanthine-oxidase</i>
XOR	: <i>Xanthine Oxireductase</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Prevalensi Penyakit Jantung Koroner Berdasarkan Usia di Amerika Tahun 2020	7
Gambar 2.2.	(A) Perbandingan Arteri Normal dan Arteri dengan Plak Ateroskeloris.(B)Gambaran Histologis Arteri Coronaria dengan Plak Aterosklerosis	8
Gambar 2.3.	Tiga Tahap Patologis Pembentukan Plak Aterosklerosis. (A) Tahap Pembentukan Garis-Garis Lemak, (B) Tahap Progresi Plak, (C) Tahap Plak Terganggu	9
Gambar 2.4.	Progresi plak dari lapisan garis-garis lemak melibatkan migrasi dan proliferasi dari sel-sel otot polos.....	15
Gambar 2.5.	Metabolisme matriks yang mendasari integritas fibrous cap	16
Gambar 2.6.	Degradasi enzimatik metabolisme purin pada manusia	21
Gambar 2.7.	Peran asam urat dalam pembentukan plak ateroma. Asam urat memainkan peran pro-aterogenik dalam beberapa tahap perkembangan plak.....	24
Gambar 2.8.	Kerangka Teori	25
Gambar 2.9.	Kerangka Konsep	26
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	35

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Hasil Analisis Univariat Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien...	37
Tabel 4.2. Hubungan antara Kadar Asam Urat dengan Derajat Stenosis.....	38
Tabel 4.3. Hasil Analisis Bivariat Faktor- Faktor Yang Berkaitan Dengan Derajat Stenosis.....	40
Tabel 4.4. Hasil Analisis Multivariat Faktor-Faktor Yang Berkaitan Dengan Derajat Stenosis.....	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data SPSS.....	55
Lampiran 2. <i>Ethical Clearence</i>	58
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian.....	59
Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian	60
Lampiran 5. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	61



INTISARI

Salah satu penyakit kardiovaskular yang menyebabkan kematian terbanyak di dunia adalah penyakit jantung koroner (PJK). Salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular adalah kadar asam urat yang tinggi atau hiperurisemia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan hubungan antara asam urat dan derajat stenosis berdasarkan signifikan dan non signifikan pada pasien PJK yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional* dilakukan pada 524 pasien PJK selama periode Januari 2019 – Desember 2023 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Kadar asam urat didapatkan dari rekam medis dibedakan menjadi hiperurisemia jika kadar asam urat ≥ 7 mg/dl (pria) dan ≥ 6 mg/dl (wanita). Derajat stenosis didapatkan dari pemeriksaan angiografi diklasifikasikan sebagai signifikan (penyempitan $\geq 50\%$) dan non signifikan (penyempitan $< 50\%$).

Kadar asam urat pada uji korelasi *chi square* didapatkan nilai $p=0,036$ ($p<0,05$). Hasil analisis multivariat yang paling dominan berhubungan dengan derajat stenosis pada pasien PJK adalah riwayat DM dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$).

Kesimpulan penelitian menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan signifikan dan non signifikan pada pasien penyakit jantung koroner (PJK) dan riwayat DM merupakan faktor risiko paling dominan berhubungan.

Kata Kunci : Asam Urat, PJK, Derajat stenosis, Signifikan dan Non signifikan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Asam urat serum diyakini berhubungan dengan penyakit kardiovaskular, khususnya pada proses aterogenesis pada arteri koroner (Jun *et al.*, 2018). Kadar asam urat serum yang meningkat menyebabkan disfungsi endotel melalui inflamasi, stres oksidatif, dan pembentukan plak lipid di arteri koroner yang tidak stabil sehingga terjadi pembentukan aterosklerosis yang perkembangannya dapat dinilai dengan pemeriksaan angiografi dengan penilaian yang mudah digunakan yaitu metode signifikan dan non signifikan (de Bie *et al.*, 2013; Yu dan Cheng, 2020). Perkembangan aterosklerosis dapat memperparah PJK yang semakin lama dapat menyebabkan oklusi arteri koroner yang mengganggu oksigenasi otot jantung akibat terhambatnya aliran darah (Shahjehan dan Bhutta, 2023). Menurut WHO kematian nomor satu di dunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskular dan PJK merupakan mayoritas penyebab kematian akibat penyakit kardiovaskular (Tsao *et al.*, 2023; WHO, 2021). Oleh karena itu, dengan menjaga dalam batas normal kadar asam urat diharapkan dapat memitigasi perkembangan aterosklerosis dan kematian akibat PJK (Yen *et al.*, 2020).

Tahun 2019, sekitar 17,9 juta orang dari seluruh belahan dunia meninggal karena penyakit kardiovaskular di mana jumlah tersebut merepresentasikan 32% dari total kematian dunia (WHO, 2021). Tantangan

yang besar dihadapi mayoritas negara di Asia dengan kematian akibat Penyakit Kardiovaskuler yang meningkat dari tahun 1990 hingga 2019 dengan angka kematian antara 39,1 hingga 810,7 per 100.000 penduduk di negara-negara Asia (Zhao, 2021). Berdasarkan diagnosis, pada tahun 2018 prevalensi penyakit jantung di Indonesia mencapai 1,5%, angka tersebut naik dari tahun 2013 yang hanya 0,13% (RISKESDAS, 2018). Provinsi Jawa Tengah menduduki peringkat pertama jumlah kasus PJK dengan jumlah kasus mencapai 7.737 kasus (Kemenkes RI, 2017). Studi epidemiologi hubungan antara asam urat dengan PJK sudah beberapa kali dilaporkan, salah satunya penelitian pada tahun 2006 sampai 2014 di Afrika Selatan bahwasanya 26% pasien infark miokard akut mengalami hiperurisemia (Ranjith *et al.*, 2016).

Angiografi merupakan baku emas dalam menentukan diagnosa PJK (Khajouei *et al.*, 2013). Angiografi digunakan untuk menggambarkan detail anatomi dan struktur pembuluh darah dengan mendeteksi kontras yang disuntikkan dan memproyeksikan pada serangkaian sinar-X untuk menguraikan dinding dalam pembuluh darah dan aliran dalam lumen (Omeh dan Shlofmitz, 2023). Dalam menentukan derajat stenosis dapat digunakan beberapa metode seperti *genshini score*, signifikan non signifikan, dan 1VD/2VD/3VD (*vessel disease*) (Kobayashi *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2022). Asam urat adalah salah satu biomarker yang murah dan mudah diukur, tampaknya berhubungan dengan peningkatan risiko disfungsi endotel, tingkat keparahan PJK (Gaubert *et al.*, 2018). Sun *et al.* (2014),

melaporkan asam urat adalah faktor prediktor stenosis signifikan, *multivessel disease*, dan *mixed plaques* pada wanita dengan seluruh nilai $p < 0,05$. Penelitian observasi *cross-sectional* pada tahun 2015 pada 82 pasien PJK dengan aterosklerosis yang dinilai berdasarkan metode *genshini score* melaporkan hiperurisemia dikaitkan dengan *genshini score* yang lebih tinggi ($33,33 \pm 10,64$ vs. $22,90 \pm 6,75$, nilai $p < 0,001$) dan juga semakin tinggi kadar asam urat serum berkorelasi dengan *genshini score* yang lebih tinggi (beta 0,418, t 4,430, nilai $p < 0,001$, CI 95% 0,036 dan 0,094) (Pramanik *et al.*, 2015).

Berdasarkan latar belakang di atas, beberapa penelitian sebelumnya terkait kadar asam urat pada pasien PJK dalam menentukan derajat stenosis dengan beberapa metode penilaian. Peneliti tertarik untuk mengkaji apakah terdapat asam urat dengan derajat stenosis yang dinilai dengan metode signifikan non signifikan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019-Desember 2023.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan skor signifikan dan non signifikan angiografi pada pasien PJK di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019-Desember 2023?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan skor signifikan dan non signifikan angiografi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui persentase derajat stenosis pasien PJK berdasarkan skor signifikan dan non signifikan angiografi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019–Desember 2023

1.3.2.2. Untuk mengetahui persentase kadar asam urat hiperurisemia dan non hiperurisemia dengan stenosis pada pasien PJK berdasarkan skor signifikan dan non signifikan angiografi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019–Desember 2023.

1.3.2.3. Untuk mengetahui variabel yang berhubungan paling dominan dengan derajat stenosis pada pasien PJK berdasarkan skor signifikan dan non signifikan angiografi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019–Desember 2023.

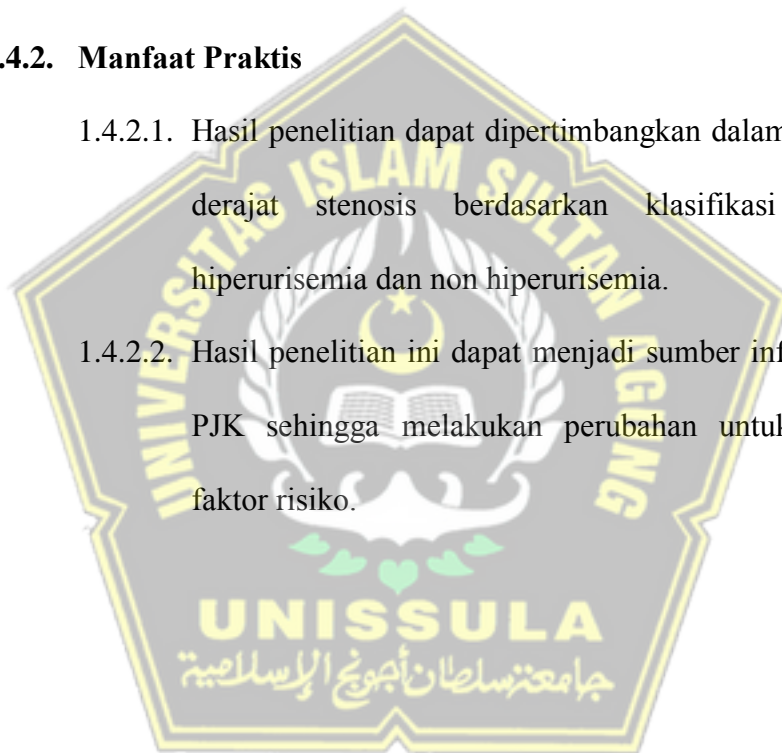
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- 1.4.1.1. Memberikan penjelasan terkait hubungan kadar asam urat dengan derajat stenosis pada pasien PJK.
- 1.4.1.2. Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai landasan penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

- 1.4.2.1. Hasil penelitian dapat dipertimbangkan dalam memprediksi derajat stenosis berdasarkan klasifikasi asam urat hiperurisemia dan non hiperurisemia.
- 1.4.2.2. Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi pasien PJK sehingga melakukan perubahan untuk mengurangi faktor risiko.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

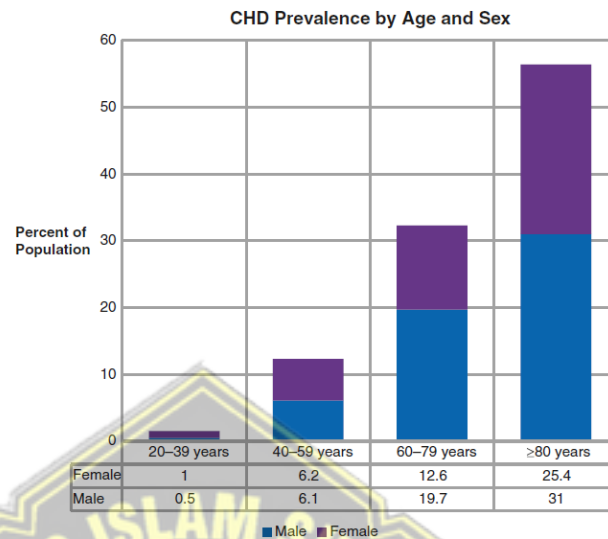
2.1. Penyakit Jantung Koroner

2.1.1. Definisi

Coronary Artery Disease (CAD) atau yang dikenal juga sebagai Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan suatu kondisi di mana aliran oksigen dan darah ke otot jantung tidak adekuat, dikarenakan plak di lumen arteri koronaria menghambat aliran darah (Shahjehan dan Bhutta, 2023). Sebelum terjadinya gejala, terjadi lesi pada arteri koronaria yang berkembang secara lambat dan diam-diam, oleh karena itu PJK merupakan manifestasi lanjutan dari aterosklerosis pada arteri koronaria yang telah lama berkembang (Kumar *et al.*, 2021).

