

Tinjauan Pustaka

Pengaruh Peningkatan Kadar Asam Urat Dengan Derajat Keparahan Stenosis Arteri Koroner Pada Penderita Sindrom Koroner Kronik
Correlation Between Increased Uric Acid Levels and the Severity of Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Coronary Syndrome

Defyna Dwi Lestari¹, Budi Satrijo²

¹ Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia

² Divisi Intervensi, Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 6 Februari 2025; direvisi 16 Februari 2025; publikasi 25 Februari 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Defyna Dwi Lestari. Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia
Email: defynadwil@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit jantung yang paling umum penyebab kematian di dunia hingga saat ini meskipun kemajuan dalam pengobatan. Asam urat (AU) telah dikaitkan dengan perkembangan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan Sindrom Koroner Kronis (SKK). Peningkatan asam urat dapat memicu stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel, yang berkontribusi terhadap aterosklerosis dan penyempitan arteri koroner. Beberapa hipotesa mengungkapkan bahwa peningkatan AU memberikan efek negatif pada derajat keparahan stenosis arteri koroner dan/atau meningkatkan *major adverse cardiovascular event* (MACE).

Kata Kunci: Asam urat; Derajat Keparahan Stenosis Arteri Koroner; sindrom koroner kronis.

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) remains the most common cause of mortality worldwide despite advances in treatment. Uric acid (UA) has been associated with the progression of cardiovascular events in patients with Chronic Coronary Syndrome (CCS). Elevated uric acid levels can trigger oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction, contributing to atherosclerosis and coronary artery narrowing. Several hypotheses suggest that increased UA levels exert a negative impact on the severity of coronary artery stenosis and/or increase the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE).

Keywords: Urid acid ;Severity of coronary artery stenosis; chronic coronary syndrome.

PENDAHULUAN

Coronary Artery Disease (CAD) atau yang dikenal dengan penyakit jantung koroner (PJK) yang merupakan penyakit paling umum dan merupakan penyebab utama kematian di dunia hingga saat ini. Diperkirakan ada lebih dari 350.000 kematian setiap tahunnya.¹ Berdasarkan data dari RISKESDAS, kejadian PJK diperkirakan mencapai sekitar 154 juta kasus. Angka ini mencakup sekitar sepertiga dari total beban PJK secara global

dan berkontribusi sebesar 2% terhadap keseluruhan data yang dikumpulkan². Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi penyakit kardiovaskular mengalami perubahan pada periode 2013–2018. Hipertensi meningkat dari 25,8% menjadi 34,1%, sementara stroke menurun dari 12,1 per mil menjadi 10,9 per mil. Prevalensi penyakit jantung koroner tetap sebesar 1,5%, sedangkan gagal ginjal kronis meningkat dari 0,2% menjadi 0,38%³. PJK merupakan



penyebab utama seluruh kematian, yaitu sebesar 26,4%, empat kali lebih tinggi dibandingkan angka kematian akibat kanker (6%). Penyakit jantung koroner (PJK) ditandai dengan berkurangnya aliran darah ke otot jantung akibat akumulasi plak atau aterosklerosis pada arteri koroner. Risiko PJK dipengaruhi oleh faktor-faktor yang dapat dimodifikasi, seperti merokok, hipertensi, diabetes, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, dislipidemia, dan tekanan psikologis. Selain itu, terdapat faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti jenis kelamin, usia, etnisitas, dan riwayat keluarga dengan penyakit jantung⁴.

Menurut *European Society of Cardiology* (ESC) 2019, istilah *chronic coronary syndromes* (CCS) diperkenalkan untuk menggambarkan presentasi klinis PJK pada periode stabil, sebelum atau setelah terjadinya *acute coronary syndrome* (ACS). CCS mencakup berbagai sindrom akibat perubahan struktural atau fungsional pada arteri koroner dan mikrosirkulasi, yang menyebabkan ketidakseimbangan sementara antara kebutuhan dan suplai darah miokard, mengakibatkan hipoperfusi atau iskemia⁵. Diagnosis dan penilaian SKK meliputi evaluasi klinis, identifikasi faktor risiko untuk aterosklerosis dan pemeriksaan penunjang meliputi stress testing modalities dan *coronary imaging*⁶.

Hiperurisemia dapat meningkatkan risiko kardiovaskular dengan memicu disfungsi endotel, stres oksidatif, dan peradangan⁷. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar asam urat serum terkait dengan faktor risiko kardiovaskular, seperti usia, jenis kelamin pria, hipertensi, dislipidemia, obesitas, resistensi insulin, dan diabetes melitus. Hubungan peningkatan kadar asam urat dengan penyakit kardiovaskular sering dianggap sebagai "epifenomen" dan bukan kausal. Namun, bukti terbaru menunjukkan hubungan antara kerusakan endotel, penyakit arteri koroner, dan kadar asam urat. Peningkatan kadar asam urat

dikaitkan dengan risiko kardiometabolik dan berperan dalam pembentukan plak aterosklerotik. Peran asam urat sebagai *damage-associated molecular patterns* (DAMP) yang akan berikatan dengan *pattern recognition receptors* (PRR), selanjutnya menginduksi patofisiologi keparahan plak aterosklerotik⁸. Beberapa penelitian menyatakan kadar asam urat memiliki korelasi positif dengan skor Gensini dan skor SYNTAX pada pasien PJK dibandingkan dengan kontrol.⁹

