

ARTIKEL PENELITIAN

**HUBUNGAN HIPERURISEMIA DENGAN KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG KORONER**  
**(THE CORRELATION BETWEEN HYPERURISEMI WITH CORONARY HEART DISEASE)**

**Hesty Wahyuningsih<sup>1</sup>, Andina Putri Aulia<sup>2</sup>, Prima Rizky Nur Rasyid<sup>3</sup>, Ajat Sudrajat<sup>3</sup>, Riefky Ikhsan Pratama<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Bagian Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

<sup>3</sup>Program Studi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

Email Korespondensi : hesty@unissula.ac.id

**ABSTRAK**

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit dengan tingkat kematian tinggi. Beberapa kondisi yang menjadi faktor risiko PJK antara lain dislipidemia, diabetes melitus, merokok, dan obesitas. Hiperurisemia diduga mempunyai hubungan dengan kejadian PJK dalam beberapa tahun terakhir, namun masih terdapat kontroversi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara hiperurisemia dengan PJK di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian berjumlah 102 orang diambil dengan cara *consecutive sampling* dari pasien hiperurisemia dan nonhiperurisemia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode tahun 2016-2020. Data diambil dari catatan rekam medis dan dianalisis menggunakan koefisien kontingensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok hiperurisemia terdapat 39 orang yang menderita PJK (38,24%), sedangkan pada kelompok nonhiperurisemia terdapat 18 orang yang menderita PJK (17,65%). Hasil analisis *Contingency Coefficient* didapatkan nilai  $p < 0,05$ , dengan kekuatan hubungan sebesar 0,383. Kesimpulan yang didapatkan adalah terdapat korelasi antara hiperurisemia dengan PJK dengan kekuatan hubungan yang rendah.

**Kata kunci :** hipertensi, hiperurisemia, penyakit jantung koroner

**ABSTRACT**

Coronary heart disease is a disease with high mortality rate. The risk factors associated with coronary heart disease include dyslipidemia, diabetes mellitus, smoking, obesity and hypertension. Since it was reported that high uric acid levels were associated with the incidence of coronary heart disease, however it is still a matter of debate. This study aims to determine

*the correlation between hyperuricemia and coronary heart disease at Sultan Agung Islamic Hospital Semarang. This research is an analytic observational study using a cross sectional design. The study sample consisted of 102 people who were taken by consecutive sampling from hyperuricemia and non-hyperuricemia patients at the Sultan Agung Islamic Hospital in Semarang for the period 2016-2020. Data were taken from patient medical records and analyzed using the contingency coefficient. In this study, from the Hyperuricemia group there were 39 people suffering from coronary heart disease (38.24%). Meanwhile, from the non-hyperuricemia group, 18 people suffered from coronary heart disease (17.65%). The results of the contingency coefficient analysis of Approx. Sig. = 0.000 ( $p < 0.05$ ), with a strength of the relationship of 0.383. The conclusion of this study, there is a correlation between hyperuricemia and coronary heart disease with a low strength of the relationship.*

**Keywords:** coronary heart disease, hypertension, hyperuricemia

## PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular menjadi penyakit nomor satu di dunia yang paling banyak menyebabkan kematian, terutama penyakit jantung koroner (PJK).<sup>1</sup> Faktor risiko PJK antara lain dislipidemia, diabetes melitus, merokok, obesitas, dan hipertensi. Belakangan ini hiperurisemia diduga mempunyai hubungan dengan PJK<sup>2</sup>, namun penelitian yang menjelaskan secara detail dari awal hingga akhir bagaimana asam urat berperan dalam terjadinya PJK masih diperdebatkan dan belum sepenuhnya diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara hiperurisemia dengan PJK di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Jumlah kasus PJK terbanyak di Jawa Tengah terdapat di Kota Semarang, yaitu mencapai 20.336 kasus yang tercatat pada data Kemenkes tahun 2014.<sup>3</sup> Penelitian terhadap 17 faktor risiko yang diduga berperan dalam peningkatan angka kematian pasien PJK menunjukkan

hiperurisemia terbukti mengakibatkan kematian hampir dua kali lipat pada pasien PJK dibandingkan dengan pasien yang tidak hiperurisemia. Penyakit kardiovaskular, terutama PJK dan stroke oleh WHO diprediksi akan terus meningkat hingga mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030.<sup>4</sup>