2.1.2. Epidemiologi

Berdasarkan data statistik *American Heart Association* pada tahun 2020, paling banyak kasus PJK terdapat pada populasi usia lebih dari 80 tahun sebanyak 56,4% (Laki-laki 31%;Perempuan 25,4%) , disusul populasi antara usia 60 hingga 79 tahun di posisi kedua sebanyak 32,3% (Laki-laki 19,7%;Perempuan 12,6%), di posisi ketiga populasi 40 hingga 58 tahun sebanyak 13,3%(Laki-laki 6,1%;Perempuan 6,2%) (Dadkhah dan Sharain, 2022).

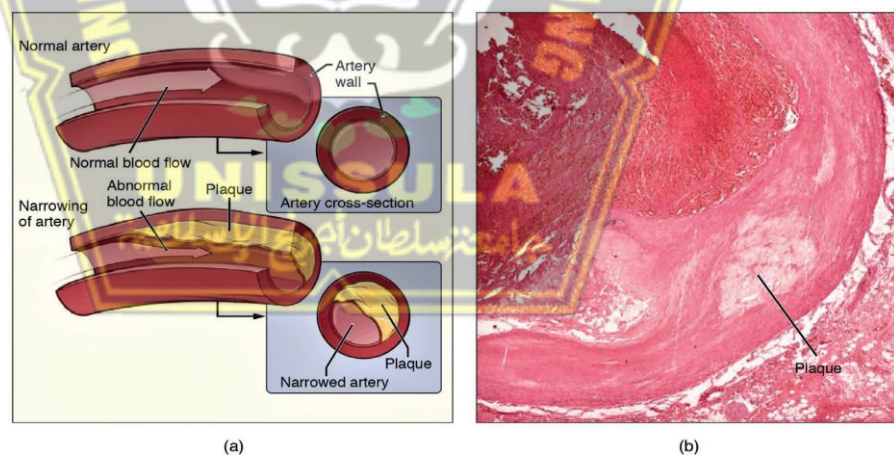


Gambar 2.1. Prevalensi Penyakit Jantung Koroner Berdasarkan Usia di Amerika Tahun 2020 (Dadhah Dan Sharain, 2022).

Prevalensi penyakit jantung yang didiagnosis dokter di Indonesia populasi tertinggi pada usia lebih dari 75 tahun sebesar 4,7%. Perbedaan yang tidak signifikan terlihat pada populasi usia 65–74 tahun sebanyak 4,6%. Prevalensi PJK pada usia 55–64 tahun menempati posisi ketiga mencapai angka 3,9% dan di urutan keempat populasi usia 45–54 tahun sebanyak 2,4% (RISKESDAS, 2018). Jawa Tengah menduduki peringkat tertinggi dengan jumlah kasus PJK di Indonesia dengan jumlah 7.737 kasus (Kemenkes RI, 2017).

2.1.3. Patogenesis

Jantung merupakan organ tubuh yang bekerja tanpa henti memompa darah bersirkulasi ke seluruh tubuh. Meskipun begitu, nutrisi pada jantung tidak diperoleh dari darah yang dipompanya. Nutrisi jantung didapatkan dari sirkulasi koronaria yang merupakan cabang dari aorta (Sherwood, 2013). Penyebab dominan dari PJK adalah terjadinya ketidakmampuan arteri koronaria dalam memberikan suplai oksigen otot jantung. Ketidakmampuan arteri koronaria dalam memberikan suplai oksigen disebabkan karena aliran darah yang tersumbat oleh perpaduan beberapa penyebab, yaitu aterosklerosis yang lama, adanya trombosis, dan spasme pembuluh darah pada arteri koronaria (Kumar *et al.*, 2021).



Gambar 2.2. (A) Perbandingan Arteri Normal dan Arteri dengan Plak Ateroskeloris.(B)Gambaran Histologis Arteri Coronaria dengan Plak Aterosklerosis (Gopalan Dan Kirk, 2022).

Dalam perkembangan aterosklerosis, disfungsi endotel, akumulasi lipid di intima, perekrutan leukosit dan sel otot polos, pembentukan *foam cell*, dan deposisi matriks ekstraseluler merupakan komponen kunci yang berkontribusi. Dalam perjalanannya formasi aterosklerosis dikategorikan dalam tiga tahap patologis yang dapat muncul bersamaan, sering kali berjalan berdampingan (Lilly, 2016).



Gambar 2.3. Tiga Tahap Patologis Pembentukan Plak Aterosklerosis. (A) Tahap Pembentukan Garis-Garis Lemak, (B) Tahap Progresi Plak, (C) Tahap Plak Terganggu (Lilly, 2016).

2.1.3.1. Pembentukan garis-garis lemak

Hal pertama yang terlihat pada aterosklerosis adalah garis-garis lemak. Tampak bintik-bintik area berwarna

kuning di permukaan arteri, namun tidak terlalu menonjol ke lumen arteri atau menghambat aliran darah. Garis-garis ini muncul di arteri koroner dan aorta pada kebanyakan orang berumur 20 tahun. Meskipun begitu garis-garis ini tidak menimbulkan gejala. Seiring berjalannya waktu di beberapa pembuluh darah garis-garis ini mungkin berkurang. Pada fase ini meliputi disfungsi endotel, masuk

dan modifikasi lipid, rekrutmen leukosit, dan pembentukan *foam cell* (Lilly, 2016).

Disfungsi endotel disebabkan oleh paparan berbagai agen, baik agen fisik maupun agen kimia yang mengiritasi. Letak arteri tertentu berpengaruh pada kondisi stres hemodinamik. Bagian arteri yang lurus, laju aliran darah mendukung produksi nitrit oksida (NO) yang merupakan vasodilator endogen, penghambat agregasi trombosit, dan zat anti-inflamasi. Aliran darah dengan kecepatan yang tinggi mengaktifasi faktor transkripsi *klupper-like factor 2* (KLF2) yang membangkitkan panel “ateroprotektif” pada fungsi endotel dan mengutamakan ekspresi enzim antioksidan superoksida dismutase, yang melindungi dari *reactive oxygen species* (ROS). Oleh karena itu arteri dengan cabang yang sedikit lebih resisten terhadap aterosklerosis. Disfungsi endotel bisa juga hasil dari paparan bahan kimia lingkungan yang beracun (Lilly, 2016).

Peningkatan permeabilitas endotel menyebabkan LDL menembus dinding pembuluh darah. LDL yang terakumulasi dapat mengalami modifikasi melalui jalur oksidasi, asetilasi, atau proses enzimatik lainnya. LDL dioksidasi oleh ROS yang dilepaskan oleh makrofag.

Selama proses pembentukan plak aterosklerosis *modified LDL* (mLDL) mendorong rekrutmen leukosit dan pembentukan *foam cell*. mLDL memiliki afinitas tinggi terhadap ligan *scavenger reseptor* yang dapat menginternalisasi mLDL ke makrofag (Buja dan Butany, 2022). mLDL yang dimakan oleh reseptor *scavenger* dapat menghindari umpan balik negatif dan memungkinkan pembengkakan makrofag yang terisi kolesterol dan ester kolesterol sehingga menghasilkan tampilan khas *foam cell*. Pada awalnya penyerapan tersebut memberikan keuntungan dengan mengamankan mLDL yang berpotensi merusak, namun ketidakseimbangan *influx* dan *efflux*, serta proliferasi lokal menyebabkan akumulasi partikel di dalam plak yang mengurangi peran protektifnya sehingga memicu apoptosis dan pelepasan sitokin proinflamasi yang mendorong aterogenesis. Pembersihan sel-sel yang mati menjadi tidak efisien selama aterogenesis yang kemudian membentuk pusat plak kaya lipid atau sering disebut inti nekrotik (Lilly, 2016).

Rekrutmen monosit dimediasi oleh kemoatraktan seperti *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1) dalam membantu leukosit untuk berdiapedesis menuju subintima. Pada plak aterosklerosis yang mengalami inflamasi terdapat

LAM (*vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1)) dan selektin E dan P di mana LAM dan sinyal kemoatraktan mengarahkan monosit membentuk lesi. Secara mandiri LAM dan sitokin kemoatraktan (kemokin) dapat dirangsang oleh mLDL dan sitokin proinflamasi, namun mLDL juga berperan sebagai induktor poten bagi sel otot polos dan endotel untuk memproduksi sitokin proinflamasi sehingga peradangan yang terjadi semakin kuat. Selama aterogenesi kemampuan ganda yang dimiliki mLDL mendorong rekrutmen leukosit baik secara langsung maupun tidak langsung (Lilly, 2016).

2.1.3.2. Progresi plak

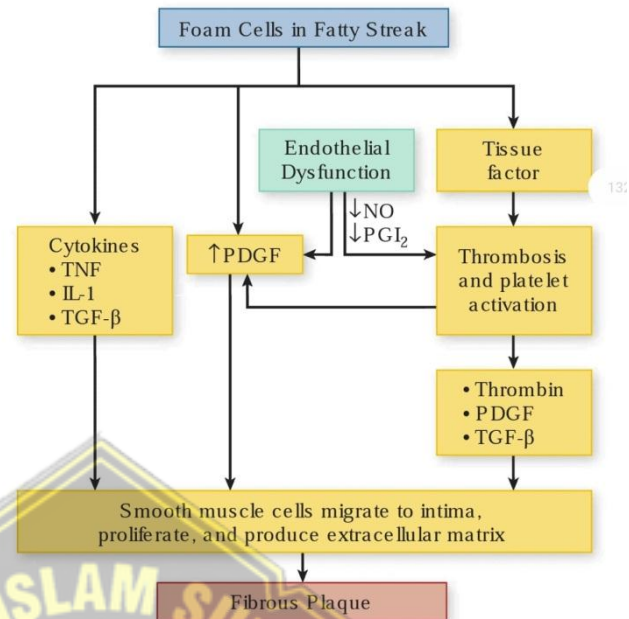
Plak berkembang di dorong oleh sel otot polos di bawah endotel dengan memproduksi matriks ekstraseluler yang menangkap lipoprotein. Dalam jangka panjang, plak aterosklerosis yang khas memperoleh inti lipid trombogenik berbeda yang menjadi dasar dari *fibrous cap*. Tidak semua *fatty streak* berkembang menjadi lesi *fibrofatty*, namun tidak diketahui mengapa hanya sebagian yang mengalami evolusi (Lilly, 2016).

