



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Asam urat serum tinggi dan risiko mortalitas kardiovaskular: sebuah tinjauan sistematis penelitian kohort

Anak Agung Gede Bilwa Bhavendra^{1*}, Yuliana², Muliani², I Nyoman Gede Wardana²

ABSTRACT

Introduction: Serum uric acid has been reported as a predictor of cardiovascular mortality, but there are many debates regarding this finding. This systematic review will analyze and discuss about serum uric acid as an indicator of cardiovascular mortality risk.

Methods: A literature search was carried out on the PubMed and ProQuest databases for publication that focused on the association of serum uric acid and cardiovascular mortality risk within 2015-2020. The preparation of this systematic review is based on the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA).

Results: In this review, four studies were relevant and met the selection criteria. All studies were prospective cohort studies. There were a total of 668,768 participants involved, with a slight female majority (55%). Participants involved in this study were aged 35

years or older. Three of the studies examined showed an association between high serum uric acid levels and cardiovascular disease mortality. Only one study did not show a statistically significant relationship. Each study used a different cut-off point for serum uric acid categories, making the uric acid indicator difficult to apply in clinical practice. The three studies conducted in Asia provide a more practical result that is relevant to the Indonesian population. In all three studies, results were consistent, showing elevated serum uric acid increases cardiovascular mortality risk.

Conclusion: Serum uric acid level can predict the risk of death from cardiovascular disease. The study conducted in Asia is quite relevant to the Indonesian population, where the results of the study significantly and consistently found that high serum uric acid levels can increase the risk of cardiovascular mortality.

Keywords: serum uric acid, cardiovascular diseases mortality, cohort.

Cite This Article: Bhavendra, A.A.G.B., Yuliana., Muliani., Wardana, I.N.G. 2021. Asam urat serum tinggi dan risiko mortalitas kardiovaskular: sebuah tinjauan sistematis penelitian kohort. *Intisari Sains Medis* 12(1): 41-46. DOI: 10.15562/ism.v12i1.945

ABSTRAK

Pendahuluan: Asam urat serum dilaporkan dapat memperkirakan risiko dari mortalitas kardiovaskular, akan tetapi masih terdapat banyak perdebatan terkait temuan tersebut. Dalam tinjauan ini akan dibahas lebih jauh mengenai hubungan asam urat serum terhadap risiko mortalitas kardiovaskular yang disajikan dalam *systematic review*.

Metode: Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed dan ProQuest dengan mengidentifikasi jurnal yang diterbitkan dari tahun 2015-2020 yang berfokus pada topik asam urat serum dan hubungannya terhadap risiko mortalitas kardiovaskular. Penyusunan *systematic review* ini disusun berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA).

Hasil: Dalam tinjauan ini terdapat 4 studi yang relevan dan memenuhi kriteria seleksi. Seluruh studi merupakan studi kohort prospektif. Terdapat total 668.768 partisipan yang terlibat dengan persentase perempuan sebesar 55%. Partisipan yang terlibat dalam studi ini berusia 35 tahun atau lebih. Tiga dari empat penelitian yang ditinjau menunjukkan adanya hubungan antara kadar asam urat serum yang tinggi dengan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Hanya satu penelitian yang tidak menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik. Masing-masing penelitian menggunakan titik potong kategori asam urat serum yang berbeda-beda yang menyebabkan efektivitas indikator asam urat serum sulit untuk diaplikasikan. Tiga studi yang dilakukan di Asia memberikan

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

²Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

*Korespondensi:

Anak Agung Gede Bilwa Bhavendra;
Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana;
bilwabhavendra@gmail.com

Diterima: 25-01-2021
Disetujui: 19-03-2021
Diterbitkan: 01-04-2021

gambaran yang lebih sesuai untuk aplikasi di Indonesia karena populasi partisipannya lebih mendekati keadaan populasi Indonesia. Pada ketiga studi tersebut diperoleh hasil yang konsisten menunjukkan peningkatan asam urat serum meningkatkan risiko mortalitas kardiovaskular.

Kesimpulan: Kadar asam urat serum dapat

memperkirakan risiko mortalitas akibat penyakit kardiovaskular. Studi yang dilakukan di Asia, cukup relevan dengan populasi Indonesia, dimana hasil studi ini secara signifikan dan konsisten mendapatkan kadar asam urat serum yang tinggi dapat meningkatkan risiko mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.