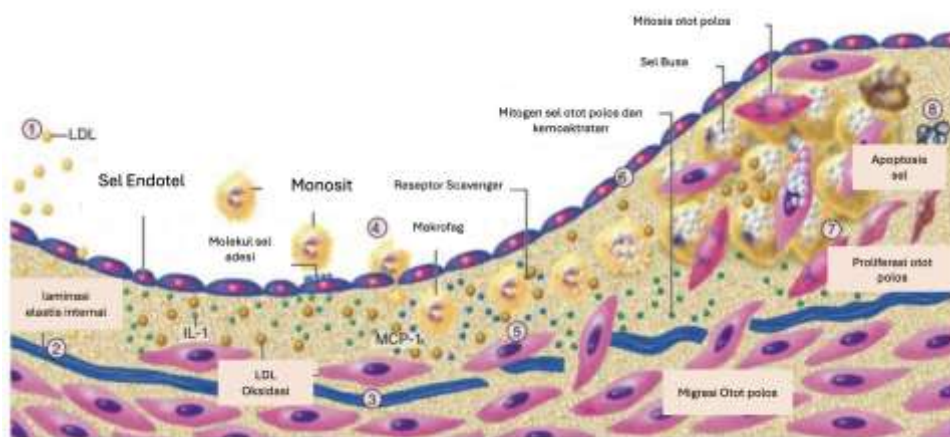
Definisi dan Patofisiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit kronik dinding pembuluh darah yang membentuk penebalan akibat beberapa *fatty material* seperti kolesterol. Aterogenesis merujuk pada perkembangan ateromatous plak pada dinding dalam arteri. Keterlibatan seluler aterosklerosis meliputi *smooth muscle cells* (SMC), *endothelial cells*, makrofag, limfosit T dan B, sel darah merah, trombosit, neutrofil dan basofil. Komponen non seluler meliputi lipid, proteoglikans, kolagen, *elastic fibers*, kalsium, fibrin dan faktor VIII. Berbagai komponen ini membantu pembentukan berbagai lesi yang diketahui sebagai bagian dari proses aterosklerosis¹⁰. Kerusakan pada endotel akan memicu proses inflamasi yang selanjutnya mengaktifkan respon fibroproliferatif pada dinding pembuluh darah. Disfungsi endotel dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko antara lain kadar lipid teroksidasi yang tinggi, hipertensi, diabetes mellitus, merokok dan beberapa faktor lainnya¹¹.

Sel endotel pada tunika intima memiliki peran penting dalam proses vasodilatasi, sifat antitrombotik, serta fungsi anti-inflamasi. Endotel mampu mensintesis berbagai faktor vasodilator, termasuk nitric oxide (NO), prostasiklin, dan *Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor* (EDHF). Proses aterosklerosis diawali dengan terjadinya cedera yang mengakibatkan

disfungsi endotel. Salah satu faktor utama yang menyebabkan kerusakan endotel adalah stres oksidatif. Selain itu, stres oksidatif berperan dalam mengubah kolesterol LDL menjadi bentuk LDL teroksidasi. Disfungsi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas terhadap lipoprotein sirkulasi, termasuk LDL, sehingga partikel LDL dapat menembus lapisan subendotel melalui endotel yang mengalami gangguan fungsi. Akumulasi LDL teroksidasi bersama stres oksidatif akan memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi. Sitokin ini berperan dalam meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), serta P-Selectin. Selain itu, molekul kemoatraktan seperti *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), *Interferon- γ -Inducible Protein* (IP-10), *Interferon- γ -Inducible T-cell α chemoattractant* (I-TAC), dan *Mono-kine Induced by Gamma Interferon* (MIG) juga mengalami peningkatan ekspresi, yang berkontribusi terhadap perkembangan proses inflamasi dalam aterosclerosis. Selain itu, LDL yang masuk ke dalam sub-endotel juga akan

memicu peningkatan permeabilitas dari endotel. Kombinasi kedua hal tersebut akan menyebabkan adhesi dan migrasi leukosit, monosit dan sel-T menuju sub-endotel. Monosit yang masuk ke dalam tunika intima bersifat fagosit terhadap LDL teroksidasi dan kemudian berubah menjadi sel busa (*foam cell*) atau *lipid-laden macrophag* dengan bantuan reseptor *scavenger*. *Macrophage foam cell* (MFC) ini kemudian akan bereplikasi dengan rangsangan *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF). Selain itu, MFC juga merangsang pengeluaran sitokin, molekul efektor *anion superoxide* dan *matrix metalloproteinase* yang menyebabkan progresifitas proses aterosclerosis. Melalui imunitas *innate* dan adaptif, MFC dapat memicu migrasi sel otot polos pada tunika media menuju tunika intima. Hal ini didukung oleh proses degradasi matriks ekstraseluler oleh *matrix metalloproteinase*. Plak aterosclerosis ini dapat berkembang dan mengalami kalsifikasi melalui deposisi kalsium yang diperantarai oleh *Bone Morphogenetic Protein* dan residu *gamma carboxylated glutamic acid* (Gambar 1).¹²



Gambar 1. Skema Patologi Evolusi Plak Aterosklerosis ¹². LDL: *Low Density Lipoprotein*; IL-1: *Interleukin-1*; MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1*.

Definisi Sindrom Koroner Kronik

Menurut *European Society of Cardiology* (ESC) 2019 memperkenalkan istilah *chronic coronary syndromes* (CCS) untuk menggambarkan presentasi klinis PJK

selama periode stabil, terutama pada fase sebelum atau setelah *acute coronary syndrome* (ACS) Penyakit jantung koroner merepresentasikan proses patofisiologis yang ditandai pembentukan plak

aterosklerotik di arteri epikardial dengan gambaran obstruktif atau non-obstruktif. SKK merupakan manifestasi klinis akibat perubahan struktural dan fungsional pada arteri koroner dan mikrosirkulasi yang bersifat kronis. Perubahan tersebut dapat menyebabkan ketidakseimbangan sementara dan reversibel antara kebutuhan dan suplai darah miokard yang mengakibatkan hipoperfusi (iskemia). Kondisi ini biasanya dipicu oleh aktivitas fisik atau stres emosional, yang dapat bermanifestasi sebagai angina, ketidaknyamanan dada, atau dispnea, bahkan kadang tanpa gejala. Meskipun penyakit koroner kronis cenderung stabil dalam jangka waktu lama, kondisi ini sering bersifat progresif dan dapat mengalami destabilisasi yang tiba-tiba menjadi sindrom koroner akut (ACS) ⁵.

