

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronary Artery Disease (CAD) adalah kondisi di mana pasokan darah dan oksigen ke miokardium tidak memadai. Penyakit ini diakibatkan karena adanya penyumbatan arteri koroner dan mengakibatkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan pasokan oksigen. Kondisi ini menyebabkan kerusakan pada lapisan dinding pembuluh darah (aterosklerosis).¹ CAD adalah salah satu penyakit kardiovaskular utama yang mempengaruhi populasi manusia di seluruh dunia. CAD terbukti mengakibatkan kematian baik di negara maju maupun berkembang. Risiko penyakit kardiovaskular dipengaruhi oleh gaya hidup, lingkungan, dan faktor genetik.²

Jumlah kematian akibat CAD mengalami peningkatan di negara-negara berkembang (India, Cina, Amerika Latin, Afrika) yaitu dari 9 juta pada tahun 1990 menjadi 19 juta pada tahun 2010.³ Eropa Tengah, Eropa Timur, dan Asia Tengah memiliki prevalensi standar usia tertinggi pada tahun 2022 (8019 per 100000 (6530 hingga 9719)) sementara di Asia Selatan memiliki prevalensi standar usia yang terendah (2393 per 100000 (1746 hingga 3188)).⁴ Prevalensi CAD di Indonesia mengalami peningkatan yang signifikan. Berdasarkan hasil Rikesdas 2018, angka prevalensi pasien jantung sebesar 1,5%. Angka ini lebih tinggi dari hasil Rikesdas tahun 2013, yang menunjukkan prevalensi pasien dengan penyakit jantung sebesar 0,5%. Data di Sumatera Barat didapatkan penderita penyakit jantung koroner 1

sebanyak 20.567 orang atau sekitar 0,6%.⁵ Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Kota Padang pada tahun 2016, terdapat 3415 pasien rawat jalan dan 784 pasien rawat inap yang menderita penyakit jantung koroner . Hal ini menunjukkan bahwa penyakit jantung koroner terjadi pada 22,96% orang di Kota Padang.⁶

Peningkatan asam urat telah ditemukan berhubungan dengan CAD dan menunjukkan tren independen dalam tingkat keparahan CAD. Peningkatan asam urat memicu disfungsi endotel melalui peningkatan stres oksidatif dan peradangan. Peningkatan asam urat juga memiliki hubungan yang kompleks dengan banyak faktor risiko kardiovaskular independen lainnya seperti diabetes, obesitas, sindrom metabolik, dan penyakit ginjal kronis. Semakin banyak bukti dari studi epidemiologi telah menunjukkan korelasi positif antara kadar asam urat dan CAD sebagai faktor risiko independent kejadian kardiovaskular dan juga terdapat bukti hubungan positif antara kadar asam urat serum yang tinggi dengan prognosis yang buruk terhadap penyakit arteri koroner.⁷

Penelitian Young (2023) sebuah studi kohort yang meneliti tentang asam urat dan risiko kardiovaskular, menyebutkan kadar asam urat yang lebih tinggi merupakan faktor independent untuk peningkatan risiko kardiovaskular dalam kisaran normal 4 hingga <7 mg/dL, sebagai catatan kategori kadar asam-urat yang lebih tinggi >7 mg/dL secara konsisten dikaitkan dengan risiko kejadian kardiovaskular dan mortalitas kardiovaskular.⁸ Pada penelitian Virdis (2020) mengatakan hal yang serupa bahwa kadar asam urat serum yang biasanya dianggap normal (>5 mg/dL pada pria atau 4,5 mg/dL pada wanita) dapat dikaitkan dengan

peningkatan kejadian mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.⁹ Penelitian Prasetyo (2021) menyatakan bahwa terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar asam urat dengan keparahan stenosis arteri koroner pada pasien CAD, dimana kadar asam urat berkontribusi sekitar 30% terhadap variabilitas keparahan stenosis arteri koroner, sisanya 70% dipengaruhi oleh faktor risiko kardiovaskular lainnya.¹⁰

Hasil telaah sistematis dan meta analisis didapatkan pasien dengan CAD memiliki kadar asam urat yang tinggi. Peningkatan asam urat serum ini dikaitkan dengan efek samping dan mortalitas pada pasien dengan infark miokard akut, serta tingkat keparahan dan mortalitas pada pasien dengan penyakit arteri koroner.¹¹

Penelitian Rahimi (2019) tentang asam urat serum dan risiko kematian kardiovaskular menunjukkan dari 32 penelitian yang terdiri dari 44 kelompok dengan 1.134.073 peserta didapatkan hubungan positif yang signifikan antara kadar asam urat dan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular (HR 1,45, 95% CI).¹¹