Kata kunci: asam urat serum, mortalitas penyakit kardiovaskular, kohort.

Sitasi Artikel ini: Bhavendra, A.A.G.B., Yuliana., Muliya., Wardana, I.N.G. 2021. Asam urat serum tinggi dan risiko mortalitas kardiovaskular: sebuah tinjauan sistematik penelitian kohort. *Intisari Sains Medis* 12(1): 41-46. DOI: 10.15562/ism.v12i1.945

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular (CVD atau *cardiovascular disease*) adalah suatu keadaan patologis yang terjadi pada jantung atau pembuluh darah. Penyakit kardiovaskular yang melibatkan pembuluh darah arteri koronaria disebut juga dengan penyakit jantung koroner (PJK). Pada dasarnya PJK terjadi akibat penurunan perfusi miokardium yang menyebabkan angina, infark miokard (MI), dan/atau gagal jantung. Kejadian PJK ini menyumbang sekitar sepertiga hingga setengah dari penyakit kardiovaskular. Selain itu, penyakit kardiovaskular juga dihubungkan atau sering terjadi bersama dengan dengan penyakit serebrovaskular (stroke dan *transient ischemic attack*), penyakit arteri perifer (*peripheral artery disease*), dan *aortic atherosclerosis*.¹

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian secara global.² Pada tahun 2016 diperkirakan 17,9 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskular yang mencakup 31% dari semua kematian di seluruh dunia. Serangan jantung dan stroke menjadi penyebab terbesar yakni 85% dari keseluruhan kematian akibat penyakit kardiovaskular tersebut. Lebih dari 75% kematian karena penyakit kardiovaskular terjadi pada negara berpendapatan kurang hingga menengah.³ Data di Indonesia menunjukkan PJK merupakan penyebab terbanyak kematian penduduk yaitu sekitar 26,4% atau lebih dari empat kali lipat dari kanker/keganasan (4% dari seluruh kematian). Dengan kata lain, diantara empat kematian di Indonesia,

satu diantaranya akibat PJK.⁴

Faktor-faktor risiko penyebab penyakit kardiovaskular diantaranya terjadinya peningkatan kejadian penyakit kronis seperti obesitas, diabetes, hipertensi, dislipidemia, dan hiperurisemia. Diantara faktor risiko tersebut, hiperurisemia merupakan yang paling jarang mendapatkan perhatian dalam konteks keterkaitannya dengan PJK. Hiperurisemia merupakan keadaan dimana terjadi peningkatan konsentrasi asam urat pada darah. Asam urat serum (SUA) dalam keadaan normal tidak melebihi 6,8 mg/dL.⁵ Secara umum, asam urat hanya dianggap sebagai produk akhir metabolisme purin pada manusia. Beberapa bukti menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum dikaitkan dengan risiko perkembangan hipertensi, penyakit jantung koroner (PJK), kejadian serebrovaskular, dan penyakit kardiovaskular lainnya. Konsentrasi SUA dapat menggambarkan jumlah asupan purin dari makanan, metabolisme purin bawaan, perubahan laju sekresi asam urat (filtrasi glomerulus dan sekresi tubular yang rendah atau peningkatan reabsorpsi tubular), dan laju degradasinya pada usus.⁶ Hubungan antara kadar asam urat serum dan penyakit kardiovaskular pertama kali dilaporkan lebih dari setengah abad yang lalu dan sudah ada beberapa studi epidemiologi dilakukan untuk menilai lebih lanjut hubungan antara hiperurisemia dan penyakit kardiovaskular.⁷

Meskipun sudah banyak studi telah dilaksanakan untuk melihat relasi antara asam urat dengan penyakit jantung,

masih ada banyak ketidaksepakatan tentang hubungan ini.⁸ Kontroversi ini disebabkan oleh efek ganda asam urat di tubuh. Efek atherogenik asam urat termasuk berperan dalam induksi stres oksidatif dalam sel yang mengurangi bioavailabilitas oksida nitrat. Hal ini berhubungan dengan aktivitas trombosit dan diferensiasi pada sel otot dalam sistem peredaran darah. Pada sisi lain, asam urat juga dapat memiliki sifat antioksidan yang dapat mencegah aterosklerosis dan meningkatkan fungsi endotel.⁹

Guna mendapatkan pemahaman yang lebih tentang nilai prognostik SUA pada kejadian CVD dalam hal pengambilan keputusan klinis di masa depan, maka penulis melakukan tinjauan sistematik (*systematic review*) studi-studi kohort prospektif untuk menentukan hubungan antara kondisi tingginya asam urat serum dengan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular (mortalitas kardiovaskular).