Faktor Risiko Sindrom Koroner Kronik

Faktor risiko yang memberikan kontribusi dalam patogenesis aterosklerosis yaitu diabetes mellitus, hipertensi dan hiperkolesterolemi. Penyakit pembuluh darah ini terjadi karena adanya gangguan keseimbangan internal antara aktivitas vasodilator dan vasokonstriktor dan meningkatnya produksi *reactive oxygen species* (ROS). ROS secara alami terdapat pada dinding pembuluh darah dan bekerja sebagai molekul signal intrasel yang mempengaruhi pertumbuhan sel. Namun ketika produksi ROS melebihi pertahanan antioksidan, maka efek patologi ROS akan terlihat, dimana dapat menyebabkan penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO). Penurunan bioavailabilitas NO terkait dengan peningkatan kadar vasokonstriksi *endhotelin-1* (ET-1) peptida. Pada kondisi hipertensi, menghasilkan *angiotensin II* yang dapat menyebabkan inflamasi endotel intima dan SMC arteri memproduksi radikal bebas seperti *superoxide anion* dan *hydroxy radicals* yang dapat menurunkan sintesis *nitrogen oxide* dan meningkatkan adhesi lekosit. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan

sindrom klinis yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat defisiensi insulin relatif, di mana terdapat gangguan sekresi insulin dan resistensi terhadap aksi insulin, disertai dengan komplikasi kardiovaskular aterosklerosis makrovaskular seperti disfungsi endotel arteri, proliferasi SMC, proses trombogenesis dan seluler proaterogenik. Pada kondisi diabetes terjadi resistensi insulin dimana kondisi ini dapat menimbulkan hipertrigliseridemia dan dislipidemia yang ditandai dengan rendahnya kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan tingginya kadar *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL). Pada pasien dengan diabetes juga didapatkan *glyco-oxidation*, produksi radikal bebas dan penurunan sistem pertahanan anti-oksidan sehingga pada akhirnya terjadi peningkatan oksidasi lipoprotein dan meningkatkan proses aterosklerosis. Hiperkolesterolemi dapat disebabkan oleh defek pada gen yang mengkode reseptor *LDL* (*familial hypercholesterolemia*), abnormal pada mekanisme regulasi reseptor *LDL* dan diet kaya lemak. *LDL* yang teroksidasi dapat menghambat fungsi vasodilator dari sel endotel, menstimulasi produksi sitokin dan menstimulasi produksi *growth factor* pada dinding pembuluh darah. Akumulasi dari lipid dan strain hemodinamik membuat keadaan yang menguntungkan untuk inisiasi terjadinya proses aterosklerosis ¹¹.

Manifestasi Klinis Sindrom Koroner Kronik

Dalam praktik klinis, pasien dengan SKK dapat dikategorikan ke dalam kelompok berikut: 1. Pasien dengan dugaan PJK dan gejala angina stabil dan/atau dyspnea yang dapat dipicu oleh stres disertai PJK obstruktif epikardial. 2. Pasien dengan gagal jantung baru atau disfungsi ventrikel kiri dan dugaan PJK. 3. Pasien dengan atau tanpa gejala dengan kondisi stabil setelah ACS, IKP

atau BPAK, 4. Pasien dengan angina atau iskemia yang disebabkan oleh kelainan vasomotor epikardial atau perubahan fungsional/struktural mikrovaskular tanpa adanya PJK obstruktif epikardial, yang dikenal sebagai Angina with *Non-Obstructive Coronary Arteries* (ANOCA) atau *Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries* (INOCA). 5. Subjek tanpa gejala dimana PJK terdeteksi pada pemeriksaan sebagai temuan insidental dari pemeriksaan lain. Gejala SKK tidak selalu spesifik untuk mekanisme yang menyebabkan iskemia miokard. Gejala angina mikrovaskular disfungsi/ *microvascular angina* (MVA) dapat tumpang tindih dengan angina akibat

vasospasme atau bahkan angina pada arteri yang besar yang obstruktif. SKK tidak selalu bermanifestasi sebagai angina pectoris klasik. Manifestasi klinis bervariasi berdasarkan karakteristik demografis pasien, terutama usia dan gender.. Pada wanita dengan usia lebih tua dan memiliki faktor risiko kardiovaskular dan komorbiditas, lebih mungkin memiliki gejala non-anginal, seperti dispnea dan kelelahan^{5,13}.

Evaluasi derajat keparahan angina saat ini mengacu pada sistem klasifikasi *The Canadian Cardiovascular Society* (CCS), yang mengkategorikan manifestasi SKK dalam empat tingkatan dari kelas I hingga IV. (Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi Derajat Angina Menurut *The Canadian Cardiovascular Society*⁵.

Kelas 1	Aktifitas fisik sehari-hari seperti berjalan dan menaiki tangga tidak menyebabkan angina. Aktivitas fisik berat atau dengan durasi yang lama menimbulkan angina.
Kelas 2	Limitasi ringan dari aktivitas fisik sehari-hari. Angina muncul saat aktivitas intensitas sedang seperti berjalan cepat, naik tangga pasca makan, paparan suhu dingin, kondisi stres, atau segera setelah bangun tidur, berjalan lebih dari dua blok pada permukaan datar dan menaiki satu lantai tangga dengan kecepatan normal dalam kondisi biasa.
Kelas 3	Limitasi berat dari aktivitas fisik sehari-hari. Angina ketika berjalan satu sampai dua blok (antara 100-200 m) pada jalan datar atau ketika menaiki tangga satu tingkat pada kecepatan normal.
Kelas 4	Aktivitas fisik apapun menimbulkan chest discomfort atau nyeri dada. Angina pada waktu istirahat.