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme purin yang dapat dihasilkan dari metabolisme dalam tubuh maupun didapatkan dari *intake* makanan. Proses katabolisme purin akan menghasilkan metabolit akhir, yaitu asam urat. Peningkatan kadar asam urat secara umum dapat disebabkan oleh adanya produksi yang berlebihan, pengeluaran yang terlalu sedikit atau dapat berupa kombinasi antara keduanya.<sup>5</sup> Hiperurisemia juga sering dikaitkan dengan beberapa penyakit seperti hipertensi, PJK, diabetes, dan dislipidemia.<sup>2</sup> Studi epidemiologi mengenai hubungan asam urat dengan PJK dilakukan di *R.K. Khan Hospital*, Afrika Selatan dari tahun

2006 hingga 2014 didapatkan bahwa dari 2683 pasien dengan infark miokard akut terdapat 26% pasien dengan hiperurisemia.<sup>6</sup> Hasil penelitian tersebut didukung oleh penelitian berikutnya dengan metode *meta-analysis* yang dilakukan di Cina bahwa hiperurisemia meningkatkan risiko PJK dan menyebabkan kematian terutama pada perempuan.<sup>7</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hiperurisemia dengan kejadian penyakit jantung koroner.

## BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional*. Subjek penelitian diambil dari data rekam medis pasien hiperurisemia dan nonhiperurisemia Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2016 sampai dengan Agustus 2020 dengan cara *consecutive sampling*. Penelitian ini mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Rumah Sakit Islam Sultan Agung dengan No.57/EC/KEPK/2020. Dari 410 populasi terjangkau yang didapatkan, data dipilih lagi dengan kriteria inklusi pasien berusia 45 tahun atau lebih dengan kelengkapan data rekam medis meliputi nama, umur, jenis kelamin, kadar asam urat, dan diagnosis penyakit. Kemudian data diseleksi kembali dengan kriteria eksklusi yaitu hiperkolesterolemia, dislipidemia, dan diabetes mellitus. Setelah diseleksi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi,

sampel penelitian yang dapat digunakan menjadi 102 pasien yang terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok hiperurisemia berjumlah 51 pasien dan kelompok nonhiperurisemia berjumlah 51 pasien. Analisis korelasi antara hiperurisemia dengan PJK menggunakan uji korelasi non parametrik koefisien kontingensi. Penelitian ini tidak menyingkirkan faktor perancu jenis kelamin dan hipertensi, sehingga faktor determinan PJK ditentukan menggunakan uji regresi logistik dengan model prediksi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 102 sampel. Usia subjek penelitian berkisar 45-80 tahun dengan berbagai macam kondisi seperti hiperurisemia, PJK dan penyakit lain yang tidak termasuk di dalam kriteria eksklusi kecuali hipertensi.

Pada penelitian ini persentase yang lebih banyak terdapat pada kelompok jenis kelamin laki-laki yaitu 67 subjek (65,69%) dan kelompok hipertensi yaitu 85 subjek (83,33%). Kelompok hiperurisemia dan non hiperurisemia mempunyai jumlah subjek yang sama (Tabel 1).

Uji bivariat koefisien kontingensi antara variabel jenis kelamin, hipertensi, dan hiperurisemia terhadap PJK secara berurutan didapatkan nilai  $p=0,056$  ( $p>0,05$ ),  $p=0,003$  ( $p < 0,05$ ),  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ). Variabel hipertensi dan hiperurisemia

selanjutnya dianalisis menggunakan uji regresi logistik.

Tabel 2 menyajikan hasil uji regresi logistik dengan model prediksi menunjukkan kedua variabel memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian

PJK di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan nilai  $p < 0,05$  dengan nilai masing-masing hiperurisemia (0,000) dan hipertensi (0,015).