METODE

Kriteria Kelayakan

Tinjauan pustaka sistematik ini disusun berdasarkan pedoman PRISMA (*preferred reporting for systematic review and meta-analysis*) yang bertujuan melaporkan hasil evaluasi penelitian observasional.¹⁰ Metode yang digunakan adalah pendekatan PICOS (*population, intervention/indicators, control/comparison, outcome, study*) question. PICOS question dari penelitian ini adalah P: orang dengan usia 35 tahun atau lebih, I: level serum asam urat yang tinggi, C: pasien dengan kadar asam urat

rendah/normal, O: evaluasi hubungan asam urat serum tinggi terhadap risiko mortalitas kardiovaskular, S: penelitian kohort.

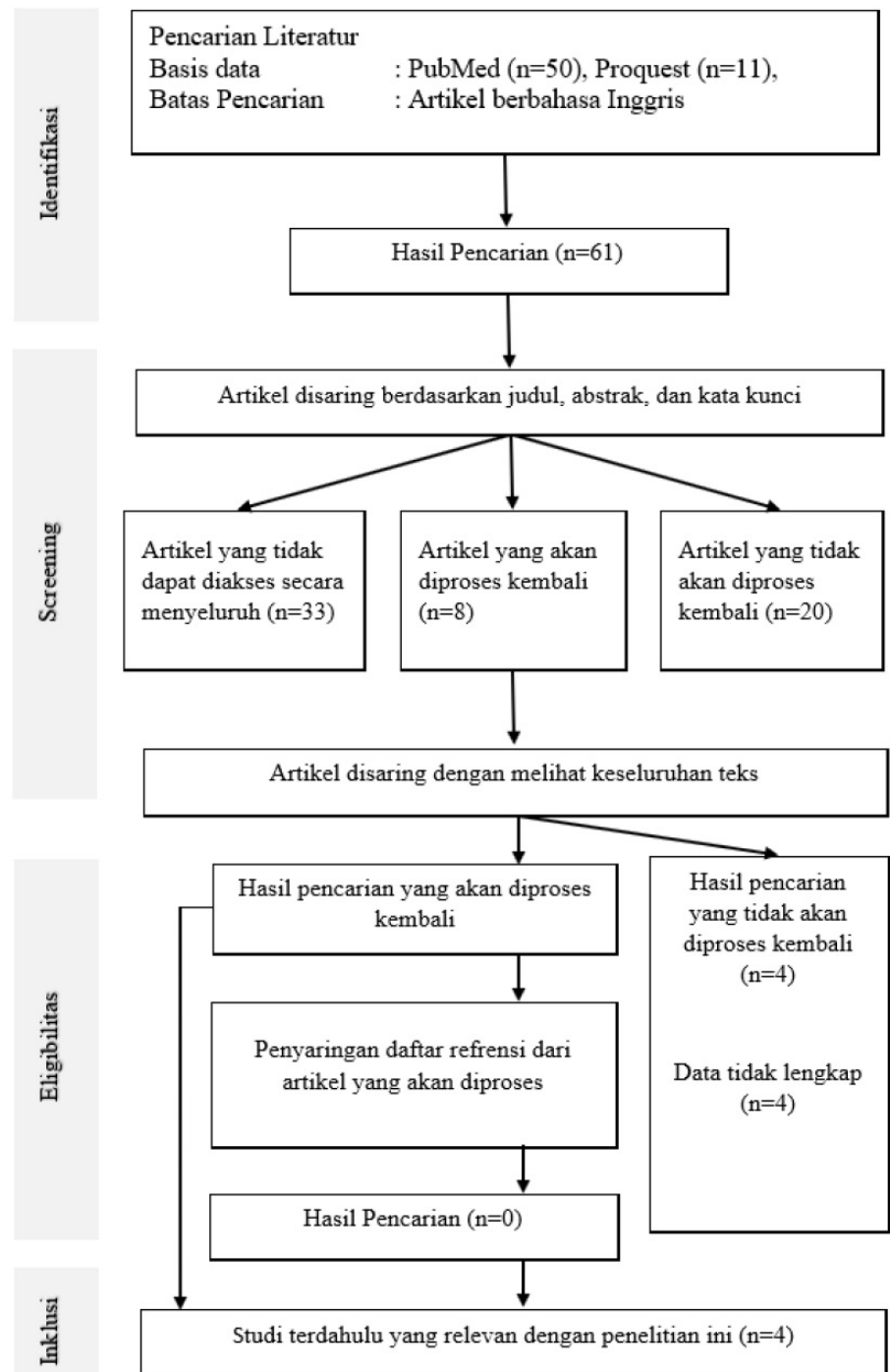
Pencarian literatur dilakukan dengan mengidentifikasi jurnal yang diterbitkan dalam jurnal kedokteran dari Januari 2015 hingga Oktober 2020 yang berfokus pada asam urat serum dan risiko terhadap kematian akibat penyakit kardiovaskular (mortalitas kardiovaskular). Kriteria inklusi meliputi, 1) jurnal berbahasa Inggris, 2) teks lengkap, 3) memiliki hasil uji asam urat serum, 4) desain kohort prospektif dengan *longitudinal follow-up*, (5) Berisikan luaran mortalitas kardiovaskular. Sementara untuk kriteria eksklusi dari tinjauan ini adalah semua penelitian yang berupa laporan kasus, editorial, studi *in-vitro*, studi preklinik, dan tinjauan pustaka.