Asam Urat

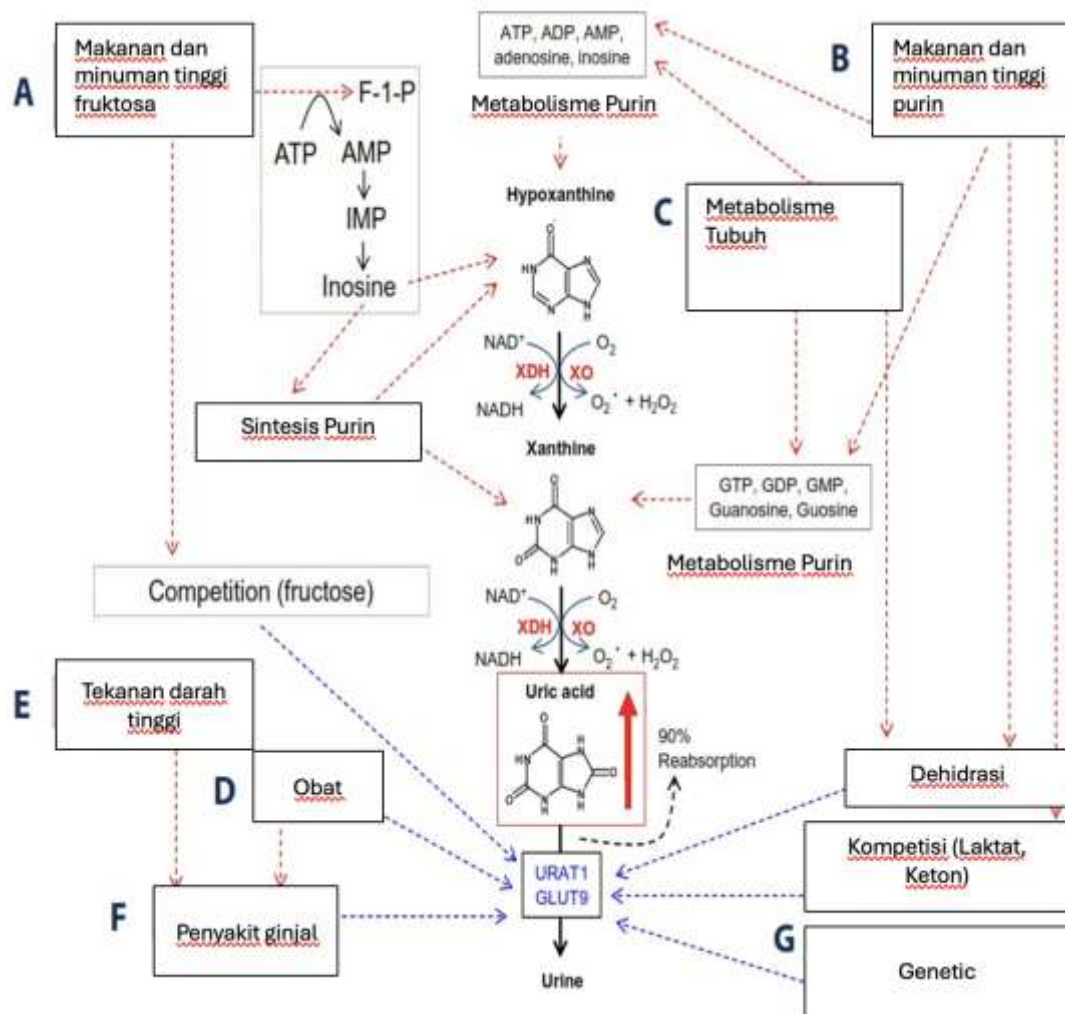
Asam urat (*2,6,8-trioxypurine*) adalah turunan purin heterosiklik dengan berat molekul 158 Da, yang merupakan produk dari pemecahan metabolisme nukleotida purin (adenin dan guanin)¹⁴. Sekitar 70% asam urat diekskresi melalui urin dan 30% nya melalui saluran pencernaan. Proses reabsorpsi asam urat di ginjal mencapai 90% melalui transporter URAT1 dan GLUT9. Nilai normal asam urat plasma bervariasi berdasarkan gender dan status menopause: 2,6-5,7 mg/dL pada wanita premenopause dan 3,5-7,0 mg/dL pada pria serta wanita pascamenopause.

Konsentrasi urat serum berfluktuasi sepanjang hari, dan dapat berubah sewaktu-waktu. Hal ini lebih dipengaruhi oleh variasi ritme sirkadian^{14,15}. Peningkatan kadar asam urat serum atau hiperurisemia ditetapkan bila melebihi 7 mg/dl pada laki-laki dan 6 mg/dl pada perempuan¹⁶.

Hiperuresemia disebabkan oleh beberapa faktor utama: (1) Konsumsi makanan dan minuman tinggi fruktosa dan purin yang meningkatkan produksi asam urat, dengan fruktosa berkompetisi dengan asam urat dalam sekresi ginjal, (2) Alkohol dapat meningkatkan asam laktat dan keton, menyebabkan dehidrasi serta mengurangi

pembuangan asam urat, (3) Perubahan metabolisme tubuh seperti kelaparan atau kemoterapi yang dapat meningkatkan degradasi purin dan produksi asam urat, (4) Obat-obatan anti-urikosurik dan diuretik yang mengurangi ekskresi asam urat atau menyebabkan disfungsi ginjal, (5)

Hipertensi yang dapat mengganggu fungsi ginjal dan menurunkan ekskresi asam urat, (6) Penyakit ginjal yang memengaruhi sekresi asam urat, serta (7) Faktor genetik, khususnya polimorfisme gen SLC2A9 yang berperan dalam transpor asam urat di ginjal (Gambar 2)¹⁴.



Gambar 2. Penyebab Utama Hiperuresemia¹⁴.

