

HUBUNGAN KADAR ASAM URAT DENGAN DERAJAT STENOSIS BERDASARKAN SIGNIFIKAN DAN NON SIGNIFIKAN

Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

¹Afa Al Azza*, ²Moh Saugi Abduh, ³Titiek Sumarawati

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

² Dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

³ Dosen Bagian Ilmu Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

*Corresponding Author:
afaalza@std.unissula.ac.id

Abstrak

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 ini adalah 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 $\geq 7\text{mg/dl}$ (pria) dan $\geq 6\text{mg/dl}$ (wanita). Derajat stenosis didapatkan dari pemeriksaan angiografi diklasifikasikan sebagai signifikan (penyempitan $\geq 50\%$) dan non signifikan (penyempitan $< 50\%$). Pada penelitian ini, dari kelompok Hiperurisemia terdapat 318 orang yang mengalami derajat stenosis signifikan (60,7%). Sedangkan dari kelompok Nonhiperurisemia terdapat 41 orang yang mengalami derajat stenosis signifikan (7,8%). 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 ini, 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

Abstract

One of the cardiovascular diseases that causes the most deaths in the world is coronary heart disease (CHD). One of the risk factors for cardiovascular disease is high uric acid levels or hyperuricemia. The purpose of this study was to determine the relationship between uric acid and the degree of stenosis based on significant and non-significant in CHD patients treated at Sultan Agung Islamic Hospital Semarang. This study is an analytic observational study with a cross sectional method conducted on 524 CHD patients during the period January 2019 - December 2023 at the Sultan Agung Islamic Hospital Semarang. Uric acid levels obtained from medical records were classified as hyperuricemia if uric acid levels were $\geq 7\text{mg/dl}$ (men) and $\geq 6\text{mg/dl}$ (women). The degree of stenosis obtained from angiographic examination was classified as significant ($\geq 50\%$ narrowing) and non-significant ($< 50\%$ narrowing). In this study, from the Hyperuricemia group there were 318 people who experienced a significant degree of stenosis (60.7%). While from the Non-hyperuricemia group there were 41 people who experienced a significant degree of stenosis (7.8%). Uric acid levels in the chi square correlation test obtained a value of $p = 0.036$ ($p < 0.05$). The results of multivariate analysis which is most dominantly associated with the degree of stenosis in CHD patients is a history of DM with a p value = 0.000 ($p < 0.05$). In conclusion, there is a significant relationship between uric acid levels and the degree of stenosis based on significant and non-significant in coronary heart disease (CHD) patients and a history of DM is the most dominant risk factor associated.

Keywords: *Uric Acid, CHD, Degree of stenosis, Significant and Non-significant*

PENDAHULUAN

Kondisi dimana arteri koronaria tidak dapat memberikan suplai darah yang relatif adekuat sesuai dengan kebutuhan miokardium akan menyebabkan PJK. Suplai darah yang tidak adekuat tersebut merupakan perpaduan dari sumbatan pada arteri koronaria karena aterosklerosis yang telah berlangsung lama, adanya trombosis dan atau adanya vasospasme pada arteri koronaria itu sendiri. (Kumar *et al.*, 2018). Asam urat ada dalam tubuh terutama sebagai urat, yang merupakan garam dari asam urat. Saat konsentrasi urat meningkat dalam darah, pembentukan kristal asam urat akan meningkat (Maiuolo *et al.*, 2016).

Kadar asam urat yang tinggi dapat merusak sel otot polos dan endotel pembuluh darah serta adiposit. Dampak merugikan asam urat meliputi efek penghambatan pada produksi nitrat oksida (NO), menginduksi metabolisme oksidatif, menginduksi agregasi trombosit dan aktivasi agen proinflamasi. Lebih jauh lagi, kadar asam urat yang tinggi dapat menstimulasi proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah dengan cara mengaktifasi *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), sitokin inflamasi (*Lipopolysaccharide* [LPS]), kemokin (*monocyte chemoattractant protein-1* [MCP-1]) dan enzim-enzim inflamatorik seperti COX-2) (Soltani *et al.*, 2013). Serangkaian peristiwa tersebut akan memicu terbentuknya plak aterosklerosis pada dinding arteri koronaria dan terjadinya vasokonstriksi yang disebabkan oleh penurunan kadar NO pada endotel yang kemudian akan berkembang sebagai Penyakit Jantung Koroner (Leonard S; Lilly, 2016).

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional*. Subjek penelitian diambil dari data rekam medis pasien hiperurisemia dan non hiperurisemia Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2019 sampai dengan Desember 2023 dengan cara *total sampling*. Dari 778 populasi terjangkau yang didapatkan, data dipilah lagi dengan kriteria inklusi kelengkapan data rekam medis meliputi nama, umur, jenis kelamin, kadar asam urat dan hasil pemeriksaan angiografi. Kemudian data diseleksi kembali dengan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan riwayat CKD. Setelah dipilah menggunakan kriteria inklusi dan eksklusinya, sampel penelitian yang dapat digunakan menjadi 425 pasien. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan nomor 21/KEPK-RSISA/II/2024,

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 524 sampel dengan profil keseluruhan sampel ditampilkan pada tabel 1. Deskripsi sampel penelitian menyajikan profil dari sampel dengan berbagai macam kondisi seperti hiperurisemia, penyakit jantung koroner dan penyakit lain.

Tabel 1 Profil subjek penelitian (n=524)

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

Berdasarkan dari 524 sampel, menunjukkan bahwasanya sebagian besar pasien dengan Hiperurisemia sebanyak 453 (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%).

Hubungan antara Kadar Asam Urat dengan Derajat Stenosis

Tabel 2 Pengaruh Jenis Kelamin terhadap kejadian PJK di RSI Sultan Agung Semarang periode 2019-2023

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

Berdasarkan tabel 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% ($0.036 < 0.05$) artinya terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan derajat stenosis..