Pada pertumbuhan plak dini, terjadi remodeling dinding berupa perubahan struktur yang berdilatasi sebagai bentuk kompensasi dan menjaga ukuran lumen tetap

normal. Dikemudian hari pertumbuhan plak mungkin melebihi kompensasi sehingga menyumbat pembuluh dan menghambat perfusi jaringan (Buja dan Butany, 2022).

Foam cell memproduksi beberapa faktor yang dapat merekrut sel otot polos. Contohnya, *foam cell* melepaskan *platelet-derived growth factor* (PDGF) yang juga diproduksi trombosit dan endotel. PDGF dimungkinkan menstimulasi migrasi sel otot polos melewati *lamina elastica interna* menuju sub intima yang menjadi tempat replikasi. PDGF juga menstimulasi pertumbuhan sel otot polos pada tunika intima. *Foam cell* melepaskan sitokin dan *growth factor* (TNF-alfa, IL-1, *fibroblast growth factor* dan TGF-beta) untuk mempengaruhi pembelahan sel otot polos dan pembentukan matriks ekstraseluler. Selanjutnya, sitokin ini menginduksi sel otot polos dan mengaktifasi leukosit, mendorong pelepasan sitokin lebih lanjut, sehingga mempertahankan inflamasi pada lesi. Progres plak tidak selalu tumbuh terus menerus, namun juga diselingi peristiwa sub klinis dengan replikasi yang sangat cepat dari otot polos pembuluh. Bukti morfologis dari pendarahan di dalam plak yang sembuh menunjukkan bahwa ada perlukaan kecil pada plak yang terjadi tanpa *tanda* atau gejala klinis. Pada tingkat sel, perlukaan kecil tersebut

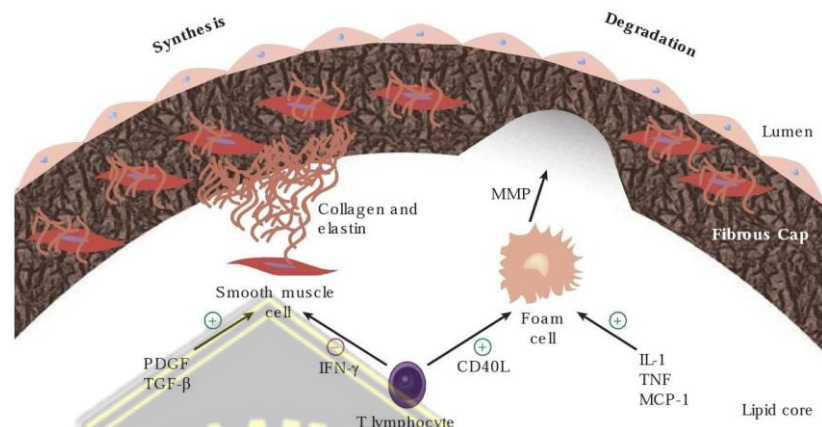
mengakibatkan faktor jaringan dari *foam cell* terpapar ke darah, yang mengaktifkan koagulasi dan pembentukan mikrotrombus dengan cara pelepasan faktor potensi tambahan termasuk PDGF yang akan memicu migrasi dan proliferasi sel otot polos secara lokal (Lilly, 2016). Sel T yang teraktivasi juga berkontribusi dalam evolusi plak. Sel *T helper 1* (Th-1) memproduksi sitokin proinflamasi yang mendorong pertumbuhan plak meningkatkan penyerapan lipid oleh makrofag pada pembentukan *foam cell*. Adapun sel *T helper 2* (Th-2) dan sel *Regulatory T* (Treg) memainkan peran yang berlawanan dengan Th-1, keduanya menghasilkan sitokin yang menghambat inflamasi yang berlawanan dengan aterosklerosis. Meskipun peran Th-2 masih kontroversial pada proses aterosklerosis, sitokin yang dihasilkan Th-2 yaitu IL-5 dan IL-13 merupakan faktor protektif pada aterosklerosis (Krams dan Back, 2017).



Gambar 2.4. Progresi plak dari lapisan garis-garis lemak melibatkan migrasi dan proliferasi dari sel-sel otot polos (Lilly, 2016).

Sebagai sel yang dominan menyintesis kolagen, sel otot polos mendukung fortifikasi *fibrous cap*. Keseimbangan sintesis matriks oleh sel otot polos dan degradasinya yang sebagian diperantarai oleh enzim proteolitik *matrix metalloproteinase* (MMP) berpengaruh pada penimbunan matriks bersih. Saat PDGF dan TGF-beta menstimulasi produksi matriks interstisial oleh otot polos, limfosit T yang merupakan turunan dari sitokin interferon (IFN-gamma) memainkan peran menghambat produksi kolagen sel otot polos. Selain itu, sitokin inflamasi menstimulasi *foam cell* lokal untuk menyekresi MMP

pengurai kolagen dan elastin, sehingga melemahkan *fibrous cap* dan menyebabkannya mudah pecah (Lilly, 2016).



Gambar 2.5. Metabolisme matriks yang mendasari integritas fibrous cap (Lilly, 2016).

2.1.3.3. Disrupsi plak

Kematian sel otot polos dan *foam cell* menyebabkan keluarnya isi dari sel dan menyebabkan lipid serta debris seluler masuk ke inti lipid yang berkembang sehingga plak menjadi semakin besar. Besar inti lipid memiliki efek biomekanis yang dapat mempertahankan stabilitas plak.

Semakin besar tonjolan yang kaya akan lipid di dalam lumen arteri, semakin besar tekanan mekanis yang dihadapi oleh plak, sehingga sangat rentan untuk terjadi pecahnya plak. *Fibrous cap* mempengaruhi integritas plak, di mana plak dengan lesi yang lebih tebal memiliki kecenderungan untuk pecah lebih kecil sedangkan yang lebih tipis lebih mudah pecah dan memicu trombosis (Lilly, 2016).

2.1.4. Faktor Risiko

American Society of Exercise Physiologists (ASEP) menyebutkan faktor risiko PJK antara lain usia, aktivitas fisik yang rendah, keluarga dengan Riwayat PJK, berat badan berlebih, merokok, hiperkolesterolemia, hipertensi, dan jenis kelamin (Torres *et al.*, 2016). Penelitian lain juga menyebutkan kondisi penyakit seperti hipertensi, diabetes melitus, dan dislipidemia termasuk dalam faktor risiko PJK (Fiechter *et al.*, 2019). Pasien dengan *Chronic Kidney Disease* (CKD) memiliki faktor risiko lebih tinggi terhadap PJK dimana terjadi gangguan mineral tulang yang menstimulasi kalsifikasi vaskular dan mempercepat aterosklerosis (Zhao, 2021).

2.1.5. Manifestasi Klinis

2.1.5.1. Angina Pectoris

Angina pectoris merupakan nyeri dada dikarenakan oleh iskemia miokardium yang sifatnya sementara dan dapat pulih. Umumnya gejala klinis yang terjadi pada angina adalah rasa sesak, rasa terbakar atau rasa sangat berat di dada yang menjalar ke leher, rahang, ulu hati, bahu, dan lengan kiri. Ciri-ciri yang membedakan angina dengan nyeri dada jenis lainnya adalah faktor yang dapat menyebabkan atau memperburuk gejala, seperti olahraga, suhu dingin, dan stres emosional. Gejala berlangsung antara 2–10 menit (Bonow *et al.*, 2019).

2.1.5.2. Infark Miokard

Infark miokard adalah nekrosis otot jantung karena terjadi iskemia pada jantung (PJK). Gejala yang muncul pada infark miokard akut sama seperti gejala pada angina, namun derajatnya lebih parah. Ciri khas yang muncul dilihat dari onsetnya yang tiba-tiba dan biasanya menetap hingga 30 menit atau lebih yang sering kali biasanya disertai *tanda* cardinal berupa sesak nafas dan lemah. Mual dan muntah terkadang juga dapat ditemui. Seiring proses penuaan dan faktor risiko aterosklerosis yang meningkat progres infark miokard akan terus ikut meningkat. (Bonow *et al.*, 2019; Kumar *et al.*, 2021).

2.2. Angiografi

Pemeriksaan angiografi dilakukan dengan menggunakan sinar X, di mana kontras radiografi yang mengandung yodium dan dapat menyerap sinar X dimasukkan sehingga dapat menggambarkan pembuluh darah koroner. Kontras dimasukkan dengan kateter yang dilakukan insersi *sheath* pada arteri femoralis yang sudah di anestesi. *Sheath* dimasukkan ke arteri femoralis diarahkan ke jantung di arteri koronaria kanan atau kiri sesuai prosedur yang diinginkan. Pasien akan merasakan sensasi panas pada daerah femoralis, sensasi logam pada lidah, dan sensasi basah pada seluruh tubuh. Angiografi memiliki dua kontraindikasi yaitu absolut dan relatif. Kontraindikasi absolut, pasien dengan obesitas melebihi batas 350 pon

mungkin tidak menjalani angiografi karena alasan keamanan teknis. Kontraindikasi relatif angiografi yaitu kehamilan, Riwayat alergi media kontras, pasien dengan gangguan ginjal, pasien dengan koagulopati, pasien diabetes yang menggunakan metformin, dan pasien dengan kecemasan berlebih atau tidak dapat berbaring dengan tenang (Omeh dan Shlofmitz, 2023).

Pada tindakan angiografi terdapat berbagai penilaian derajat stenosis dengan menggunakan *one vessel disease*, *two vessel disease*, *three vessel disease*, perhitungan skor Genshini, dan signifikan dan non signifikan. Penilaian menggunakan signifikan non signifikan dilihat dari penyempitan lumen rata-rata pembuluh darah arteri koronaria, jika didapati <50% maka diklasifikasikan sebagai non signifikan dan diklasifikasikan sebagai signifikan jika penyempitan lumen pembuluh darah arteri koronaria >50% (Sun *et al.*, 2014). Pada jantung yang mengalami gangguan oksigenasi biasanya gejala klinis timbul saat stenosis >75%. Mengetahui derajat stenosis signifikan non signifikan dapat mengetahui risiko terjadinya stenosis sebelum gejala klinis muncul. Selain itu, dengan menggunakan signifikan non signifikan lebih mudah untuk menilai penyempitan pembuluh darah (de Bie *et al.*, 2013).