Strategi Penelusuran

Pencarian literatur dalam penyusunan tinjauan pustaka dilakukan pada *database* PubMed dan ProQuest. Penerapan *boolean operator* dan kata kunci sebagai berikut: (“Uric Acid” OR “uric acid”) OR “serum uric acid”) AND (((“cardiovascular disease mortality”) OR “cardio vascular mortality”) OR “cardiovascular mortality”) OR “CVD mortality”) OR CVD-mortality) AND (((prospective OR longitudinal) OR follow-up) OR cohort). Selanjutnya, dilakukan pembatasan terhadap tahun, bahasa, dan topik.

Seleksi Literatur

Penilaian kelayakan jurnal dilaksanakan oleh dua penulis independen (BLW, YLN), dan bila terjadi ketidaksesuaian pendapat maka keputusan dari penulis ketiga (MLN) akan diminta. Penyaringan jurnal awal dilakukan dengan memerhatikan judul, abstrak, dan kata kunci. Jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi dan tidak dapat diakses teks lengkapnya dieksklusi pada tahap ini. Naskah ini selanjutnya ditinjau secara manual dengan melihat teks lengkap satu per satu. Teks lengkap ditinjau dengan melakukan evaluasi terhadap metode, hasil dan diskusi. Hasil peninjauan jurnal dengan melihat teks lengkap ini selanjutnya akan dijadikan dasar studi dalam penyusunan tinjauan pustaka sistematis ini.



Gambar 1. Bagan PRISMA seleksi studi.

Ekstraksi Data

Ekstraksi data dilakukan dengan mengumpulkan informasi mengenai karakteristik studi, luaran mortalitas kardiovaskular, dan karakteristik partisipan yang terlibat dalam penelitian. Data direkap dengan menggunakan *Microsoft Excel* untuk mempermudah

analisis. Telaah kritis atau *critical appraisal* dilakukan untuk seluruh studi dengan tujuan melihat kualitas jurnal yang masuk kriteria seleksi.