**Tabel 1** Uji bivariat jenis kelamin, hipertensi, dan hiperurisemia terhadap PJK

Uji Bivariat	Jenis Kelamin	PJK		Total	Nilai p	Nilai r
		Ya	Tidak			
Jenis Kelamin -	Laki-laki	42 (41,18%)	25 (24,51%)	67 (65,69%)	0,056	0,186
	Perempuan	15 (14,70%)	20 (19,61%)	35 (34,31%)		
	<b>Total</b>	57 (55,88%)	45 (44,12%)	102 (100%)		
Hipertensi - PJK	Hipertensi	42 (41,18%)	43 (42,16%)	85 (83,33%)	0,003	0,280
	Normal	15 (14,70%)	2 (1,96%)	17 (16,67%)		
	<b>Total</b>	57 (55,88%)	45 (44,12%)	102 (100%)		
Hiperurisemia - PJK	Ya	39 (38,24%)	12 (11,76%)	51 (50%)	0,000	0,383
	Tidak	18 (17,65%)	33 (32,35%)	51 (50%)		
	<b>Total</b>	57 (55,88%)	45 (44,12%)	102 (100%)		

**Tabel 2** Hasil uji regresi logistik antara hiperurisemia dan hipertensi dengan kejadian PJK

No	Variabel	B	Wald	P <sub>wald</sub>	OR 95% CI
1.	Hiperurisemia	1,769	14,812	0,000	5,864 (2,382 – 14,435)
2.	Hipertensi	-2,008	5,966	0,015	0,134 (0,027 – 0,673)

Hasil penelitian menunjukkan kejadian PJK lebih banyak ditemukan pada laki-laki sebanyak 42 pasien (41,18%) dibandingkan perempuan 15 pasien (14,70%). Dari analisis didapatkan bahwa  $p = 0,056$  yang berarti tidak ada hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan PJK. Hal ini sesuai dengan penelitian Farahdika & Azam (2015) dan Rulandani *et al.* (2014) yang melaporkan tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian PJK pada usia 40 tahun keatas.<sup>8</sup> Hormon estrogen

yang dominan dimiliki perempuan (usia premenopause) dapat mencegah terjadinya PJK karena memiliki efek kardioprotektif sebagai anti-apoptosis pada mitokondria kardiomyosit, anti-oksidan dan vasodilator.<sup>9</sup> Sedikitnya hormon estrogen pada laki-laki berefek menurunkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) dan meningkatkan *low-density lipoprotein* (LDL) yang dapat memicu aterosklerosis sehingga meningkatkan risiko terjadinya PJK.<sup>10</sup> Ketika memasuki usia menopause,

insidensi PJK meningkat dan risiko terjadinya PJK perempuan menjadi sama dengan laki-laki.<sup>11</sup> Rerata usia menopause perempuan di Indonesia adalah 45 hingga 55 tahun.<sup>12</sup> Menopause diduga menjadi sebab tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan PJK pada penelitian ini. Namun data menopause pada sampel perempuan tidak diteliti pada penelitian ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara hiperurisemia dengan kejadian PJK ( $p = 0,000$ ) dengan kekuatan hubungan yang rendah ( $r = 0,383$ ). Penelitian lain yang dilakukan Yang *et al.* (2017) juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara hiperurisemia dan PJK pada pasien berusia 40 tahun atau lebih.<sup>3,13</sup> Kelebihan kadar asam urat dalam darah dapat memicu terjadinya stres oksidatif dan meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat berakibat memicu inflamasi dan menurunkan kadar *Nitric Oxide* (NO) yang berfungsi mempertahankan dilatasi pembuluh darah hingga pada akhirnya akan berlanjut menjadi disfungsi endotel, aterosklerosis dan vasospasme hingga pada akhirnya termanifestasi sebagai PJK.<sup>7, 14</sup>