2.3. Asam Urat

2.3.1. Definisi

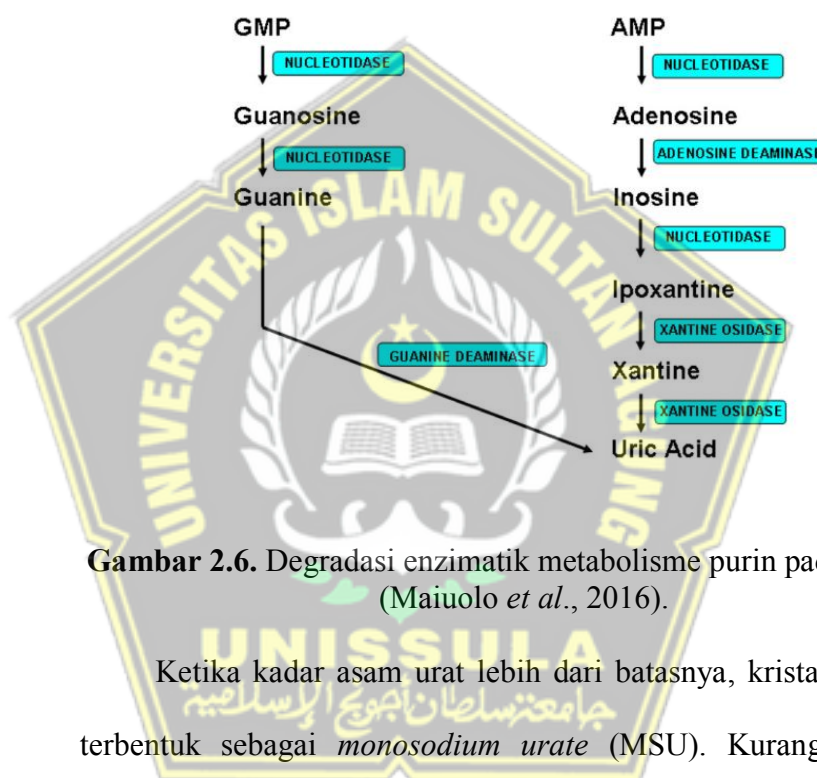
Purin berasal dari hasil endogen atau eksogen, yang selanjutnya dimetabolisme menghasilkan produk akhir berupa asam

urat. Dalam plasma darah konsentrasi asam urat ditentukan oleh degradasi purin endogen, keseimbangan asupan makanan, dan eliminasi oleh usus dan ginjal. Secara umum, pada orang dewasa hiperurisemia didefinisikan apabila kadar asam urat lebih dari 7 mg/dL pada laki-laki dan 6 mg/dL pada Perempuan (Maiuolo *et al.*, 2016; Oh *et al.*, 2020). Ketidakseimbangan asam urat tubuh pada umumnya berupa hiperurisemia yang disebabkan oleh tingginya produksi atau adanya gangguan ekskresi, atau oleh gabungan kedua mekanisme tersebut (Palazzuoli *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2014).

2.3.2. Metabolisme

Proses yang kompleks terjadi saat metabolisme dan produksi asam urat yang melibatkan berbagai faktor untuk mengatur produksi di hepar dan ekskresi melalui ginjal dan usus. Berbagai enzim dilibatkan pada mekanisme transformasi adenin dan guanin menjadi asam urat. Inosin dapat dibentuk dari Adenosin Monofosfat (AMP) dengan dua mekanisme berbeda. Bisa dengan membuang gugus amino oleh enzim deaminase untuk menjadi inosin monofosfat (IMP) yang selanjutnya defosforilasi oleh nukleotidase untuk membentuk inosin, atau membuang satu gugus fosfat oleh nukleotidase untuk membentuk adenosin yang kemudian dilanjutkan dengan melepaskan gugus amin untuk membentuk inosin. Guanin monofosfat (GMP) diubah oleh nukleotidase membentuk guanin. *Purin nucleoside phosphorilase* (PNP) mengubah nukleosida, inosin,

dan guanosin lebih lanjut menjadi purin basa hipoksantin. *Xanthine* dibentuk oleh *xanthine-oxidase(XO)* dengan mengoksidasi *hypoxanthine* dan deaminasi dari guanin oleh guanin deaminase. Sekali lagi *xanthine* dioksidasi oleh XO untuk menjadi produk akhir asam urat (Maiuolo *et al.*, 2016).



Gambar 2.6. Degradasi enzimatik metabolisme purin pada manusia (Maiuolo *et al.*, 2016).

Ketika kadar asam urat lebih dari batasnya, kristal asam urat terbentuk sebagai *monosodium urate* (MSU). Kurangnya enzim uricase pada tubuh manusia menyebabkan asam urat tidak bisa dioksidasi menjadi lebih lanjut berupa senyawa allantoin. Secara fisiologis asam urat dibuang melalui renal (Maiuolo *et al.*, 2016).

Pengukuran kadar asam urat bisa dilakukan pada berbagai jenis sampel, termasuk urin, plasma, serum, dan bahkan napas. Beberapa metode yang digunakan untuk mengukur konsentrasi asam urat termasuk metode asam fosfotungstik (AFT), metode urikase, sistem

kimia kering, kromatografi cair kinerja tinggi, dan metode biosensor. Kadang-kadang, diperlukan peningkatan pH urin sebelum mengukur asam urat dalam urin karena asam urat bisa membentuk kristal pada pH di bawah 5,75. Pada dasarnya, sistesis dan pemecahan purin dalam tubuh cenderung konstan, berkisar antara 300 hingga 400 mili gram per hari. Sebagian besar asam urat diekskresikan melalui ginjal, sedangkan sebagian kecilnya diekskresikan melalui saluran pencernaan. Sebagian besar asam urat disaring oleh glomerulus dalam ginjal, dan kemudian proses reabsorpsi dan sekresi di tubulus kontortus proksimal ginjal membantu mengatur asam urat yang diekskresikan. Tubulus proksimal, khususnya segmen S1, merupakan lokasi utama bagi penyerapan asam urat, sementara pada segmen S2, ada lebih banyak sekresi asam urat daripada diserap kembali. Hiperurisemia adalah faktor risiko utama untuk berbagai masalah kesehatan seperti asam urat, gangguan ginjal, tekanan darah tinggi, kadar lipid yang tinggi dalam darah, diabetes, dan obesitas. Hiperurisemia bisa disebabkan oleh peningkatan produksi asam urat, masalah dalam ekskresi asam urat oleh ginjal, atau kombinasi keduanya. Hasilnya adalah tingginya konsentrasi asam urat dalam darah, yang dapat menyebabkan pengendapan kristal asam urat di dalam sendi dan ginjal. Secara umum, konsentrasi asam urat dalam darah yang melebihi 7,0 mg/dL pada pria dan 6,0 mg/dL pada wanita dapat didefinisikan sebagai hiperurisemia pada orang dewasa.

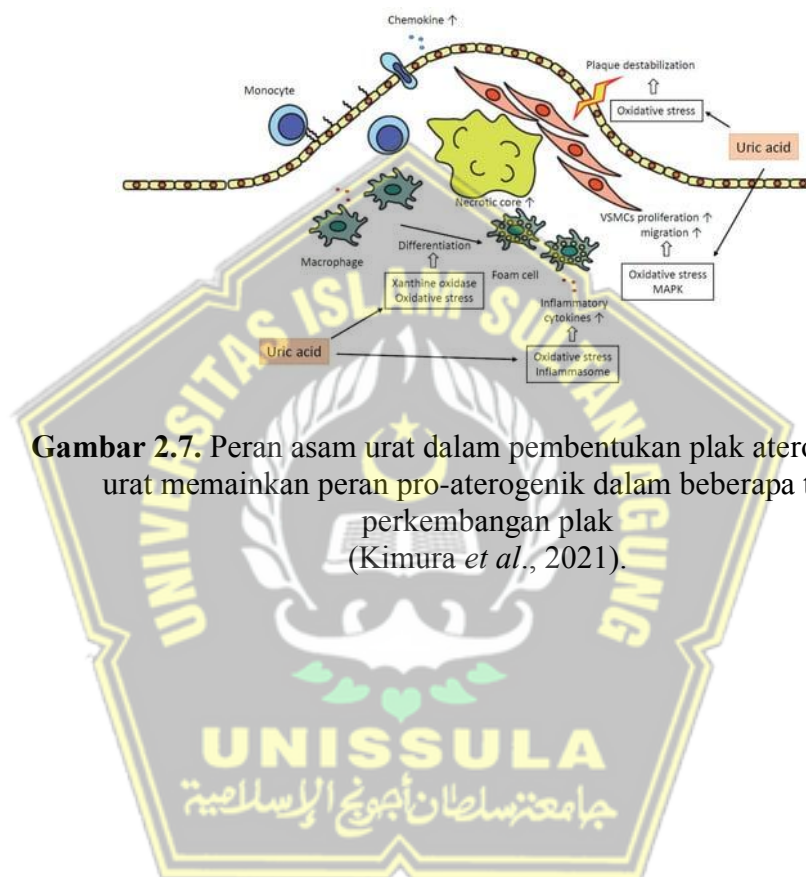
Gangguan dalam ekskresi asam urat oleh ginjal, terutama akibat penyakit ginjal, dapat mengganggu normalnya ekskresi asam urat melalui urin (Oh *et al.*, 2020; Soltani *et al.*, 2013).

2.4. Hubungan Asam Urat dengan Stenosis

Beberapa penelitian sebelumnya menemukan adanya hubungan kadar asam urat dengan keparahan PJK, meskipun hubungan tersebut tidak independen dan dikaitkan dengan sindrom metabolik (Egas-Izquierdo *et al.*, 2019). Penelitian lain melaporkan hal yang berbeda di mana hiperurisemia asimtomatis berhubungan independen dengan kalsifikasi arteri koroner (Kim *et al.*, 2017). Setiap 1 mg/dl kenaikan kadar asam urat, meningkatkan 20% dan 9% terhadap PJK (Zuo *et al.*, 2016).