Ekstraksi karakteristik studi dilakukan dengan mengumpulkan informasi mengenai penulis utama, tahun publikasi, lokasi dilaksanakannya penelitian, jumlah

Tabel 1. Karakteristik studi yang ditinjau

Author	Tahun	Lokasi	Follow-up (tahun)	Analisa berdasarkan jenis kelamin (1-laki-laki, 2 - perempuan, 3 - Gabungan)	Total partisipan
Tseng, W. C.	2018	Taiwan	5,8	3	127.771
Nossent, J.	2016	Australia	15	3	4.173
Zhang, W.	2015	Jepang	23	1 dan 2	36.313
Konta, T.	2020	Jepang	7	1 dan 2	500.511

sampel, dan durasi observasi/follow-up. Ekstraksi data luaran hasil penelitian dilakukan dengan mengevaluasi nilai asam urat serum dan *hazard ratio* (HR) dari mortalitas kardiovaskular pada masing-masing studi.

Penilaian Risiko Bias

Risiko bias dinilai menggunakan *The Principles and Methods Behind EFSA's Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessment (Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies)* dengan evaluasi terhadap cara pemilihan kohort, analisis statistik untuk penyesuaian variabel prognostik, penilaian faktor prognostik, penilaian luaran, dan monitoring serta evaluasi pasien.¹¹ Risiko pada masing-masing domain dinilai secara independen oleh dua penulis sebagai risiko rendah, tinggi, atau tidak jelas, dan apabila terdapat ketidaksepakatan akan diputuskan setelah melalui diskusi.

HASIL

Seleksi Studi

Proses identifikasi dan penyeleksian studi ditampilkan pada Gambar 1. Pada pencarian awal tersaring 61 studi yang sesuai dan duplikatnya telah dihapus. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan judul artikel, abstrak, dan kata kunci didapatkan delapan studi yang akan diproses kembali. Dari delapan studi, empat studi tidak memiliki data yang lengkap; tidak melaporkan luaran yang jelas mengenai mortalitas kardiovaskular.¹²⁻¹⁵ Dengan demikian terdapat empat artikel yang akan digunakan sebagai acuan dalam penyusunan naskah ini (Tabel 1).¹⁶⁻¹⁹

Karakteristik Studi dan Risiko Bias

Studi yang termasuk dalam tinjauan sistematis ini diterbitkan antara tahun

2015 sampai 2020 dan seluruh studi yang termasuk dalam tinjauan ini merupakan studi kohort. Penelitian yang dilakukan pada studi ini berlokasi masing-masing di Jepang, Taiwan, dan Australia. Terdapat 668.768 partisipan yang terlibat dalam penelitian ini yang diikuti perkembangannya hingga mendapatkan luaran yang telah ditentukan. Usia responden penelitian adalah 35 tahun atau lebih. Persentase perempuan sedikit lebih besar yakni sekitar 55% (n=366.607) pada 3 penelitian.^{16,17,19} Seluruh studi dalam penelitian ini merupakan studi prospektif. Seluruh partisipan yang terlibat diikuti sampai menemukan luaran berupa kematian (*all-cause mortality*) dan kematian akibat penyakit kardiovaskular (*cardiovascular mortality*). Seluruh penelitian yang ditinjau membagi asam urat serum menjadi beberapa kategori dan setiap studi memiliki nilai titik potong yang berbeda-beda. Terdapat dua studi yang melaporkan nilai *hazard ratio* (HR) gabungan kedua jenis kelamin.^{16,17} Dua studi lainnya membaginya berdasarkan jenis kelamin, sehingga didapatkan dua hasil HR (Tabel 2).^{18,19}

Risiko bias dari empat studi kohort ini ditunjukkan pada Tabel 3. Seluruh studi dinilai memiliki risiko bias rendah pada kedelapan domain yang diperiksa.

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini ditemukan kadar asam urat serum menunjukkan risiko yang berbeda-beda dari masing-masing studi. Luaran kematian kardiovaskular berbeda signifikan antara kelompok kadar asam urat serum rendah dan tinggi pada tiga studi, sementara satu studi lainnya mendapatkan hasil yang tidak bermakna signifikan. Tseng dkk., mendapatkan risiko mortalitas kardiovaskular pada