Kondisi dimana arteri koroner tidak dapat memberikan suplai darah yang adekuat sesuai kebutuhan miokardium akan menyebabkan PJK. Sumbatan ini disebabkan oleh aterosklerosis pada arteri

koroner secara kronis, adanya trombus dan vasospasme pada arteri koroner itu sendiri.<sup>15</sup> Palazzuoli *et al* (2017) melaporkan bahwa setiap kenaikan 1 mg/dl kadar asam urat meningkatkan nilai peluang berkembangnya PJK sebesar 19% dan meningkatkan risiko kematian PJK sebesar 4%.<sup>5</sup> Penelitian ini mendukung hasil penelitian sebelumnya bahwa terdapat perbedaan jumlah yang signifikan antara pasien hiperurisemia dengan PJK lebih banyak daripada pasien PJK yang nonhiperurisemia. Hal ini disebabkan karena kadar asam urat yang tinggi menyebabkan peningkatan ROS dan aktivitas inflamasi pada endotel arteri koroner sehingga menyebabkan disfungsi endotel yang dapat menjadi awal patogenesis dari PJK.<sup>5, 16</sup>

Hasil uji regresi logistik menunjukkan adanya hubungan antara hipertensi dengan PJK ( $p = 0,015$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara hipertensi dengan PJK ( $p = 0,028$ ) dengan nilai OR sebesar 2,667.<sup>17</sup> PJK terjadi melalui proses perjalanan panjang inflamasi yang diawali oleh adanya senyawa iritan yang mengiritasi endotel arteri koroner secara terus-menerus. Inflamasi yang berlangsung lama pada endotel akan menyebabkan peningkatan ROS dan penurunan NO sehingga menyebabkan endotel kehilangan fungsi

untuk mempertahankan dilatasi dan menjadi sangat permeabel. Disfungsi endotel ini akan membuat LDL yang beredar bersama darah akan tersangkut dan masuk ke dalam tunika intima sehingga terjadi akumulasi LDL. *low-density lipoprotein* (LDL) yang berakumulasi di tunika intima akan teroksidasi menjadi mLDL yang kemudian menjadi sumber sitokin dan senyawa kemoatraktan baru bagi arteri koroner sehingga inflamasi yang terjadi akan semakin besar dan menimbulkan perekrutan leukosit serta proliferasi dan migrasi dari sel-sel otot polos arteri koroner ke tunika intima. Lipoprotein yang teroksidasi di dalam tunika intima akan difagositosis oleh makrofag kemudian menjadi sel sabun yang terbentuk di tunika intima. Akumulasi dari sel sabun yang terbentuk, proliferasi sel-sel otot polos arteri koroner, agregasi platelet dan lapisan kolagen yang terbentuk akibat proses inflamasi disebut sebagai plak aterosklerosis. Sumbatan aliran darah akibat plak aterosklerosis ditambah dengan defisit pada arteri koroner dapat menyebabkan perfusi jaringan pada otot miokardium menjadi sangat sedikit atau tidak ada sama sekali sehingga bermanifestasi sebagai PJK. Selain itu, sumbatan akibat plak aterosklerosis akan meningkatkan tekanan transmural pada arteri koroner sehingga berkontribusi juga terhadap terjadinya hipertensi.<sup>16</sup>

Selain hipertensi, genetik dan perilaku merokok merupakan faktor perancu yang tidak dikendalikan pada penelitian ini. Genetik merupakan faktor risiko yang memiliki sangat banyak variasi dan masih banyak hal yang belum diketahui. Patel *et al* (2018) melaporkan bahwa riwayat keluarga atau faktor genetik merupakan suatu prediktor penting untuk menentukan prognosis kejadian PJK ( $p < 0,01$ ).<sup>18</sup> Beberapa bukti ilmiah mengenai peran genetik yang terlibat dalam kejadian PJK di antaranya adalah adanya peran polimorfisme dari gen-gen yang mengkode protein subfamili Sitokrom P450 2C yang merupakan enzim-enzim yang berperan dalam sintesis *epoxyeicosatrienoic acids* (EETs) yang berfungsi mengaktifasi mekanisme persinyalan melalui reseptor dan kanal-kanal ion, sebagai agen vasodilatasi, angiogenik dan antiinflamasi pada organ jantung, vaskular, dan ginjal.<sup>19</sup> Selain itu terdapat gen *CETP* yang berperan dalam meregulasi *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang merupakan suatu protein plasma yang memfasilitasi transportasi ester kolesterol dan trigliserida dari lipoprotein satu ke lipoprotein lainnya.<sup>20</sup> Perilaku merokok juga sudah lama diketahui merupakan faktor risiko terjadinya PJK. Afriyanti *et al* (2015)<sup>21</sup> melaporkan bahwa individu dengan riwayat merokok lebih dari 10 tahun lebih berisiko terkena PJK daripada orang dengan riwayat