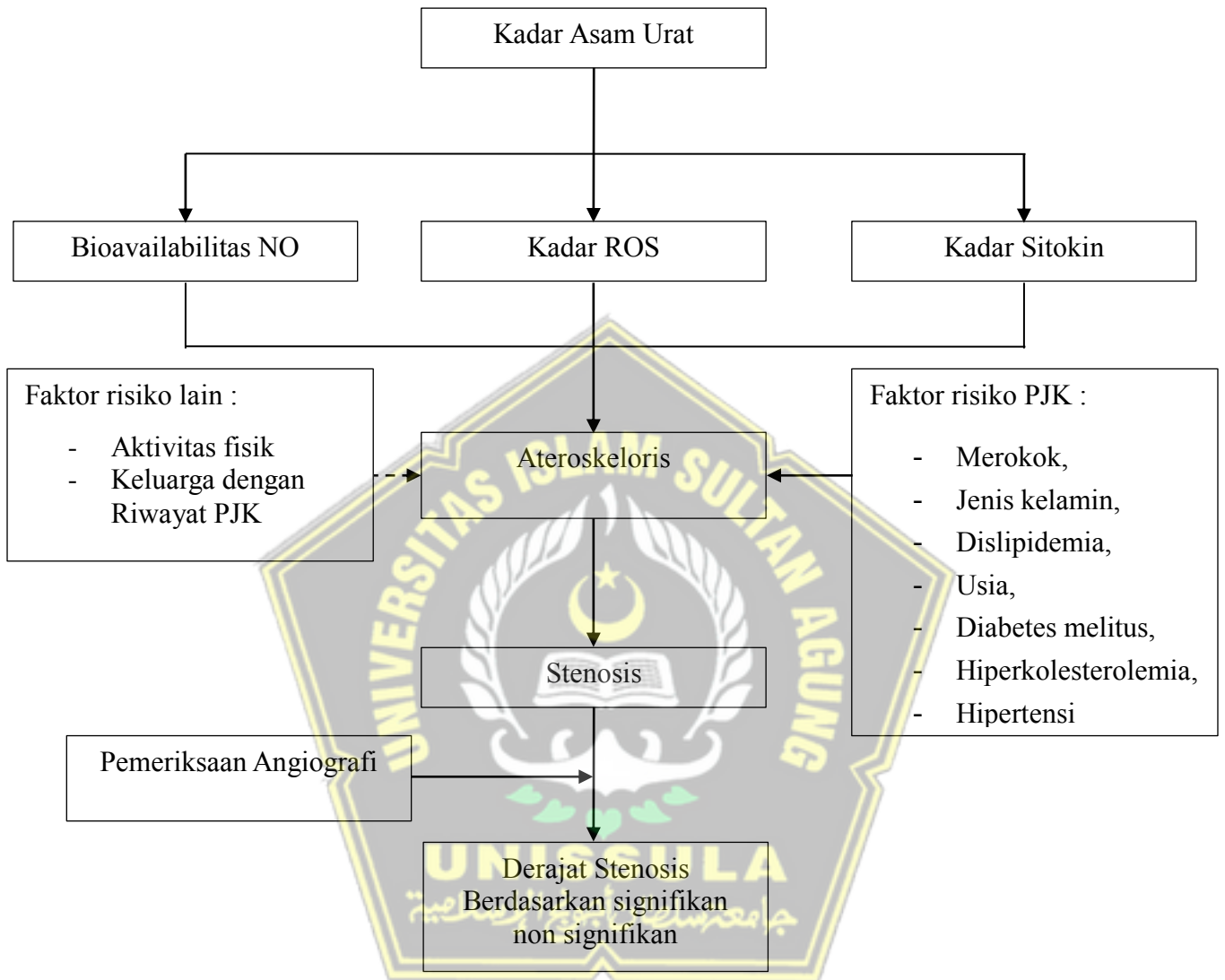
Secara kimiawi asam urat memiliki sifat antioksidan yang secara khusus penting dalam ruang ekstraseluler. Namun, diketahui juga di intraseluler asam urat berperan dalam induksi stres oksidatif. Akumulasi *xanthine oxidase* (XO) yang merupakan salah satu bentuk dari *xanthine oxireductase* (XOR) yang banyak dalam endotel vaskular. XO yang terakumulasi di plak aterosklerosis menyebabkan produksi ROS di mana hal tersebut terlibat pada disfungsi endotel vaskular. Aktivitas XO yang meningkat menghasilkan ledakan ROS, daya tarik neutrofil, dan induksi lesi jaringan. Asam urat dapat mengaktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase yang berpengaruh pada bioavailabilitas NO karena peningkatan stress oksidatif dan aktivasi p8 *mitogen-activated protein kinase* (p38 MAPK) dan *extracellular signal-regulated kinase*

(ERK) 1/2. Selain itu, asam urat sendiri dapat mengaktivasi beberapa jalur sinyal intraseluler yang menghasilkan produk sitokin pro inflamasi, faktor adhesi, kemokin, serta mengatur proliferasi sel dan apoptosis yang menyebabkan perkembangan aterosklerosis (Kimura *et al.*, 2021).



Gambar 2.7. Peran asam urat dalam pembentukan plak aterosklerotik. Asam urat memainkan peran pro-aterogenik dalam beberapa tahap perkembangan plak (Kimura *et al.*, 2021).

2.5. Kerangka Teori



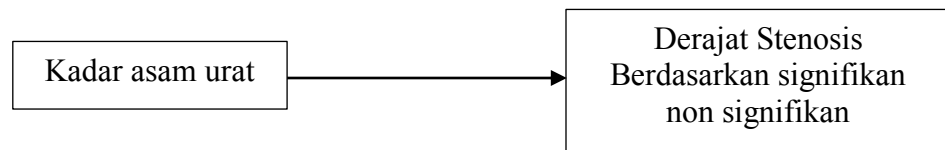
Gambar 2.8. Kerangka Teori

Keterangan :

_____ : Variabel yang diteliti

----- : Variabel yang tidak diteliti

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.9. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar asam urat dengan stenosis yang dinilai berdasarkan angiografi signifikan non signifikan.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *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 berdasarkan signifikan non signifikan

3.2.1.3. Variabel *Confounding* / Pengganggu

1. Riwayat DM
2. Usia
3. Hipertensi
4. Jenis Kelamin
5. Obesitas
6. Kadar LDL kolesterol
7. Kebiasaan Merokok

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Asam Urat

Data kadar asam urat diambil berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium terbaru pasien yang tercantum di Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

Data dikelompokkan menjadi :

1. Hiperurisemia : ≥ 7 mg/dl (pria), ≥ 6 mg/dl (wanita)
2. Non hiperurisemia : < 7 mg/dl (pria), < 6 mg/dl (wanita)

Skala pengukuran : Nominal

3.2.2.2. Stenosis berdasarkan signifikan non signifikan

Derajat stenosis diukur menggunakan pemeriksaan angiografi. Data diambil dari Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung

Data dikelompokkan menjadi :

1. Signifikan : apabila terjadi penyempitan lumen arteri koronaria $> 50\%$
2. Non signifikan : apabila terjadi penyempitan lumen arteri koronaria $< 50\%$

Skala pengukuran : Nominal

3.2.2.3. Faktor Risiko

Faktor usia, riwayat DM, hipertensi, jenis kelamin, kadar kolesterol, dan merokok merupakan faktor risiko kejadian PJK.

1. Usia : Usia responden diambil dari rekam medis Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Kategori data :

- a. <45 Tahun
- b. \geq 45 Tahun

Skala pengukuran : Ordinal

2. Riwayat DM : DM diukur dengan tes gula darah atau *glucometer*. Data diambil dari rekam medis Poli Jantung Rumah sakit Islam Sultan Agung. Kategori data :

- a. DM :Ya (Glukosa darah \geq 200 mg/dl)
- b. Non DM : Tidak (Glukosa darah <200 mg/dl)

Skala pengukuran : Nominal

3. Hipertensi : Riwayat hipertensi diambil dari rekam medis Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

Kategori data :

- a. Hipertensi
- b. Non Hipertensi

Skala pengukuran : Nominal

4. Jenis Kelamin : Jenis kelamin responden diambil dari rekam medis Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Kategori data :

- a. Perempuan
- b. Laki-laki

Skala pengukuran : Nominal

5. Obesitas : Obesitas dinyatakan berdasarkan berat badan dan tinggi badan disesuaikan dengan kriteria BMI >25. Data diambil dari rekam medis Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Kategori data :

- a. Obesitas
- b. Non Obesitas

Skala pengukuran : Nominal

6. Kadar LDL kolesterol : Data kadar kolesterol LDL responden diambil dari rekam medis Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Kategori data

- a. Dislipidemia : >70 mg/dl
- b. Normal : ≤70 mg/dl

Skala pengukuran : Nominal

7. Merokok : Kebiasaan merokok responden diambil dari rekam medis Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Kategori data :

- a. Merokok
- b. Tidak merokok

Skala pengukuran : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian adalah pasien PJK yang telah dilakukan pemeriksaan angiografi yang diambil dari data Poli Jantung di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019–Desember 2023.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Besar Sampel

Besar sampel diambil dari semua populasi pasien PJK di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada periode Januari 2019–Desember 2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti.

3.3.2.2. Kriteria Inklusi

1. Semua pasien PJK yang menjalani pemeriksaan angiografi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

2. Pasien dengan data meliputi : nomor rekam medis, hasil pemeriksaan angiografi, jenis kelamin, usia, Riwayat diabetes melitus, hasil pemeriksaan laboratorium meliputi kadar asam urat dan Riwayat hipertensi.

3.3.2.3. Kriteria Eksklusi

Pasien dengan riwayat CKD

3.3.2.4. Teknik pengambilan sampel

Menggunakan teknik *total sampling*.

3.4. Data penelitian

Data penelitian yang digunakan adalah data sekunder rekam medis dari dokter spesialis jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, meliputi :

1. Nomor rekam medis
2. Usia
3. Jenis kelamin
4. Hasil pemeriksaan laboratorium berupa : kadar asam urat
5. Hasil Anamnesis : Riwayat hipertensi, status merokok, , dan Riwayat diabetes melitus
6. Hasil pemeriksaan angiografi.

3.5. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan penelitian ini adalah catatan medis dari dokter spesialis jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019 – Desember 2023.

3.6. Cara Penelitian

3.6.1. Perencanaan Penelitian

Terdiri dari rumusan masalah, studi pendahuluan, penentuan populasi dan sampel, dan rencana penelitian.

3.6.2. Pelaksanaan penelitian

1. Peneliti mengurus surat izin pelaksanaan penelitian di FK Unissula.
2. Peneliti mengurus surat izin penelitian kepada RSI Sultan Agung Semarang.
3. Peneliti memilah dan mencatat data-data yang diperlukan.
4. Peneliti mengolah dan menganalisis data yang telah dikumpulkan.

3.6.3. Pengolahan Data

Data yang didapatkan selanjutnya dilakukan analisis dengan tahapan sebagai berikut:

1. **Editing**, tahap ini dilakukan penyuntingan dan cek kembali data yang sudah didapat untuk menghindari data yang tidak lengkap.
2. **Coding**, memberikan kode atau mengubah data menjadi angka pada data yang sudah dilakukan penyuntingan sebelumnya untuk mempermudah input data.
3. **Processing**, memproses dan memasukkan data yang akan dianalisis ke dalam komputer dan mengolah menggunakan *Statistical Package for Social Science (SPSS)*.
4. **Cleaning data**, melihat kembali data yang sudah dimasukkan supaya terhindar dari kesalahan yang dilakukan pada tahap akhir.

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Poli Jantung Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.7.2. Waktu Penelitian

Oktober 2023–Februari 2024

3.8. Analisis Data

Data dianalisis *univariate* untuk mendeskripsikan data. Variabel bebas dan terikat dianalisis *bivariate* menggunakan *chi square* dengan melihat *contingency coefficient*. Data diuji dengan bivariat *binary logistic* untuk mengetahui variabel yang lolos untuk uji *multivariate*. Pada seleksi bivariat, variabel bebas yang memiliki $p < 0,25$ berhak diikutsertakan dalam *binary logistic*. Uji *binary logistic* menggunakan metode *backward conditional* dengan secara bertahap mengeliminasi variabel yang tidak signifikan ($p > 0,05$) hingga tidak ada variabel bebas yang tidak signifikan. Kemudian pada tahap akhir variabel dengan nilai bermakna ($p < 0,05$) adalah variabel yang paling dominan berhubungan dengan variabel terikat.