orang dengan asam urat serum tinggi (≥ 10 mg/dL) adalah 1,67 (IK 95% 1,41-1,99; nilai $p < 0,001$) kali lebih tinggi daripada orang dengan kadar asam urat rendah. Studi ini dilakukan di Taiwan, dengan 127.771 orang partisipan (66.632 laki-laki dan 61.139 perempuan) yang memenuhi syarat. Dalam studi ini ditemukan bahwa dibandingkan dengan kelompok referensi (kadar SUA: 4 sampai < 5 mg/dL), partisipan dengan kadar SUA lebih tinggi memiliki karakteristik yang cenderung lebih tua, jenis kelamin laki-laki, perokok, memiliki IMT, tekanan darah, kadar glukosa puasa yang lebih tinggi. Selain itu, tingkat prevalensi hipertensi, diabetes melitus, penyakit arteri koroner, dan penyakit serebrovaskular juga lebih tinggi dan dengan eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) *baseline* lebih rendah. Studi ini menyimpulkan bahwa partisipan dengan kadar asam urat tinggi akan memiliki risiko lebih besar mengalami kematian akibat penyakit kardiovaskular.¹⁶

Penelitian Zang dkk., di Jepang juga mendapatkan hasil penelitian yang serupa dengan Tseng dkk. Pada kadar asam urat serum tinggi ($> 6,7$ mg/dL untuk laki-laki dan $> 5,1$ mg/dL untuk perempuan) memiliki hubungan dengan peningkatan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Pada studi ini antara jenis kelamin dipisahkan menjadi laki-laki dan perempuan. Sehingga rasio yang didapatkan menjadi dua untuk masing-masing jenis kelamin. *Hazard ratio* laki-laki yaitu 1,28 dengan IK 95% 1,01-1,63 (nilai $p = 0,022$) Sedangkan *hazard ratio* perempuan sebesar 1,51 dengan IK 95% 1,14-1,99 (nilai $p < 0,001$). Studi ini melaporkan pria dengan asam urat tinggi cenderung berusia lebih muda, sedangkan wanita dengan kadar asam urat tinggi cenderung berusia lebih tua. Pria dengan kadar asam urat yang lebih tinggi

Tabel 2. Luaran risiko mortalitas kardiovaskular

Penulis	Indikator		Mortalitas kardiovaskular HR (95 % CI)	Nilai p
Tseng, W. C., 2018	Kadar Asam Urat Serum Tinggi (≥ 10 mg/dL)	Gabungan	1,67 (1,41-1,99)	<0,001
Nossent, J., 2016	Kadar Asam Urat Serum Tinggi ($>0,42$ mmol/L atau $>7,56$ mg/dL untuk usia ≥ 46 tahun dan $>0,36$ mmol/L atau $>6,48$ mg/dL untuk usia <46)	Gabungan	1,05 (0,58-1,90)	0,872
Zhang, W., 2015	Kadar Asam Urat Serum Tinggi (laki-laki $>6,7$ mg/dL dan perempuan $>5,1$ mg/dL)	Laki-laki	1,28 (1,01-1,63)	0,022
		Perempuan	1,51 (1,14-1,99)	<0,001
Konta, T., 2020	Kadar Asam Urat Serum Tinggi (laki-laki ≥ 9 mg/dL dan perempuan ≥ 8 mg/dL)	Laki-laki	3,99 (2,63-6,04)	
		Perempuan	6,45 (3,32-12,5)	<0,01

Tabel 3. Hasil penilaian risiko bias penelitian menggunakan Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies dari EFSA

Sitasi	Kriteria								Hasil
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Tseng WC, 2018	v	v	v	v	v	v	v	v	8/8 (100%)
Nossent J, 2016	v	v	v	v	v	v	v	v	8/8 (100%)
Zhang W, 2015	v	v	v	v	v	v	v	v	8/8 (100%)
Konta, T, 2020	v	v	v	v	v	v	v	v	8/8 (100%)

memiliki kebiasaan minum alkohol lebih sedikit tetapi hal sebaliknya terjadi pada wanita.¹⁷