AMP: Adenosin Monofostat; ADP: Adenosina difosfat; ATP: Adenosina trifosfat; Basics of uric acid metabolism. NPT = Na⁺/phosphate transporter; UA = uric acid; URAT = urate transporter; NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate; Glut9 = glucose transporter 9

Metabolisme Asam Urat

Proses pembentukan asam urat terjadi di beberapa organ utama meliputi hati, usus, otot, ginjal, dan endotel vaskular melalui jalur katabolisme purin, baik dari sumber endogen maupun eksogen. Proses ini dimulai dengan aktivitas enzim nukleotidase yang memisahkan gugus fosfat dari AMP dan GMP, menghasilkan adenosin dan guanisin yang selanjutnya mengalami degradasi menjadi hipoksantin dan xantin. Melalui aktivitas enzim xanthine dehydrogenase/oxidase, hipoksantin dikonversi menjadi xantin yang kemudian bertransformasi menjadi asam urat sebagai produk akhir metabolisme purin pada manusia²¹.

Asam Urat dan Mekanisme Molekuler Stres Oksidatif

Dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi banyak kemajuan dalam memahami hubungan antara asam urat (AU) dan stres oksidatif, termasuk mekanisme molekuler yang terlibat. Konsentrasi fisiologis AU terbukti dapat menurunkan kandungan malondialdehid dan protein karbonil yang diinduksi oleh stres oksidatif, meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD), dan menghambat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) pada kardiomyosit embrio. Mekanisme yang mendasari efek ini melibatkan aktivasi jalur sinyal *NF-E2-related factor 2* (Nrf2). Salah satu penyakit yang banyak dikaitkan dengan kadar AU yang tinggi adalah aterosklerosis, yang merupakan penyakit kardiovaskular kronis yang melibatkan imun-inflamasi. Banyak bukti menunjukkan bahwa peningkatan kadar AU secara signifikan berhubungan dengan kejadian dan perkembangan aterosklerosis. Konsentrasi AU intraseluler yang tinggi dapat meningkatkan ekspresi penanda inflamasi, seperti nuclear factor κ B (NF- κ B), faktor pertumbuhan, zat vasokonstriktor (*Angiotensin II*, *tromboksan*, dan *endotelin-1*), serta kemokin melalui aktivasi jalur *mitogen-activated protein kinases*

(MAPK). Selain itu, hiperurisemia juga memengaruhi polaritas makrofag M1/M2, yang dapat dikembalikan ke kondisi normal melalui terapi penurunan AU (*uric acid-lowering therapy*, ULT). Dalam perkembangan obesitas dan penyakit kardiorrenal, AU cenderung meningkatkan respon proinflamasi makrofag M1 dan menghambat respon antiinflamasi makrofag M2. Makrofag M1 diketahui mengeluarkan sitokin inflamasi, yang dapat menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi jantung. Sebaliknya, makrofag M2 menghasilkan interleukin-10 (IL-10), yang dapat menghambat hipertrofi kardiomyosit dan fibrosis miokard. Penelitian klinis juga menunjukkan bahwa pengobatan dengan allopurinol secara efektif menurunkan kadar AU serum, memperbaiki resistensi insulin, menurunkan kadar protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hs-CRP), mengurangi ketebalan intima-media arteri karotid, dan memperbaiki progresi aterosklerosis pada pasien dengan diabetes tipe 2 (T2D) dan hiperurisemia asimetomatik¹⁷.

Studi oleh Wang et al. menunjukkan bahwa UA dapat mengaktifkan inflammasome *nod-like receptor protein 3* (NLRP3) dan merusak mitokondria, yang menyebabkan kerusakan seluler pada sel H9c2. Penelitian lain menunjukkan bahwa AU mengaktifkan inflammasome NLRP3 dan merangsang pelepasan interleukin-1 β (IL-1 β) pada berbagai jenis sel, termasuk monosit, makrofag, sel otot polos vaskular, dan sel endotel. Mekanisme molekuler aktivasi inflammasome NLRP3 yang diinduksi AU melibatkan aktivasi NF- κ B dan pembentukan ROS mitokondria (mROS). Studi terbaru oleh Kimura et al. menunjukkan bahwa AU mempromosikan sekresi IL-1 β yang dimediasi oleh inflammasome NLRP3 melalui regulasi jalur *AMP-activated protein kinase* (AMPK), *mammalian target of rapamycin* (mTOR), mROS, dan *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α) pada sel mononuklear darah perifer manusia. Pada tikus yang

diberikan transfer gen urikase dan inhibitor XO, penurunan kadar AU meningkatkan aktivasi AMPK dan menghambat pembentukan plak aterosklerotik^{18,19}.

Mekanisme patofisiologis keterlibatan asam urat pada penyakit jantung koroner

Hiperurisemia belakangan ini muncul sebagai faktor risiko independen baru untuk PJK, selain faktor risiko tradisional seperti hiperlipidemia, merokok, dan obesitas. Beberapa studi klinis telah menunjukkan bahwa hiperurisemia memiliki hubungan yang kuat dengan risiko, perkembangan, dan prognosis buruk PJK, serta memverifikasi hubungan dengan faktor risiko PJK tradisional.²⁰

Hiperurisemia juga dikaitkan dengan komplikasi serius PJK seperti aritmia ventrikel pasca infark, fenomena tidak ada/lambat reflow, dan gagal jantung. Beberapa bukti yang muncul menunjukkan bahwa hiperurisemia merupakan prediktor independen untuk insiden mortalitas dan komplikasi PJK²¹.