3.9. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian terkait asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan signifikan dan non signifikan menggunakan data sekunder yang berasal dari rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dilakukan pada bulan Oktober 2023–Januari 2024. Diperoleh sejumlah 778 sampel yang terbagi dalam 260 sampel tahun 2019, 163 sampel tahun 2020, 139 sampel tahun 2021, 112 sampel tahun 2022, 104 sampel tahun 2023. Setelah dilakukan inklusi dan eksklusi data didapatkan 524 pasien PJK yang dapat dianalisis.

4.1.1. Analisis Univariat

Berdasarkan dari 524 sampel, menunjukkan bahwasanya sebagian besar pasien dengan Hiperurisemia sebanyak 359 (86,5%), pasien dengan derajat stenosis signifikan 359 (68,5%), pasien dengan usia ≥ 45 tahun sebanyak 482 (92%), pasien dengan obesitas sebanyak 295 (56,3%), pasien dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 345 (65,8%), pasien yang tidak hipertensi sebanyak 282 (53,8%), pasien yang tidak memiliki riwayat DM sebanyak 372 (71%), pasien yang tidak merokok sebanyak 289 (55,2%), dan pasien dengan kadar LDL dislipidemia sebanyak 472 (90.1%).

Tabel 4.1. Hasil Analisis Univariat Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien

Karakteristik		Frekuensi	Persentase
Kadar Asam Urat	Hiperurisemia	453	86.5
	Non Hiperurisemia	71	13.5
Derajat Stenosis	Signifikan	359	68.5
	Non Signifikan	165	31.5
Usia	< 45 tahun	42	8
	≥ 45 tahun	482	92
Obesitas	Obesitas	295	56.3
	Non Obesitas	229	43.7
Jenis Kelamin	Perempuan	179	34.2
	Laki-laki	345	65.8
Hipertensi	Hipertensi	242	46.2
	Non Hipertensi	282	53.8
Riwayat DM	Ya	152	29
	Tidak	372	71
Merokok	Ya	235	44.8
	Tidak	289	55.2
Kadar LDL	Dislipidemia	472	90.1
	Normal	52	9.9

4.1.2. Analisis Hubungan antara asam urat dengan Derajat Stenosis

Berikut disajikan hasil analisis *bivariate chi square* dengan melihat *Contingency Coefficient* untuk melihat apakah terdapat hubungan antara variabel bebas kadar asam urat dengan variabel tergantung derajat stenosis dengan kriteria tolak H_0 dan terima H_1 jika *p-value* kurang dari taraf signifikansi 5% ($p\text{-value} < 0.05$), dan terima H_0 dan tolak H_1 jika *p-value* lebih dari atau sama dengan taraf signifikansi 5% ($p\text{-value} \geq 0.05$).

Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan derajat stenosis.

H_1 : Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan derajat stenosis.

Tabel 4.2. Hubungan antara Asam Urat dengan Derajat Stenosis

Kadar Asam Urat		Derajat Stenosis		Total	<i>Contingency Coefficient</i>	<i>P-value</i>
		Signifikan	Non Signifikan			
Hiperurisemia	F	318	135	453	0.091	0.036
	%	60.7%	25.8%	86.5%		
Non Hiperurisemia	F	41	30	71	13.50%	
	%	7.8%	5.7%	13.50%		
Total	F	359	165	524	100.00%	
	%	68.50%	31.5%	100.00%		

Berdasarkan tabel 4.2. diketahui dari 359 responden dengan derajat stenosis kategori signifikan terbagi dalam kategori hiperurisemia sebanyak 318 atau 60,7% pasien dan non hiperurisemia sebanyak 41 atau 7,8% pasien. 165 responden dengan derajat stenosis yang dikategorikan non signifikan terbagi dalam kategori hiperurisemia sebanyak 135 atau 25,8% pasien dan non hiperurisemia sebanyak 30 atau 5,7% pasien. Hasil uji statistik didapatkan nilai *contingency coefficient* sebesar 0.091 yang menunjukkan keeratan yang sangat lemah. *P-value* = 0.036 lebih kecil dari taraf signifikansi 5% ($0.036 < 0.05$) yang menunjukkan H_0 ditolak dan H_1 diterima, hal ini membuktikan bahwa antara kadar asam urat dengan derajat stenosis terdapat hubungan yang bermakna.

4.1.3. Analisis Bivariat Logistik

Penelitian ini menggunakan analisis bivariat binary logistic untuk memilih variabel yang akan dianalisis multivariat. Variabel yang dianalisis multivariat adalah yang memiliki nilai $p < 0,25$.

Berdasarkan tabel 4.3, hasil uji bivariat terdapat lima variabel dengan nilai kemaknaan $p < 0.25$ dan dapat di analisis multivariat yaitu : Usia jenis kelamin, obesitas, riwayat DM, merokok, dan kadar LDL.

4.1.4. Analisis Multivariat

Analisis multivariat menggunakan uji binary logistic untuk melihat variabel yang merupakan prediktor derajat stenosis dan paling dominan berhubungan.

Berdasarkan uji binary logistic menggunakan metode backward conditional (tabel 4.4) didapatkan hasil variabel yang memiliki hubungan dalam penelitian ini adalah jenis kelamin ($p=0,000$), merokok ($p=0,015$), riwayat DM ($p=0,000$), obesitas ($p=0.004$), dan Kolesterol LDL ($p=0,031$). Variabel asam urat tersingkir di step 2 dan variabel usia tersingkir di step 3. Variabel yang paling dominan adalah riwayat DM dengan nilai signifikansi $p < 0,05\%$ dengan nilai $OR=2,799$ yang artinya pasien dengan riwayat DM 2,799 kali berisiko mengalami PJK.

Tabel 4.3. Hasil Analisis Bivariat Faktor- Faktor Yang Berkaitan Dengan Derajat Stenosis

Variabel	Derajat Stenosis		Sig	OR	95% C.I.for EXP(B)		Ket	
	Signifikan	Non Signifikan			Lower	Upper		
Usia	< 45 tahun	23 (4.4%)	19 (3.6%)	0.048	1.901	1.005	3.598	Lolos
	≥ 45 tahun	336 (64.1%)	146 (27.9%)					
Obesitas	Obesitas	185 (35.3%)	110 (21%)	0.001	0.531	0.362	0.781	Lolos
	Non Obesitas	174 (33.2%)	55 (10.5%)					
Jenis Kelamin	Perempuan	89 (17%)	90 (17.2%)	0.000	0.275	0.186	0.405	Lolos
	Laki-laki	270 (51.5%)	75 (14.3%)					
Hipertensi	Hipertensi	161 (30.7%)	81 (15.5%)	0.366	1.186	0.820	1.716	Tidak Lolos
	Non Hipertensi	198 (37.8%)	84 (16%)					
Riwayat DM	Ya	120 (22.9%)	32 (6.1%)	0.001	2.087	1.339	3.253	Lolos
	Tidak	239 (45.6%)	133 (25.4%)					
Merokok	Ya	192 (36.6%)	43 (8.2%)	0.000	3.262	2.176	4.889	Lolos
	Tidak	167 (31.9%)	122 (23.3%)					
Kadar LDL	Dislipidemia	328 (62.6%)	144 (27.5%)	0.148	1.543	0.857	2.777	Lolos
	Normal	31 (5.9%)	21 (4%)					

Tabel 4.4. Hasil Analisis Multivariat Faktor-Faktor Yang Berkaitan Dengan Derajat Stenosis

	Variabel	Sig.	OR	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Step 1 ^a	Usia	0.129	1.727	0.853	3.499
	Jenis Kelamin	0.000	0.365	0.214	0.621
	Merokok	0.019	1.929	1.112	3.345
	Riwayat DM	0.000	2.793	1.715	4.549
	Asam Urat	0.200	1.443	0.824	2.526
	Obesitas	0.007	0.565	0.372	0.857
	Kolesterol LDL	0.038	1.980	1.038	3.778
	Constant	0.009	0.052		
Step 2 ^a	Usia	0.111	1.768	0.877	3.564
	Jenis Kelamin	0.000	0.356	0.210	0.606
	Merokok	0.019	1.926	1.111	3.337
	Riwayat DM	0.000	2.745	1.690	4.457
	Obesitas	0.007	0.562	0.371	0.853
	Kolesterol LDL	0.031	2.031	1.066	3.866
	Constant	0.019	0.081		
	Step 3 ^a	Jenis Kelamin	0.000	0.368	0.217
Merokok		0.015	1.969	1.139	3.403
Riwayat DM		0.000	2.799	1.725	4.542
Obesitas		0.004	0.544	0.360	0.823
Kolesterol LDL		0.031	2.024	1.066	3.841
Constant		0.053	0.139		

4.2. Pembahasan

Hasil dari penelitian ini didapatkan pasien PJK di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada Januari 2019–Desember 2023 didominasi oleh pasien hiperurisemia dengan derajat stenosis signifikan sebanyak 60,7%. Pasien non hiperurisemia dengan derajat stenosis non signifikan merupakan kelompok paling sedikit sebanyak 5,7%. Berdasarkan analisis bivariat terdapat hubungan yang bermakna pada variabel hiperurisemia dengan nilai $p=0,035$. Hal tersebut selaras dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan hubungan bermakna antara hiperurisemia dengan PJK pada pasien berusia 40 tahun atau lebih (Yang *et al.*, 2017). Penelitian di

Beijing pada 771 sampel juga menunjukkan pada analisis bivariat bubungan yang signifikan antara hiperurisemia dengan keparahan PJK dengan nilai $p=0,022$ (Lv *et al.*, 2019). Penelitian oleh Gaubert *et al.*, (2018) juga melaporkan bahwasanya asam urat berhubungan dengan risiko disfungsi endotel, dan tingkat keparahan dari PJK.

Berdasarkan jenis kelaminnya pada penelitian ini, jenis kelamin laki-laki sebanyak 65,8% dibandingkan dengan perempuan 34,2%. Hasil analisis bivariat antara jenis kelamin dan derajat stenosis dalam penelitian ini didapatkan hasil yang bermakna ($p = 0,000$). Hormon estrogen yang dimiliki oleh perempuan subur memiliki efek kardioprotektif yang dapat mencegah PJK (Iorga *et al.*, 2017). Hormon estrogen yang sedikit pada laki-laki meningkatkan risiko PJK karena tidak adanya efek kardioprotektif dan berefek pada menurunnya kadar HDL dan meningkatkan LDL yang mendukung perkembangan aterosklerosis (Rubinow *et al.*, 2018).