merokok kurang dari 10 tahun ( $p=0,010$ ). Penelitian lain juga melaporkan bahwa jumlah konsumsi batang rokok per hari ( $p=0,002$ ) dan lama merokok ( $p=0,003$ ) berpengaruh terhadap kejadian.<sup>22</sup> Asap rokok dapat menghambat enzim *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) yang berfungsi mengubah struktur biokimia dari *high-density lipoprotein* (HDL) yang merupakan komponen esensial untuk fungsi normal arus balik jalur transportasi kolesterol sehingga berpengaruh terhadap kejadian PJK.<sup>23</sup> Seiring kemajuan teknologi dan sains, penelitian genetika & molekuler membuktikan bahwa asap rokok akan menimbulkan stres oksidatif dengan meningkatkan kadar peroksida plasma dan menurunkan kadar antioksidan sehingga memicu respon inflamasi sistemik pada tubuh dan kerusakan berbagai organ akibat perilaku merokok ini dibuktikan dengan rusaknya banyak mikro-RNA jantung yaitu miR-423-5p dan miR-25-5p. Hal ini menunjukkan bahwa perilaku merokok juga berpengaruh terhadap PJK pada tingkat gen dan proses post translasi.<sup>24</sup> Obesitas juga berperan sebagai faktor risiko PJK, namun banyak juga penelitian yang telah membuktikan bahwa pasien obesitas yang telah terdiagnosis penyakit jantung secara statistik terbukti signifikan dapat bertahan hidup lebih lama sehingga muncul istilah paradoks obesitas.<sup>25,26</sup> Paradoks obesitas ini diyakini hanya muncul pada pasien PJK

non-diabetes dan tidak muncul pada pasien yang terdapat manifestasi diabetes.<sup>27</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan eksklusi pada pasien dengan hipertensi dan ada beberapa faktor perancu lain yang tidak diteliti karena tidak terdapat data pada rekan medis seperti perilaku merokok, faktor genetik dan obesitas. Selain itu tidak terdapat data menopause pada sampel perempuan yang diduga menjadi penyebab tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan PJK pada penelitian ini.

## **KESIMPULAN**

Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara kadar asam urat tinggi (hiperurisemia) dengan kejadian PJK ( $p < 0,05$ ) dengan kekuatan hubungan rendah ( $r = 0,383$ ) di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Hiperurisemia tidak dapat menjadi faktor tunggal yang berhubungan dengan kejadian PJK.

## **KONFLIK KEPENTINGAN**

Penulis tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang ditulis.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gomar FS, Perez-Quiliz C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(13):256. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.33>
2. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse*. 2016;3(3–4):242–252. <https://doi.org/10.1159/000443769>
3. Farahdika A, Azam m. Faktor risiko yang berhubungan dengan penyakit jantung koroner pada usia dewasa madya (41-60 tahun) (Studi Kasus di RS Umum Daerah Kota Semarang).. *Unnes Journal of Public Health*. 2015;4(2):117–123. <https://doi.org/10.15294/ujph.v4i2.5188>
4. Winter WE. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease: What is Left to Prove? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2017;15(1):1–2. <https://doi.org/10.1089/met.2016.29010.win>
5. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, Nuti R., McCullough PA. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology*. 2017;120(7):1146–1150. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.057>
6. Ranjith N, Myeni NN, Sartorius B, Mayise C. Association between Hyperuricemia and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2017;15(1):18–25. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0032>
7. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z>
8. Rulandani R, Wijayanegara H, Hikmawati D. Hubungan Usia, Jenis Kelamin, Tekanan Darah dan Dislipidemia dengan Penyakit Jantung Koroner. *Prosiding Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Unisba*. 2014;225–231.
9. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of Sex Differences*. 2017;1–16. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>