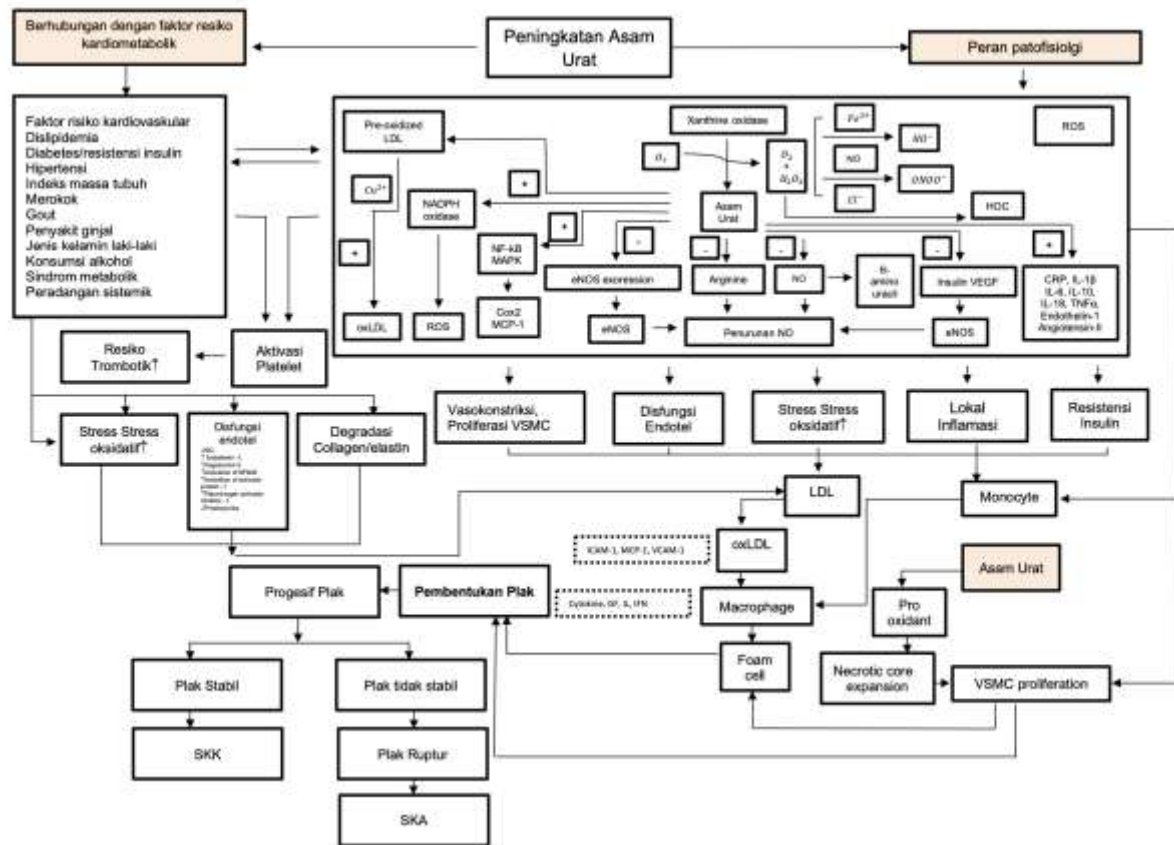
Hubungan antara kadar asam urat dengan PJK atau mortalitas telah banyak diteliti. Menurut Studi NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey I*) sebuah studi berbasis populasi yang melibatkan 5926 subjek berusia 25–74 tahun dengan masa tindak lanjut rata-rata 16,4 tahun, menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum berhubungan dengan mortalitas terkait PJK pada pria dan wanita. Setiap peningkatan kadar AU sebesar 59,48 $\mu\text{mol/L}$ meningkatkan risiko mortalitas kardiovaskular dan terkait PJK sebesar 9,0% dan 17,0% pada pria, serta 26,0% dan 30,0% pada wanita²¹. Menurut studi AMORIS (*Apolipoprotein Mortality Risk*) melibatkan 417.734 pria dan wanita di wilayah Stockholm selama masa tindak lanjut rata-rata 11,8 tahun (kisaran 7–17 tahun). Studi ini menguji hubungan antara kadar asam urat serum dan risiko infark miokard

nonfatal, stroke, atau gagal jantung kongestif. Hasilnya menunjukkan peningkatan risiko infark miokard akut, stroke, atau gagal jantung secara bertahap seiring waktu. Hubungan antara asam urat dan infark miokard akut atau stroke iskemik lebih kuat pada wanita dibandingkan pria²². Dan beberapa studi Pendukung lainnya menunjukkan hubungan positif dan independen antara AU dengan kejadian kardiovaskular, mortalitas, atau stroke^{23,24}.

Keterlibatan asam urat pada penyakit kardiovaskuler pada prinsipnya ada 3 kategori yaitu (1) asam urat berkorelasi erat (epifenomen) dengan hampir semua faktor risiko kardiovaskular, resistensi insulin, sindrom metabolik, obesitas, penyakit *non-alcoholic fatty liver* (NAFLD) dan penyakit ginjal kronik (PGK) (2) Kedua, asam urat adalah produk *xanthine oxidoreductase* (XOR), yang dikenal sebagai salah satu ROS paling penting dalam organisme, (3) Ketiga, asam urat memiliki aktivitas pro-oksidan, penurunan NO dan disfungsi endotel, peningkatan inflamasi dan potensiasi vasokonstriktor merupakan mekanisme keterlibatan asam urat dalam patofisiologi penyakit kardiovaskuler^{21,25}. Asam urat juga merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah melalui *renin-angiotensin system* (RAS). Selain itu, aktivasi sistem jaringan RAS mengarah ke aktivasi lebih lanjut dari sistem *xantin oksidase* dan NADPH. Fenomena ini dapat merusak fungsi arteri dan menyebabkan pengerasan arteri faktor risiko untuk hipertensi dan kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular. Hiperurisemia juga dikaitkan dengan peningkatan jumlah leukosit, neutrofil, CRP, IL-6, antagonis reseptor IL-6, IL-10, IL18 dan TNF α . Asam urat menstimulasi *antigen presenting cell* (APC) untuk menghasilkan IL-1 β , IL-6 dan TNF α dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) melalui jalur *nuclear factor kappa β* (NF κ B) dan *mitogen-activated protein-kinase* (MAPK), yang berperan dalam inisiasi lesi

aterosklerotik. Selain itu, asam urat mengaktifkan NLRP3 (NOD-, LRR- and *pyrin domain-containing protein 3*) inflammasome merupakan suatu kompleks protein

multimerik yang akan menginisiasi inflamasi dari kematian sel dan memicu pelepasan sitokin proinflamasi IL-1 β dan IL-18 (Gambar 3) ¹⁹.