Faktor risiko PJK salah satunya adalah usia, dimana prevalensi PJK meningkat setelah usia 35 tahun dan setelah usia 40 tahun laki-laki berisiko 49% dan 32% pada perempuan untuk terkena PJK (Brown *et al.*, 2023). Semakin bertambah tua, semakin besar pula kemungkinan terbentuknya plak aterosklerosis pada dinding arteri koroner yang dapat mengganggu aliran darah (Rusliana *et al.*, 2018). Usia pasien pada penelitian ini 92% ≥ 45 tahun dan hasil analisis bivariat antara usia dan derajat stenosis didapatkan bahwa $p = 0,048$ yang menunjukkan hubungan yang bermakna. Hasil tersebut selaras dengan penelitian oleh Nakazato *et al.* (2014) yang

melaporkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan keparahan PJK dengan nilai $p < 0,0001$. Penelitian di RS Prince Hamzah Jordan juga melaporkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia dan PJK dengan nilai $p < 0,001$ (Al-Shudifat *et al.*, 2017).

Secara statistik dalam penelitian ini hubungan hipertensi dengan derajat stenosis pada pasien PJK dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang tidak bermakna dengan nilai $p = 0,366$. Hasil tersebut selaras dengan penelitian oleh Al-Shudifat *et al.* (2017) dengan nilai $p = 0,199$. Hasil berbeda dilaporkan oleh Pradono dan Werdhasari, (2018) menyatakan bahwa pasien hipertensi berisiko 1,6 kali menderita PJK. Perbedaan hasil tersebut dimungkinkan karena pasien telah menerapkan gaya hidup sehat sehingga tekanan darah menjadi terkontrol dan tidak berpengaruh pada derajat stenosis. Secara teori hipertensi dapat menyebabkan pembentukan plak aterosklerosis melalui peran angiotensin II dan sel T adaptif yang juga berperan dalam patogenesis aterosklerosis (Libby *et al.*, 2019).

Hubungan riwayat DM dengan derajat stenosis pada penelitian ini dilaporkan memiliki hubungan yang bermakna dengan nilai $p = 0,001$. Riwayat DM pada penelitian juga merupakan variabel paling dominan berhubungan dengan PJK ($p = 0,000$; OR=2,808; 95%IK=1.724-4.542). Sejalan dengan hasil tersebut, penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pasien dengan DM 10,25 kali lebih berisiko menderita PJK (Marleni dan Alhabib, 2017). Penelitian oleh Ghani *et al.*, (2016) juga menyatakan bahwa pasien dengan DM 8,43 kali lebih berisiko terkena PJK dibanding dengan

pasien tanpa DM. DM dan aterosklerosis mempunyai hubungan yang erat, dan kedua kondisi tersebut memiliki mekanisme yang sama seperti disfungsi endotel, peradangan, dan stres oksidatif (La Sala *et al.*, 2019; Poznyak *et al.*, 2020). Faktor-faktor ini berkontribusi terhadap perkembangan dan perkembangan aterosklerosis pada individu diabetes (Soma dan Pretorius, 2015).

Merokok merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap aterosklerosis, dengan interaksi kompleks antara merokok dan disfungsi jaringan adiposa yang berpotensi mempercepat perkembangannya (Wang *et al.*, 2017). Sejalan dengan pernyataan tersebut, berdasarkan analisis bivariat terdapat hubungan yang bermakna antara merokok dengan derajat stenosis pada pasien PJK dengan nilai $p=0,000$. Sifat fisik dan biokimia asap rokok, termasuk stres oksidatif dan peradangan pembuluh darah, berkontribusi terhadap permulaan dan perkembangan aterosklerosis (Siasos *et al.*, 2014). Mekanisme patofisiologi asap tembakau pada aterosklerosis meliputi disfungsi endotel, kerusakan intima, stres oksidatif, trombosis, kelainan lipid, dan peradangan (Klein, 2022).

Hasil analisis bivariat hubungan antara obesitas dengan derajat stenosis didapatkan hubungan yang signifikan dengan nilai $p=0,001$. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian oleh Pradono dan Werdhasari, (2018) yang melaporkan bahwa obesitas memiliki hubungan signifikan terhadap kejadian PJK. Obesitas merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap aterosklerosis, dengan serangkaian mekanisme yang berkontribusi terhadap

hubungan ini. Termasuk kelainan metabolisme lipid, resistensi insulin, peradangan, disfungsi endotel, dan ketidakseimbangan adipokin (Lovren *et al.*, 2015). Peradangan kronis yang disebabkan oleh obesitas merupakan kontributor utama aterosklerosis, dengan adipokin dan sitokin memainkan peran penting dalam mendorong peradangan dan disfungsi endotel (Henning, 2021).

Hasil analisis bivariat hubungan antara kadar LDL dengan derajat stenosis menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai $p=0,148$, namun nilai tersebut masih dapat masuk dalam analisis multivariat ($p<0,25$). Hasil analisis multivariat LDL menunjukkan hasil yang signifikan ($p=0,033$; $OR=2,024$; $95\%IK=1.066-3.841$) dimana pasien dengan LDL tinggi atau dislipidemia 2,024 kali lebih berisiko mengalami PJK dengan stenosis signifikan. Secara teoritis LDL merupakan faktor kunci dalam perkembangan dan perkembangan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (Borén *et al.*, 2020). Hal ini disebabkan oleh berbagai modifikasi yang dialami LDL, termasuk desialilasi, yang dapat menyebabkan pembentukan kompleks aterogenik (Orehov, 2020). LDL yang teroksidasi berperan dalam aterogenesis, selain itu terdapat bukti yang menunjukkan bahwa beberapa modifikasi LDL juga berkontribusi terhadap sifat pro-aterogenik (Orehov dan Sobenin, 2018).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah penilaian yang digunakan dalam menentukan derajat stenosis dalam penelitian ini masih bersifat umum yang menyebabkan peneliti tidak bisa mendapat hasil yang lebih

detail dan tidak memasukkan variabel aktivitas fisik dan riwayat PJK di keluarga.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

Menurut hasil analisis yang telah dilaksanakan terkait hubungan antara kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasar skor signifikan dan non signifikan, pada bab ini peneliti menyampaikan kesimpulan serta memberikan saran berdasarkan tujuan penelitian yang disebutkan pada bab sebelumnya.

5.1. Kesimpulan

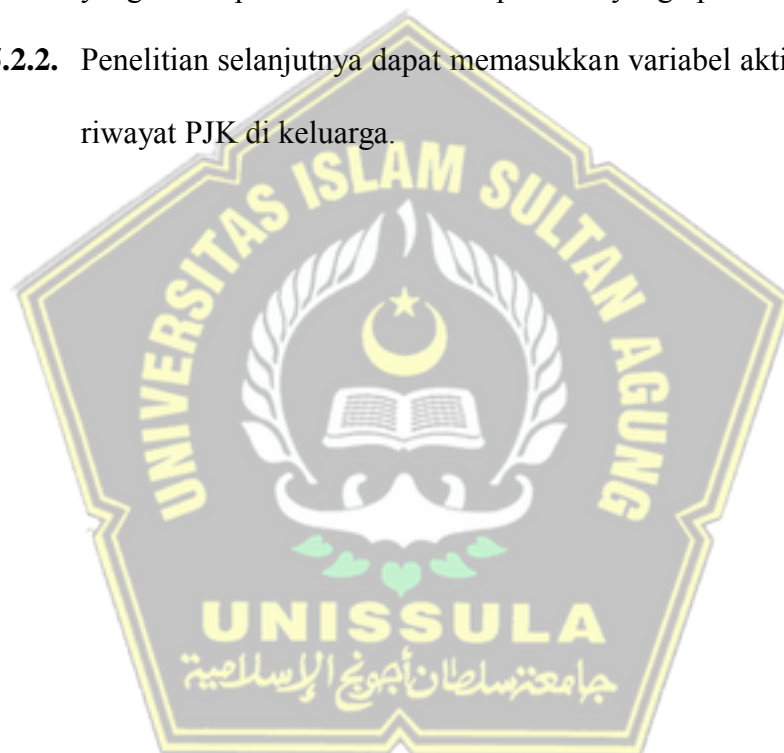
- 5.1.1.** Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan derajat stenosis berdasarkan signifikan dan non signifikan pada pasien PJK.
- 5.1.2.** Terdapat 359 (68,5%) pasien dengan derajat stenosis signifikan dan 165 (31,5%) pasien dengan derajat stenosis non signifikan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019 – Desember 2023.
- 5.1.3.** Terdapat 318 (60,7%) pasien mengalami hiperurisemia dengan derajat stenosis signifikan, 135 (25,8%) pasien mengalami hiperurisemia dengan derajat non stenosis signifikan, 41 (7,8%) pasien tidak mengalami hiperurisemia dengan derajat stenosis signifikan, 31 (5,7%) pasien tidak mengalami hiperurisemia dengan derajat stenosis non signifikan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019 – Desember 2023.

5.1.4. Variabel lain yang berhubungan paling dominan adalah riwayat DM diikuti dengan Kolesterol LDL, riwayat merokok, obesitas, dan jenis kelamin.

5.2. Saran

5.2.1. Dapat melakukan penelitian menggunakan penilaian derajat stenosis yang lebih spesifik untuk mendapat hasil yang optimal.

5.2.2. Penelitian selanjutnya dapat memasukkan variabel aktivitas fisik dan riwayat PJK di keluarga.



DAFTAR PUSTAKA

- Al-Shudifat, A.-E., Johannessen, A., Azab, M., Al-Shdaifat, A., AbuMweis, S.S., Agraib, L.M., Tayyem, R.F., 2017. Risk factors for coronary artery disease in patients undergoing elective coronary angiography in Jordan. *BMC Cardiovasc Disord* 17, 183.
- Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P., 2019. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th edition. Elsevier Science, Philadelphia.
- Borén, J., Chapman, M.J., Krauss, R.M., Packard, C.J., Bentzon, J.F., Binder, C.J., Daemen, M.J., Demer, L.L., Hegele, R.A., Nicholls, S.J., Nordestgaard, B.G., Watts, G.F., Bruckert, E., Fazio, S., Ference, B.A., Graham, I., Horton, J.D., Landmesser, U., Laufs, U., Masana, L., Pasterkamp, G., Raal, F.J., Ray, K.K., Schunkert, H., Taskinen, M.-R., van de Sluis, B., Wiklund, O., Tokgozoglu, L., Catapano, A.L., Ginsberg, H.N., 2020. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 41, 2313–2330.
- Brown, J.C., Gerhardt, T.E., Kwon, E., 2023. *Risk Factors for Coronary Artery Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Buja, L.M., Butany, J., 2022. *Cardiovascular Pathology*, 5th ed. Elsevier.
- Dadkhah, S., Sharain, K., 2022. Epidemiology and Demographics of Coronary Artery Disease. In: Pena Margarita and Osborne, A. and P.W.F. (Ed.), *Short Stay Management of Chest Pain*. Springer International Publishing, Cham, pp. 1–13.
- de Bie, M.K., Buiten, M.S., Gaasbeek, A., Boogers, M.J., Roos, C.J., Schuijff, J.D., Krol, M.J., Rabelink, T.J., Bax, J.J., Schalij, M.J., Jukema, J.W., 2013. CT Coronary Angiography Is Feasible for the Assessment of Coronary Artery Disease in Chronic Dialysis Patients, Despite High Average Calcium Scores. *PLoS One* 8, e67936.
- Egas-Izquierdo, M., Wong-Achi, X., Alvarado-Villa, G., Mautong, H., 2019. Relation between serum uric acid levels with the degree of coronary artery disease: A prospective study from Ecuador. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 31, 8–14.
- Fiechter, M., Haider, A., Bengs, S., Marędziak, M., Burger, I.A., Roggo, A., Portmann, A., Warnock, G.I., Schade, K., Treyer, V., Becker, A.S., Messerli, M., Felten, E. von, Benz, D.C., Fuchs, T.A., Gräni, C.,