Penelitian oleh Shen (2020) terkait hubungan variabilitas kadar asam urat dengan hasil klinis masa depan pasien penyakit arteri koroner menunjukkan hasil variabilitas asam urat yang besar dikaitkan dengan risiko lebih besar terjadinya kejadian kardiovaskular di masa depan. Peningkatan asam urat memiliki hubungan yang lebih kuat dengan risiko yang lebih tinggi terjadinya infark miokard (HR: 1.43, 95% CI : 1.38-1.68) dan kematian akibat kardiovaskular (HR: 1.77, 95% CI : 1.50-2.11).¹²

Sejumlah faktor risiko kardiovaskular, serta penyakit metabolik dan peradangan sistemik atau lokal menyebabkan disfungsi endotel. Nitric oxide (NO)

adalah salah satu zat vasoaktif utama yang berasal dari endotelium yang perannya sangat penting dalam menjaga homeostasis endotel. Kadar NO yang rendah dikaitkan dengan gangguan fungsi endotel.¹³

Asymmetry dimethylarginine (ADMA) merupakan analog dari L-arginin, adalah produk metabolisme alami yang ditemukan dalam sirkulasi manusia. Kadar ADMA yang tinggi dapat menghambat sintesis NO sehingga dapat merusak fungsi endotel. Kadar ADMA meningkat pada orang dengan hiperkolesterolemia, aterosklerosis, hipertensi, gagal jantung kronis, diabetes melitus, dan gagal ginjal kronis. Sejumlah penelitian telah melaporkan ADMA sebagai penanda risiko baru penyakit kardiovaskular. Peningkatan kadar ADMA telah terbukti menjadi prediktor risiko terkuat dari kejadian kardiovaskular dan semua penyebab serta mortalitas kardiovaskular pada orang dengan penyakit arteri koroner.¹³

Terdapat hubungan antara asam urat dan ADMA. Peningkatan asam urat dan ADMA sama-sama memiliki efek terhadap kejadian kardiovaskular terutama penyakit arteri koroner. Asam urat pada konsentrasi patologis dapat meningkatkan kadar ADMA intraseluler dengan menurunkan ekspresi DDAH-2 tanpa memengaruhi ekspresi DDAH-1. Penelitian oleh Tzong (2021) menyebutkan bahwa peningkatan asam urat dapat mengganggu homeostasis aksis ADMA/DDAH-2 dan menginduksi disfungsi Endothelial Cell (EC), yang menyebabkan perkembangan aterosklerosis.¹⁴

Terapi dengan statin High Intensity, seperti atorvastatin dan rosuvastatin, telah menjadi bagian penting dari strategi pengobatan untuk pasien dengan CAD. American Heart Association and American College of Cardiology/multisociety

(AHA/ACC) 2018 menetapkan sasaran LDL-C sebesar 50% atau pengurangan lebih besar harus menggunakan terapi statin High Intensity terutama untuk kelompok pasien dengan risiko tinggi (sindrom koroner akut, riwayat infark miokard, angina stabil atau tidak stabil, revaskularisasi koroner atau arteri lainnya, stroke, serangan iskemik transien, penyakit arteri perifer, dan aneurisma aorta aterosklerotik).¹⁵ Menurut pedoman American Heart Association dan American College of Cardiology (AHA/ACC), statin diklasifikasikan menjadi statin intensitas tinggi, intensitas sedang, dan intensitas rendah berdasarkan perkiraan penurunan LDL. Statin intensitas tinggi (penurunan LDL-C > 50%) termasuk rosuvastatin 20 mg, rosuvastatin 40 mg, atorvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg.¹⁶

Proses penting dalam sintesis kolesterol di hati ialah penghambatan terhadap enzim HMG-CoA reduktase oleh statin, sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol LDL dan meningkatkan kadar kolesterol HDL, serta menurunkan peradangan vaskular. Penelitian Akbari (2024) menyatakan bahwa statin secara signifikan berhubungan dengan penurunan kesadaran asam urat, khususnya atorvastatin. Atorvastatin dapat dijadikan agen penurunan kolesterol yang paling tepat untuk pasien dengan atau berisiko untuk terjadinya hiperurisemia.¹⁷

Penelitian Palikhey (2023) menunjukkan statin secara signifikan menurunkan kadar asam urat serum dari $6,36 \pm 1,02$ mg/dL pada awal pengobatan menjadi $5,12 \pm 0,43$ mg/dL ($P < 0,001$) setelah 6 minggu pengobatan. Penanda lipid LDL-C, TG, TC, dan VLDL semuanya menurun, sedangkan kadar HDL meningkat ($P < 0,05$) setelah 6 minggu pengobatan statin.¹⁸