10. Rubinow KB, Vaisar T, Chao JH, Heinecke JW, Page ST. Sex steroids mediate discrete effects on HDL cholesterol efflux capacity and particle concentration in healthy men. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.013>
11. Zhu D, Chung H, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, *et al.* *Articles Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data*. 2019;2667(19):1–12. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0)
12. Veri N, Mutiah C, Magfirah, Alamsyah E, Fazdaria. Upaya Menurunkan Keluhan Masa Menopause Melalui Pemanfaatan Seduhan Biji Adas. *Jurnal Kreativitas Pengabdian kepada Masyarakat*. 2021;4(3)580-589. <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/kreativitas/article/download/3775/pdf>
13. Yang Y, Tian J, Zeng C, Wei J, Li L, Xie X, *et al.* Relationship between hyperuricemia and risk of coronary heart disease in a middle-aged and elderly Chinese population. *Journal of International Medical Research*. 2017;45. <https://doi.org/10.1177%2F0300060516673923>
14. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: Is it time for reappraisal? *Current Hypertension Reports*. 2013;15(3):175–181. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0344-5>
15. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology 10th Edition* (10th ed.), 2018: 369-378; 408-419
16. Lilly LS. Pathophysiology of heart disease: A collaborative project of medical students and faculty: Fifth edition. In *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty: Fifth Edition*. 2013: 113-126
17. Amisi WG, Nelwan JE, Kolibu FK. Hubungan Antara Hipertensi Dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner Pada Pasien Yang Berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal KESMAS*. 2018;7. <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/kesmas/article/view/23124>
18. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, *et al.* Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo*

- Clinic Proceedings*. 2018;93(9):1213–1223.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.01.014>
19. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, Sirotina S, Ponomarenko I, Bocharova A, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene*. 2017;627:451–459.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.004>
20. Nomura A, Won HH, Khera AV, Takeuchi F, Ito K, McCarthy S, et al. Protein-Truncating Variants at the Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene and Risk for Coronary Heart Disease. *Circulation Research*. 2017;121(1):81–88.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311145>
21. Afriyanti R, Pangemanan J, Palar S. Hubungan antara perilaku merokok dengan kejadian penyakit jantung koroner. *e-CliniC*. 2015;3(1):98–102.  
<https://doi.org/10.35790/ecl.v3i1.6747>
22. Savia FF, Suarnianti, Mato R. Pengaruh merokok terhadap terjadinya penyakit jantung koroner ( pjk ) di rsup dr. Wahidin sudirohusodo makassar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*. 2013;1(6):1–6.  
<http://ejournal.stikesnh.ac.id/index.php/jikd/article/view/344>
23. Rajiv Nehra, Soobia KA, Afreena Nasir, Manju Nehra and Narottam Aggarwal. Lipid peroxidation and antioxidant status in cigarette smokers ischemic heart disease (IHD) patients. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*. 2020;4(2):17–19.  
<https://doi.org/10.33545/26174693.2020.v4.i2a.50>
24. Willinger CM, Rong J, Tanriverdi K, Courchesne PL, Huan T, Wasserman GA, et al. MicroRNA Signature of Cigarette Smoking and Evidence for a Putative Causal Role of MicroRNAs in Smoking-Related Inflammation and Target Organ Damage. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(5).  
<https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001678>
25. Albadri A, Wei J, Mehta PK, Shah R, Herscovici R, Gulati M, et al. Sex differences in coronary heart disease risk factors: Rename it ischaemic heart disease! *Heart*. 2017;103(20):1567–1568.  
<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311921>
26. Simonenko, M. Obesity paradox in heart failure: A matter of debate. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(16):1748–1750.

<https://doi.org/10.1177%2F2047487319861473>

27. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, Aban I, Love TE, Deedwania P, Anker SD, Ahmed A. Absence of obesity

paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: A propensity-matched study. *European Journal of Heart Failure*. 2014;13(2):200–206.  
<https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq159>