- Pazhenkottil, A.P., Buechel, R.R., Kaufmann, P.A., Gebhard, C., 2019. Sex Differences in the Association between Inflammation and Ischemic Heart Disease. *Thromb Haemost* 119, 1471–1480.
- 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 Signal* 14, 191–199.
- Ghani, L., Susilawati, M.D., Novriani, H., 2016. Faktor Risiko Dominan Penyakit Jantung Koroner Di Indonesia. *Indonesian Bulletin of Health Research* 44, 153–164.
- Gopalan, C., Kirk, E., 2022. *Biology of Cardiovascular and Metabolic Diseases*. Academic Press, London.
- Henning, R.J., 2021. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis* 11, 504–529.
- Iorga, A., Cunningham, C.M., Moazeni, S., Ruffenach, G., Umar, S., Eghbali, M., 2017. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ* 8, 33.
- Jun, J.E., Lee, Y.-B., Lee, S.-E., Ahn, J.Y., Kim, G., Jin, S.-M., Hur, K.Y., Lee, M.-K., Kang, M.R., Kim, J.H., 2018. Elevated serum uric acid predicts the development of moderate coronary artery calcification independent of conventional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 272, 233–239.
- Kemenkes RI, 2017. *Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2016*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Khajouei, S.A., Hekmatnia, A., Keivani, M., Asoodeh, A., Pourmoghaddas, M., Sanei, H., 2013. Diagnostic performance of 64-row coronary CT angiography in detecting significant stenosis as compared with conventional invasive coronary angiography. *ARYA Atheroscler* 9, 157–163.
- Kim, H., Kim, Seok-hyung, Choi, A.R., Kim, Seungkyu, Choi, H.Y., Kim, H.J., Park, H.-C., 2017. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: A single-center cross-sectional study. *Medicine* 96.

- Kimura, Y., Tsukui, D., Kono, H., 2021. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 22, 12394.
- Klein, L.W., 2022. Pathophysiologic Mechanisms of Tobacco Smoke Producing Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev* 18.
- Kobayashi, Y., Lee, J.M., Fearon, W.F., Lee, J.H., Nishi, T., Choi, D.-H., Zimmermann, F.M., Jung, J.-H., Lee, H.-J., Doh, J.-H., Nam, C.-W., Shin, E.-S., Koo, B.-K., 2017. Three-Vessel Assessment of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Clinical Suspicion of Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 10, e005445.
- Krams, R., Back, M., 2017. *The ESC Textbook of Vascular Biology*, 1st ed. Oxford University Press, Oxford.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C., Deyrup, A.T., 2021. *Robbins Essential Pathology*, 10th ed. Elsevier.
- La Sala, L., Prattichizzo, F., Ceriello, A., 2019. The link between diabetes and atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol* 26, 15–24.
- Libby, P., Buring, J.E., Badimon, L., Hansson, G.K., Deanfield, J., Bittencourt, M.S., Tokgözoğlu, L., Lewis, E.F., 2019. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 5, 56.
- Lilly, L.S., 2016. *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*, 6th ed. Wolters Kluwer.
- Lovren, F., Teoh, H., Verma, S., 2015. Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. *Canadian Journal of Cardiology* 31, 177–183.
- 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. *Cardiol J* 26, 275–282.
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., Mollace, V., 2016. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 213, 8–14.
- Marleni, L., Alhabib, A., 2017. Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner di RSI SITI Khadijah Palembang. *Jurnal Kesehatan* 8, 478.
- Nakazato, R., Arsanjani, R., Achenbach, S., Gransar, H., Cheng, V.Y., Dunning, A., Lin, F.Y., Al-Mallah, M., Budoff, M.J., Callister, T.Q., Chang, H.-J., Cademartiri, F., Chinnaiyan, K., Chow, B.J.W., DeLago, A., Hadamitzky, M., Hausleiter, J., Kaufmann, P., Raff, G., Shaw, L.J., Villines, T., Cury, R.C., Feuchtner, G., Kim, Y.-J., Leipsic, J., Berman, D.S., Min, J.K.,

2014. Age-related risk of major adverse cardiac event risk and coronary artery disease extent and severity by coronary CT angiography: results from 15 187 patients from the International Multisite CONFIRM Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15, 586–594.
- Oh, T.R., Choi, H.S., Kim, C.S., Kang, K.P., Kwon, Y.J., Kim, S.G., Ma, S.K., Kim, S.W., Bae, E.H., 2020. The Effects of Hyperuricemia on the Prognosis of IgA Nephropathy are More Potent in Females. *J Clin Med* 9, 176.
- Omeh, D.J., Shlofmitz, E., 2023. Angiography [WWW Document]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557477/> (accessed 9.16.23).
- Orehov, A.N., 2020. Desialylated Atherogenic Low-Density Lipoprotein in Atherosclerosis.
- Orehov, A.N., Sobenin, I.A., 2018. Modified Lipoproteins as Biomarkers of Atherosclerosis. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 23.
- Palazzuoli, A., Ruocco, G., De Vivo, O., Nuti, R., McCullough, P.A., 2017. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology* 120, 1146–1150.
- Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V.A., Alfieri, V., Orehov, A.N., 2020. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 21, 1835.
- Pradono, J., Werdhasari, A., 2018. Faktor Determinan Penyakit Jantung Koroner pada Kelompok Umur 25-65 tahun di Kota Bogor, Data Kohor 2011-2012. *Buletin Penelitian Kesehatan* 46, 23–34.
- Pramanik, S., Mondal, K., Dey, A.K., Mandal, P.K., Das, S.K., Momin, T.W., Mitra, M., Mondal, M., Dutta, S.N., 2015. A study of angiographic severity in patients with coronary artery disease and hyperuricemia. *Asian J Med Sci* 7, 1–4.
- Ranjith, N., Myeni, N.N., Sartorius, B., Mayise, C., 2016. Association Between Hyperuricemia and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Metab Syndr Relat Disord* 15, 18–25.
- RISKESDAS, 2018. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta.

- Rubinow, K.B., Vaisar, T., Chao, J.H., Heinecke, J.W., Page, S.T., 2018. Sex steroids mediate discrete effects on HDL cholesterol efflux capacity and particle concentration in healthy men. *J Clin Lipidol* 12, 1072–1082.
- Rusliana, A., Atmajaya, H., Kurniati, A., Hikmat Ramdhan, D., 2018. Analysis of the Risk Factors Associated with Coronary Heart Disease for Cement Factory Workers. *KnE Life Sciences* 4, 476.
- Shahjehan, R.D., Bhutta, B.S.B., 2023. Coronary Artery Disease. [WWW Document]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Sherwood, L., 2013. Human physiology : from cells to systems, 8th ed. Eighth edition. Belmont, CA : Brooks/Cole, Cengage Learning.
- Siasos, G., Tsigkou, V., Kokkou, E., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Vlachopoulos, C., Verveniotis, A., Limperi, M., Genimata, V., Papavassiliou, A., Stefanadis, C., Tousoulis, D., 2014. Smoking and Atherosclerosis: Mechanisms of Disease and New Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem* 21, 3936–3948.
- Soltani, Z., Rasheed, K., Kapusta, D.R., Reisin, E., 2013. Potential Role of Uric Acid in Metabolic Syndrome, Hypertension, Kidney Injury, and Cardiovascular Diseases: Is It Time for Reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 15, 175–181.
- Soma, P., Pretorius, E., 2015. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 14, 96.
- Sun, Y., Yu, X., Zhi, Y., Geng, S., Li, H., Liu, T., Xu, K., Chen, L., Wu, C., Qi, G., 2014. A cross-sectional analysis of the relationship between uric acid and coronary atherosclerosis in patients with suspected coronary artery disease in China. *BMC Cardiovasc Disord* 14.
- Torres, J., Oliveira, C., Matos, D., Gomides, P., Oliveira, R., Aidar, F., Rodriguez Gazquez, M., Moreira, O., 2016. Prevalence of Coronary Heart Disease Risk Factors in College Students. *J Exerc Physiol Online*.
- Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarzooq, Z.I., Anderson, C.A.M., Arora, P., Avery, C.L., Baker-Smith, C.M., Beaton, A.Z., Boehme, A.K., Buxton, A.E., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M.S.V., Evenson, K.R., Eze-Nliam, C., Fugar, S., Generoso, G., Heard, D.G., Hiremath, S., Ho, J.E., Kalani, R., Kazi, D.S., Ko, D., Levine, D.A., Liu, J., Ma, J., Magnani, J.W., Michos, E.D., Mussolino, M.E., Navaneethan, S.D., Parikh, N.I., Poudel, R., Rezk-Hanna, M., Roth, G.A., Shah, N.S., St-Onge, M.-P., Thacker, E.L., Virani, S.S., Voeks, J.H., Wang, N.-Y., Wong, N.D., Wong, S.S., Yaffe,

- K., Martin, S.S., 2023. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 147.
- Wang, K.-Y., Zheng, Y.-Y., Wu, T.-T., Ma, Y.-T., Xie, X., 2022. Predictive Value of Gensini Score in the Long-Term Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease Who Underwent PCI. *Front Cardiovasc Med* 8.
- Wang, Z., Wang, D., Wang, Y., 2017. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2017, 1–11.
- WHO, 2021. Cardiovascular diseases (CVDs) [WWW Document]. URL [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed 10.4.23).
- Yang, Y., Tian, J., Zeng, C., Wei, J., Li, L.-J., Xie, X., Yang, T., Li, H., Lei, G.-H., 2017. Relationship between hyperuricemia and risk of coronary heart disease in a middle-aged and elderly Chinese population. *Journal of International Medical Research* 45, 254–260.
- Yen, F.-S., Hsu, C.-C., Li, H.-L., Wei, J.C.-C., Hwu, C.-M., 2020. Urate-Lowering Therapy May Prevent the Development of Coronary Artery Disease in Patients With Gout. *Front Med (Lausanne)* 7.
- Yu, W., Cheng, J.D., 2020. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*.
- Zhao, D., 2021. Epidemiological Features of Cardiovascular Disease in Asia. *JACC: Asia*.
- Zhu, Y., Hu, Y., Huang, T., Zhang, Y., Li, Z., Luo, C., Luo, Y., Yuan, H., Hisatome, I., Yamamoto, T., Cheng, J., 2014. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 447, 707–714.
- Zuo, T., Liu, X., Jiang, L., Mao, S., Yin, X., Guo, L., 2016. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 16.