Analisis Bivariat Logistik

Tabel 3 Hasil Analisis Bivariat Regresi Logistik

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	s Peremp	89 (17%)	90 (17.2%)	0.00	0.27	0.186	0.405	Lolo
	uan			0	5			s
Hipertensi	Laki-laki	270 (51.5%)	75 (14.3%)					
	Hiperte	161 (30.7%)	81 (15.5%)	0.36	1.18	0.820	1.716	Tida
Riwayat DM	nsi			6	6			k Lolo
	Non Hiperte	198 (37.8%)	84 (16%)					s
Merokok	nsi							
	Ya	120 (22.9%)	32 (6.1%)	0.00	2.08	1.339	3.253	Lolo
Kadar LDL	Tidak	239 (45.6%)	133 (25.4%)					
	Ya	192 (36.6%)	43 (8.2%)	0.00	3.26	2.176	4.889	Lolo
	Tidak	167 (31.9%)	122 (23.3%)					
	Dislipid	328 (62.6%)	144 (27.5%)	0.14	1.54	0.857	2.777	Lolo
	emia			8	3			s
	Normal	31 (5.9%)	21 (4%)					

Berdasarkan tabel 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.

Hasil analisa multivariat menggunakan Uji Regresi Logistik

Tabel 4 menyajikan hasil 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 $p < 0,000$ dengan nilai $OR=2,799$ yang artinya pasien dengan riwayat DM 2,799 kali berisiko mengalami PJK.

Tabel 4 Hasil Uji Regresi Logistik antara Usia, jenis kelamin, obesitas, riwayat dm, merokok, dan kadar LDL di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

	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
	<i>Constant</i>	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
	<i>Constant</i>	0.019	0.081		
Step 3 ^a	Jenis Kelamin	0.000	0.368	0.217	0.623
	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
	<i>Constant</i>	0.053	0.139		

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 hubungan 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 anantara 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).

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 penelitian dimungkinkan karena pasien telah menggunakan obat-obatan anti hipertensi atau 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).

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara kadar asam urat yang tinggi (hiperurisemia) dengan derajat stenosis berdasarkan signifikan dan non signifikan ($p < 0,05$) dengan kekuatan hubungan yang sangat rendah ($r = 0,091$) di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Hiperurisemia tidak dapat menjadi faktor tunggal yang berhubungan dengan kejadian penyakit jantung koroner. 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. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut apakah hiperurisemia dapat menjadi faktor risiko tunggal terhadap derajat stenosis dengan menambahkan genetik dan aktivitas fisik sebagai kriteria eksklusi.

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 Cardiovascular Disorders*, 17(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0620-4>
- 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., ... 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. *European Heart Journal*, 41(24), 2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
- Brown, J. C., Gerhardt, T. E., & Kwon, E. (2023). *Risk Factors for Coronary Artery Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>
- 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>
- Ghani, L., Susilawati, M. D., & Novriani, H. (2016). Faktor Risiko Dominan Penyakit Jantung Koroner Di Indonesia. *Indonesian Bulletin of Health Research*, 44(3), 153–164.
- Henning, R. J. (2021). Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 11(4), 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. *Biology of Sex Differences*, 8(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>
- Klein, L. W. (2022). Pathophysiologic Mechanisms of Tobacco Smoke Producing Atherosclerosis. *Current Cardiology Reviews*, 18(6). <https://doi.org/10.2174/1573403X18666220411113112>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). *Robbins Basic Pathology 10th Edition* (10th ed.).
- La Sala, L., Prattichizzo, F., & Ceriello, A. (2019). The link between diabetes and atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(2_suppl), 15–24. <https://doi.org/10.1177/2047487319878373>
- Leonard S; Lilly. (2016). *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty* (6th ed.). Wolters Kluwer.
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>

- Lovren, F., Teoh, H., & Verma, S. (2015). Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.031>
- Ly, S., Liu, W., Zhou, Y., Liu, Y., Shi, D., Zhao, Y., Liu, X., Alhelal, J. W., & Ravuru, K. 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>
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, 213, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- Marleni, L., & Alhabib, A. (2017). Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner di RSI SITI Khadijah Palembang. *Jurnal Kesehatan*, 8(3), 478. <https://doi.org/10.26630/jk.v8i3.663>
- 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., ... 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. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 15(5), 586–594. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet132>
- Orekhov, A. N. (2020). *Desialylated Atherogenic Low-Density Lipoprotein in Atherosclerosis*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:229764544>
- Orekhov, A. N., & Sobenin, I. A. (2018). Modified Lipoproteins as Biomarkers of Atherosclerosis. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, 23(8).
- Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- 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(1), 23–34.
- 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. *Journal of Clinical Lipidology*, 12(4), 1072–1082. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.013>

-
- Ruslana, 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(4), 476. <https://doi.org/10.18502/cls.v4i4.2309>
- Siasos, G., Tsigkou, V., Kokkou, E., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Vlachopoulos, C., Verveniatis, A., Limperi, M., Genimata, V., Papavassiliou, A., Stefanadis, C., & Tousoulis, D. (2014). Smoking and Atherosclerosis: Mechanisms of Disease and New Therapeutic Approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 21(34), 3936–3948. <https://doi.org/10.2174/092986732134141015161539>
- 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? *Current Hypertension Reports*, 15(3), 175–181. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0344-5>
- Soma, P., & Pretorius, E. (2015). Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 14(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0261-9>
- Wang, Z., Wang, D., & Wang, Y. (2017). Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, 2017, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/3102737>
- 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(1), 254–260. <https://doi.org/10.1177/0300060516673923>