Gambar 3. Mekanisme Peran Asam Urat dalam Penyakit Kardiovaskular ¹⁹. ABCG2 = ATP-binding cassette, subfamily 2; AMP = adenosine monophosphate; ATP = adenosine triphosphate; Dicarb = dicarboxylates; Glut9 = glucose transporter 9; GMP = guanosine monophosphate; GTP = guanosine triphosphate; MRP4 = multidrug resistance protein 4; NPT = Na⁺/phosphate transporter; OAT = organic anion transporter; UA = uric acid; URAT = urate transporter.

Kadar AU dapat digunakan sebagai biomarker dengan pembiayaan rendah yang dapat luas digunakan untuk mengevaluasi stratifikasi risiko klinis pasien dengan infak miokardium. Menurut tinjauan sistematis dari 29 studi kohort prospektif yang melibatkan 958.410 subjek, setiap peningkatan 1 mg/dl kadar AU berhubungan dengan tingkat kematian PJK sebesar 1.02 pada pria dan 2.44 pada wanita²⁶. Hasil ini konsisten dengan penelitian oleh Wang et al. yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar AU berkaitan erat dengan risiko mortalitas kardiovaskular dan semua

penyebab pada orang dengan PJK yang dicurigai atau telah terdiagnosis pasti dengan PJK. Setiap peningkatan 1 mg/dl kadar AU meningkatkan mortalitas kardiovaskular dan semua penyebab masing-masing sebesar 12% dan 20%²⁷.

Secara tomografi koherensi optik menunjukkan peningkatan signifikan dalam ruptur plak pada pasien dengan AU > 8.0 mg/dl²⁸. Baru-baru ini, Kimura et al. menunjukkan bahwa AU mempromosikan sekresi IL-1 β yang dimediasi oleh inflammasom NLRP3 melalui pengaturan jalur AMPK-mTOR mROS dan HIF-1 α dalam

sel mononuklear darah tepi manusia²⁹.

Skor kalsium arteri koroner dapat mencerminkan derajat keparahan aterosklerosis. Penelitian Jun et al. mengevaluasi korelasi antara skor kalsium arteri koroner dan AU pada 9.297 subjek menggunakan CT multidetektor. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar AU adalah prediktor independen untuk perkembangan kalsium arteri koroner moderat pada orang dewasa sehat secara umum, dalam penelitian tersebut juga menyatakan hiperurisemia telah terbukti menyebabkan perkembangan hipertensi, pradiabetes, diabetes dan bahkan kejadian kardiovaskular, dan dapat merangsang agregasi trombosit dan lisis trombosit³⁰.

Asam Urat Dengan Keparahen Stenosis Arteri Koroner

Hiperurisemia memiliki hubungan erat dengan mortalitas dan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan SKK. Sebagian besar penelitian menyatakan korelasi AU dengan PJK, baik dalam jumlah pembuluh

darah yang terlibat maupun skor spesifik seperti Gensini atau SYNTAX³¹. Beberapa laporan penelitian menunjukkan bahwa sistem skoring SYNTAX mampu memprediksi MACE pada pasien yang menjalani IKP. Meta-analisis Bundhun et al. mengungkapkan bahwa pasien dengan skor SYNTAX rendah memiliki kejadian MACE secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok dengan skor SYNTAX sedang atau tinggi³². Studi Safarian dkk menegaskan bahwa skor SYNTAX tinggi mengindikasikan kompleksitas stenosis arteri koroner dan prognosis buruk pada pasien yang menjalani IKP³³. Penelitian Han M, dkk mengevaluasi hubungan serum asam urat dengan kalsifikasi dan derajat keparahan stenosis pada arteri koroner 663 pasien menggunakan CT koroner, didapatkan hubungan peningkatan asam urat dengan kalsifikasi dan derajat keparahan stenosis pada arteri koroner³⁴.

Beberapa penelitian menunjukan keterlibatan kadar AU dengan derajat keparahan arteri koroner sesuai tabel 2.

Tabel 2. Penelitian tentang hubungan antara asam urat dan Sindrom Koroner Kronis.

Studi	Jenis Studi	Data Mendukung
Okura et al³⁵.	Studi kohort berbasis populasi	Peningkatan kadar asam urat merupakan prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular dan mortalitas keseluruhan pada pasien dengan SKK
Tian et al³⁶.	Studi kohort berbasis populasi	Kadar asam urat berhubungan dengan keberadaan dan tingkat keparahan PJK; asam urat mungkin berperan dalam progresi SKK
Duran et al³⁷.	Studi kohort berbasis populasi	Asam urat secara signifikan berhubungan dengan jumlah pembuluh darah yang terkena dan merupakan faktor risiko independen untuk penyakit multivessel.
Karabağ et al³⁸.	Studi kohort berbasis populasi	Asam urat berhubungan dengan skor Syntax yang tinggi dan mortalitas jangka panjang pada pasien dengan penyakit multi-vessel.

Keterangan: SKK: Sindrom Koroner Kronis, PJK: Penyakit jantung koroner

RINGKASAN

Stenosis arteri koroner merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap progresivitas Sindrom Koroner Kronik (SKK), suatu kondisi yang ditandai dengan penyempitan lumen arteri akibat proses aterosklerosis. Salah satu faktor yang diduga

berperan dalam memperberat stenosis adalah peningkatan kadar asam urat. Asam urat yang tinggi dapat memicu mekanisme inflamasi, stres oksidatif, serta disfungsi endotel, yang semuanya berkontribusi terhadap gangguan vaskular dan mempercepat progresi aterosklerosis. Proses ini

menyebabkan penebalan dan kekakuan dinding arteri, sehingga memperburuk derajat stenosis arteri koroner. Oleh karena itu, kadar asam urat yang tinggi dapat menjadi indikator potensial terhadap tingkat keparahan stenosis arteri koroner pada pasien SKK.

DAFTAR PUSTAKA

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
- Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.; 2018. <https://github.com/ihmeuw/>
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI.; 2018.
- Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16812-16823. doi:10.1002/jcp.28350
- Budaj A, Buechel RR, Alfonso Chiariello G, et al. Milan Milojevic 1 (Serbia). Torsten Doenst. 1. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
- Abdelrazek G, Yassin A, Elhashab K. Correlation between global longitudinal strain and SYNTAX score in coronary artery disease evaluation. *The Egyptian Heart Journal*. 2020;72(1):22. doi:10.1186/s43044-020-00064-2
- Liang L, Hou X, Baaney KR, et al. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019;42(11):1079-1086. doi:10.1002/clc.23266
- Larsen TR, Gerke O, Diederichsen ACP, et al. The association between uric acid levels and different clinical manifestations of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2018;29(3):194-203. doi:10.1097/MCA.0000000000000593
- Ekici B, Kütük U, Alhan A, Töre HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiologi Pol*. 2015;73(7):533-538. doi:10.5603/KP.a2015.0024
- Kakadiya J, Jagdish M, Kakadiya L. CAUSES, SYMPTOMS, PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS OF ATHEROSCLEROSIS-A REVIEW ADDRESS FOR CORRESPONDENCE. Vol 3.; 2009.
- Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6). doi:10.3390/ijms23063346
- Libby P, Professor of Medicine M, Bonow RO, et al. HEART DISEASE A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE.; 2022. <http://www.elsevier.com/permissions>.
- Bailey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part II: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3 SUPPL.):S21-S29. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.084
- Chen CJ, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: An overview. *Medical Science Monitor*. 2016;22:2501-2512. doi:10.12659/MSM.899852
- El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):487-493. doi:10.1016/j.jare.2017.03.003
- Ikramullah S, Hamid R, Fatima A, Chaudhry ZA, Tareen M, Ahmed F. Association between hyperuricemia and coronary artery disease severity among patients undergoing coronary angiography. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2023;7(S1):2368-2374. doi:10.53730/ijhs.v7nS1.14510
- Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.582680
- Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoymada M, Kono H. Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(3):570-582. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313224
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratterer S, Muscoli C, Molace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8-14. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.109
- Li K, Li K, Yao Q, et al. The potential relationship of coronary artery disease and hyperuricemia: A cardiometabolic risk factor. *Heliyon*. 2023;9(5). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e16097
- Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Atherosclerosis Mortality Risk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009;266(6):558-570. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x
- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric Acid Level as a Risk Factor for Cardiovascular and All-Cause Mortality in Middle-Aged Men A Prospective Cohort Study. <http://archinte.jamanetwork.com/>
- Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Döring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population the MONICA ORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1186-1192. doi:10.1161/ATVBAHA.107.160184
- Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*. 2018;484:150-163. doi:10.1016/j.cca.2018.05.046
- Li M, Hu X, Fan Y, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a

- systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6(1):19520. doi:10.1038/srep19520
27. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:193-199. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006
28. Kobayashi N, Asai K, Tsurumi M, et al. Impact of Accumulated Serum Uric Acid on Coronary Culprit Lesion Morphology Determined by Optical Coherence Tomography and Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology*. 2018;141(4):190-198. doi:10.1159/000496053
29. Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoymada M, Kono H. Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(3):570-582. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313224
30. Jun JE, Lee YB, Lee SE, et al. Elevated serum uric acid predicts the development of moderate coronary artery calcification independent of conventional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2018;272:233-239. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.014
31. Karabağ Y, Rencuzogullari I, Çağdaş M, et al. Association of serum uric acid levels with SYNTAX score II and long term mortality in the patients with stable angina pectoris who undergo percutaneous coronary interventions due to multivessel and/or unprotected left main disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(1):1-7. doi:10.1007/s10554-018-1446-6
32. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(28):e7410. doi:10.1097/MD.00000000000007410
33. Head SJ, Farooq V, Serruys PW. The SYNTAX score and its clinical implications. *Heart*. 2014;100:169-177. doi:10.1136/heartjnl-2012
34. Han M, Kim H, Kim HJ, et al. Serum uric acid is associated with coronary artery calcification in early chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1). doi:10.1186/s12882-021-02463-2
35. Tasić I, Kostić S, Stojanović NM, et al. Significance of asymptomatic hyperuricemia in patients after coronary events. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(4):312-317. doi:10.1080/00365513.2018.1467035
36. Tian TT, Li H, Chen SJ, et al. Serum Uric Acid as an Independent Risk Factor for the Presence and Severity of Early-Onset Coronary Artery Disease: A Case-Control Study. *Dis Markers*. 2018;2018:1236837. doi:10.1155/2018/1236837
37. Duran M, Kalay N, Akpek M, et al. High Levels of Serum Uric Acid Predict Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):448-452. doi:10.1177/0003319711426868
38. Karabağ Y, Rencuzogullari I, Çağdaş M, et al. Association of serum uric acid levels with SYNTAX score II and long term mortality in the patients with stable angina pectoris who undergo percutaneous coronary interventions due to multivessel and/or unprotected left main disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(1):1-7. doi:10.1007/s10554-018-1446-6