Berbeda halnya dengan hasil studi Nossent dkk pada tahun 2016 di Busselton, Australia. Nossent dkk menemukan bahwa pada partisipan dengan kadar asam urat serum yang tinggi (asam urat $>7,56$ mg/dL untuk usia ≥ 46 tahun dan asam urat $>6,48$ untuk usia <46 tahun) tidak berhubungan signifikan terhadap risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular setelah dilakukan penyesuaian terhadap variabel perancu (*confounder*) (HR 1,05; IK 95% 0,58-1,90; nilai $p=0,872$). Pada studi ini dilaporkan terdapat dua model yang digunakan. Model pertama menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar asam urat serum yang tinggi terhadap risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular. Namun setelah penyesuaian lebih lanjut dari faktor perancu yaitu status merokok, IMT (indeks massa tubuh), penggunaan obat hipertensi, kolesterol total, kolesterol HDL (*high Density Lipoprotein*), trigliserida, obat-obatan penurun senyawa lipid, penggunaan obat diuretik, CRP (*C-reactive protein*) dan eGFR, hubungan antara kadar asam urat serum dengan mortalitas

kardiovaskular menjadi lebih lemah dan tidak signifikan.¹⁸

Penelitian terkini oleh Konta dkk., mendapatkan hasil bahwa kematian akibat penyakit kardiovaskular tinggi pada laki-laki dan perempuan dengan kadar asam urat serum yang tinggi (laki-laki: $\geq 9,0$ mg/dL dan perempuan: $\geq 8,0$ mg/dL). *Hazard ratio* masing-masing jenis kelamin yaitu laki-laki adalah 3,99 dengan IK 95% 2,63-6,04 dan perempuan adalah 6,45 dengan IK 95% 3,32-12,5 dengan nilai $p<0,01$. Studi ini dilaksanakan di Jepang dengan melibatkan tujuh daerah yaitu Fukushima, Niigata, Ibaraki, Toyonaka, Fukuoka, Miyazaki, and Okinawa. Dalam model multivariat yang belum dibobotkan variabel perancu (*unadjusted model*), HR mortalitas kardiovaskular meningkat seiring peningkatan kadar asam urat setiap 1 mg/dL, baik pada pria maupun wanita. Demikian pula, dalam model multivariat yang telah dibobotkan dengan variabel perancu (*adjusted model*), didapatkan nilai HR terkait hubungan asam urat serum secara umum dengan mortalitas kardiovaskular pada laki-laki adalah 1,07 dengan IK 95% 1,05-1,09 (nilai $p= <0,01$) dan pada perempuan adalah 1,07 dengan IK 95% 1,05-1,11 (nilai $p<0,01$).¹⁹

Berdasarkan temuan-temuan di atas dan karakteristik masing-masing studi yang heterogen terutama dalam penggunaan titik potong kadar asam uratnya, maka belum dapat disimpulkan dengan pasti apakah kadar asam serum berhubungan dengan risiko mortalitas kardiovaskular. Penulis mencoba membandingkan hasil studi tersebut berdasarkan telaah kritis atau *critical appraisal*. Seluruh studi valid secara internal, sesuai dengan penilaian risiko bias yang telah dilakukan. Seluruh studi memiliki pertanyaan studi yang jelas dan menerapkan metode yang valid untuk menjawab pertanyaan tersebut. Hasil dari studi yang ditinjau menunjukkan hasil yang secara statistik bermakna kecuali satu studi yang tidak signifikan secara statistik. Berdasarkan pada aspek praktik dan aplikasinya (*applicability*), penulis cenderung setuju dengan penelitian oleh Tseng, Zang, dan Konta yang dilaksanakan di Asia dan melibatkan responden dalam jumlah besar. Studi tersebut lebih sesuai dan relevan dengan populasi di Indonesia. Pada tiga studi ini menunjukkan indikator kadar asam urat serum dapat memperkirakan risiko mortalitas kardiovaskular. Tiga studi ini juga mendapatkan hasil yang sama

yaitu, kadar asam urat serum yang tinggi meningkatkan risiko mortalitas kardiovaskular. Walaupun demikian, perlu dijelaskan bahwa kajian ilmiah ini memiliki beberapa kekurangan. Dalam penyusunan tinjauan pustaka ini terdapat keterbatasan dimana jurnal yang digunakan hanyalah jurnal yang tidak berbayar dan studi-studi yang teridentifikasi tidak lengkap memberikan informasi hasil utama yang diperoleh. Oleh karena itu, penelitian kohort skala besar dengan rancangan yang baik perlu dilakukan untuk memberikan gambaran yang lebih konklusif.