Selain menurunkan kadar kolesterol dalam sirkulasi, statin juga memiliki efek pleiotropik yang mencakup peningkatan fungsi endotel dan kesehatan pembuluh darah secara umum. Statin seperti atorvastatin dan simvastatin, tetapi tidak seperti statin lainnya, telah dilaporkan menurunkan asam urat serum. Namun, hanya atorvastatin yang secara signifikan menurunkan kadar asam urat serum dengan meningkatkan ekskresi fraksional urin. Temuan ini menunjukkan bahwa atorvastatin bisa menjadi pilihan yang lebih baik untuk pengobatan pasien dislipidemia dengan hiperurisemia.^{18,19} Akibat penurunan reabsorpsi tubulus proksimal, atorvastatin secara signifikan meningkatkan jumlah asam urat yang diekskresikan melalui urin. Hal ini terjadi melalui proses transpor aktif yang berhubungan erat dengan reabsorpsi natrium di tubulus. Kemungkinan lainnya adalah bahwa statin lipofilik, seperti atorvastatin, memiliki efek jaringan yang lebih kuat. Misalnya, obat-obatan ini dapat meningkatkan fungsi endotel dan berdampak pada pembuluh darah ginjal, meningkatkan aliran darah ginjal, dan laju filtrasi glomerulus (LFG), yang pada gilirannya berdampak pada kadar asam urat.^{18,19}

Sebuah studi kohort di Inggris mengungkapkan penggunaan statin menghasilkan penurunan angka kematian sebesar 16% pada populasi asam urat (HR, 0,84; 95% CI, 0,79-0,89).²⁰ Penelitian Zheng et al (2015) menyebutkan, terapi atorvastatin dapat menurunkan kadar plasma ADMA dan konsentrasi ADMA dalam jaringan jantung, dan efek ini terkait dengan dosis terapi atorvastatin.²¹ Penelitian oleh Nishiyama (2011) menunjukkan konsentrasi ADMA serum dan kadar LDL-C menurun secara signifikan akibat pengobatan statin (masing-masing $p=0,003$ dan $p< 0,001$), dan konsentrasi ADMA pada subjek yang diobati dengan statin secara signifikan lebih rendah daripada kontrol ($p=0,028$).²²

Sebuah telaah sistematis dan meta analisis menunjukkan terdapat pengurangan yang signifikan dalam konsentrasi ADMA plasma setelah terapi statin. Penelitian meta

analisis mengenai efek statin dengan kadar ADMA diberikan statin (pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin, dan atorvastatin) pada dosis 10 hingga 80 mg/hari dengan durasi uji coba berkisar antara 6 minggu dan 24 bulan, menunjukkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi ADMA plasma setelah pengobatan dengan statin dibandingkan dengan plasebo (WMD: -0,104 μ M, 95% CI: -0,131 hingga -0,077, $Z = -7,577$, $p < 0,0001$).²³

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang Perbedaan Kadar Asam Urat dan Asymmetric Dimethylarginine Serum Sebelum dan Sesudah Penggunaan statin High Intensity pada Pasien Coronary Artery Disease.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah untuk penelitian ini adalah “Apakah terdapat Perbedaan Kadar Asam Urat dan Asymmetric Dimethylarginine Serum Sebelum dan Sesudah Penggunaan Statin High Intensity pada Pasien Coronary Arteri Disease?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui Perbedaan Kadar Asam Urat dan Asymmetric Dimethylarginine Serum Sebelum dan Sesudah Penggunaan statin High Intensity pada Pasien Coronary Artery Disease di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui perbedaan kadar asam urat sebelum dan sesudah penggunaan statin High Intensity pada pasien Coronary Artery Disease.

Untuk mengetahui perbedaan kadar asymmetric dimethylarginine serum sebelum dan sesudah penggunaan statin High Intensity pada pasien Coronary Artery Disease.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan penelitian tentang penggunaan statin terhadap kadar asam urat dan kadar asymmetric dimethylarginine serum pada pasien Coronary Arterial Disease.

1.4.2 Bidang Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan bisa menjadi penguat bagi klinisi dalam pemberian terapi statin High Intensity pada pasien Coronary Artery Disease.

1.4.3 Bidang Pelayanan Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pengetahuan bagi tenaga kesehatan maupun masyarakat umum tentang manfaat statin High Intensity dapat menurunkan kadar asam urat dan kadar Asymmetric Dimethylarginine pada pasien Coronary Artery Disease