SIMPULAN

Kadar asam urat serum dapat memperkirakan risiko mortalitas kardiovaskular. Namun berdasarkan peranannya, studi yang dilakukan di Asia lebih relevan dengan populasi Indonesia, yang mana hasil studi ini secara signifikan dan konsisten mendapatkan kadar asam urat serum yang tinggi dapat meningkatkan risiko mortalitas kardiovaskular.

KONFLIK KEPENTINGAN

Semua peneliti/penulis menyatakan penelitian dan penulisan naskah ini bebas dari konflik kepentingan dan dilakukan secara mandiri tanpa ada pengaruh dari pihak ketiga.

SUMBER PENDANAAN

Studi ini tidak mendapatkan pendanaan dari pihak ketiga.

KONTRIBUSI PENULIS

BLW, YLN, MLN, NGW menyumbang ide, dan merancang konsep penelitian. BLW melakukan pencarian naskah. Seleksi dan penilaian kelayakan jurnal dilakukan oleh BLW dan YLN, jika terjadi ketidaksepakatan pengambilan keputusan diambil dari penulis ketiga (MLN). BLW,

YLN, MLN, NGW berperan dalam menyusun naskah penelitian dan bersedia bertanggung jawab atas isi naskah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
2. Mora-Ramirez M, Estevez-Garcia IO, Irigoyen-Camacho ME, Bojalil R, Gonzalez-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM. Hyperuricemia on admission predicts short-term mortality due to myocardial infarction in a population with high prevalence of cardiovascular risk factors. *Rev Investig Clin*. 2017;69(5):247-253.
3. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Tersedia di: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). 2017 [diunduh: 1 Oktober 2020].
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hari Jantung Sedunia (World Heart Day): Your Heart is Our Heart Too. Tersedia di: <http://p2ptm.kemkes.go.id/kegiatan-p2ptm/pusat-/hari-jantung-sedunia-world-heart-day-your-heart-is-our-heart-too>. 2019 [diunduh: 1 Oktober 2020].
5. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kalaitzidis R, Liamis G. Uric acid and incident chronic kidney disease in *dyslipidemic* individuals. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1193-1199.
6. Vassalle C, Mazzone A, Sabatino L, Carpeggiani C. Uric Acid for Cardiovascular Risk: Dr. Jekyll or Mr. Hide? *Diseases*. 2016;4(1):12.
7. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, Bellissimo N, Hekmatdoost A. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):218.
8. Xu Q, Zhang M, Abeysekera IR, Wang X. High serum uric acid levels may increase mortality and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *Saudi Med J*. 2017;38(6):577-585.
9. Kei A, Koutsouka F, Makri A, Elisaf M. Uric acid and cardiovascular risk: What genes can say. *Int J Clin Pract*. 2017;72(1): e13048.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses:

The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7): e1000097.

11. EFSA Scientific Committee, Benford D, Halldorsson T, et al. The principles and methods behind EFSA's Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessment. *EFSA J*. 2018;16(1):e05122.
12. Von Lueder TG, Girerd N, Atar D, Agewall S, Lamiral Z, Kanbay M, et al. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the high-risk myocardial infarction database initiative. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1144-1151.
13. Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Miura S, et al. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(7):H1123-H1129.
14. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK, et al. Uric acid and cardiovascular events: a Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2831-2838.
15. Brombo G, Bonetti F, Volpato S, et al. Uric acid within the "normal" range predict 9-year cardiovascular mortality in older individuals. The InCHIANTI study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(10):1061-1067.
16. Tseng WC, Chen YT, Ou SM, Shih CJ, Tarng DC, Yang CY, et al. U-shaped association between serum uric acid levels with cardiovascular and all-cause mortality in the elderly: The role of malnourishment. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007523.
17. Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, et al. Serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: EPOCH-JAPAN study. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(6):692-703.
18. Nossent J, Raymond W, Divitini M, Knuiman M. Asymptomatic hyperuricemia is not an independent risk factor for cardiovascular events or overall mortality in the general population of the Busselton health study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):256.
19. Konta T, Ichikawa K, Kawasaki R, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, et al. Association between serum uric acid levels and mortality: a nationwide community-based cohort study. *Scientific Reports*. 2020 Apr;10(1):6066.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution