

KARYA AKHIR
2020

PROFIL ASAM URAT PADA BERBAGAI TINGKAT DERAJAT *NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD)
URIC ACID PROFILE AT VARIOUS DEGREES OF *NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD)



RASDIANA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS

HASANUDDIN MAKASSAR

2020

Profil Asam Urat Pada Berbagai Tingkat Derajat *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Uric Acid Profile At Various Degrees Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

KARYA AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit dalam

Disusun dan diajukan oleh:

RASDIANA

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

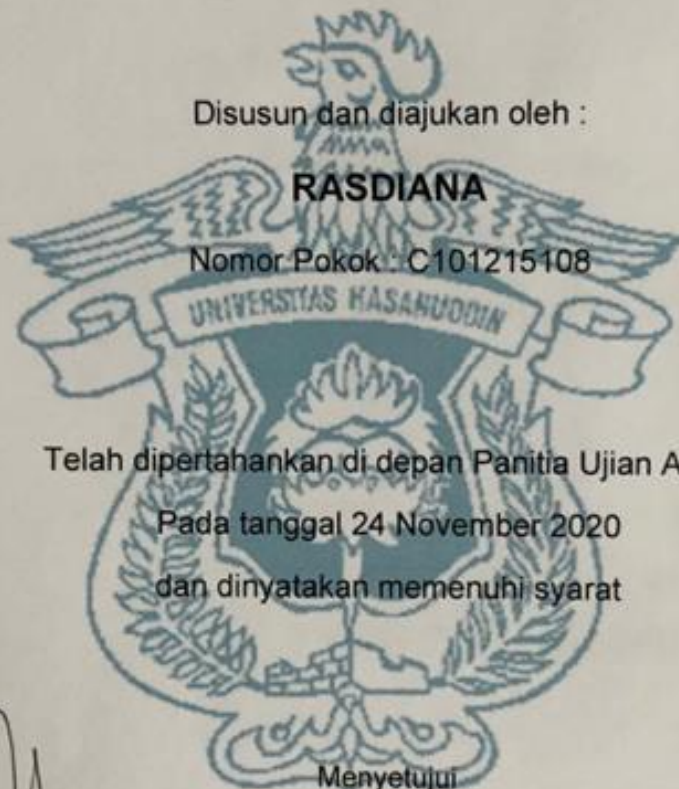
PROFIL ASAM URAT PADA BERBAGAI TINGKAT DERAJAT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

URIC ACID PROFILE AT VARIOUS DEGREE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

Disusun dan diajukan oleh :

RASDIANA

Nomor Pokok : C101215108



Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir
Pada tanggal 24 November 2020
dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Faridin HP, Sp. PD, K-R
Pembimbing Utama

Dr. dr. Fardah Akil, Sp. PD, K-GEH
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Ulegg Bahrun, Sp. PK(K), Ph.D.
NIP. 196305181998022001



Dekan,
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas

Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
NIP. 196711031998021001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rasdiana

No.Stambuk : C101215108

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 November 2020

Yang menyatakan,



Rasdiana

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof.Dr.Dwia A.Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof.dr.Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr.dr.A.Makbul Aman, Sp.PD, KEMD** dan **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, Sp.PD, KGH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat

berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas HASanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Stdi Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
9. Para penguji: **Dr.dr.Faridin HP, Sp.PD, K-R, Dr.dr. Fardah Akil, SpPD,KGEH, AM Luthfi Parewangi, SpPD,KGEH, Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, Sp.PD,KGH, Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH, Dr.dr. Himawan Sanusi SpPD,KEMD, Dr.dr. Femi Syahriani SpPD, K-R, Dr.dr.Arifin Seweng, MPH.**

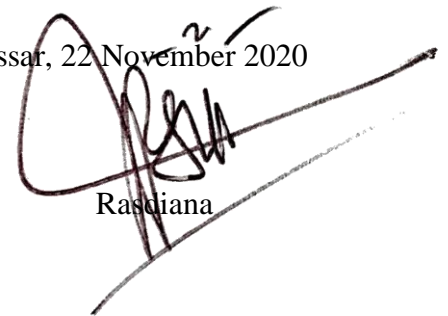
10. Para Direktur dan Staf RSUP.Wahidin Sudirohusodo, RS.UNHAS, RS. Akademis, RS.Ibnu Sina, RSI.Faisal, RS.Stella Maris, RS. Kondosapata Mamasa, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
11. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Fira, Bu Tri, Bu Maya, Bu Yuyu, dan Pak Aca**, pegawai TK-PPDS **Pak Asdagu**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
12. Kepada teman-teman Angkatan Juli 2015: **dr. Pratiwi Nasir Hamzah SpPD, dr. A.Anissa Ramadani SpPD, dr.Emminarti, dr.Said Umargono, dr.Rajibsmen SpPD, dr.Riswan, dr.Eko, dr.A.Rizal, dr. Idrus, dr. Resliany, dr.Tenri Ampa, dr.Cely, dr.Amaliah, dr.Frans** atas jalianan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
13. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada suami saya tercinta Laode Aswar Saputra Pameri, SE, Orang Tua saya yang sangat saya sayangi dan cintai Ibunda **Jumriana**, Ayahanda Almarhum **Kompol Masri, SH**, Ibu mertua, ayah mertua, anak-anak saya tersayang Waode Zahra Aulia, Laode Muhammad Azzam Aswar, Waode Anindita Azalea Aswar, adik-adik saya, om dan tante saya yang dengan

tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan material dan immaterial, serta Do'a yang tidak henti-hentinya agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan, dan Do'anya selama saya mengikuti Pendidikan ini.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 22 November 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Risdiana', written over a horizontal line. The signature is stylized and somewhat cursive.

Risdiana

ABSTRAK

Rasdiana: Profil Asam Urat Pada Berbagai Tingkat Derajat *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) (dibimbing oleh Faridin HP, Fardah Akil)

Latar Belakang: Perlemakan Hati Non Alkoholik (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease/NAFLD*) merupakan salah satu penyebab utama dari penyakit hati kronis di seluruh dunia. *Non-alcoholic fatty liver disease* terdiri dari dua kondisi patologis yang berbeda, yaitu steatosis dan steatohepatitis. Beberapa studi menunjukkan hubungan kuat antara hiperurisemia dan NAFLD. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar asam urat dengan kejadian NASH pada NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) dengan dan tanpa obesitas.

Metodologi: Subjek pada penelitian 149 pasien yang terdiagnosis NAFLD. Data dikumpulkan dari data Rekam medik dengan metode *purposive sampling*. Subjek diambil dari data pasien rawat inap dan rawat jalan di RS Wahidin Sudirohusodo. Catatan medis terdiri dari demografi, klinis serta pemeriksaan penunjang radiologi dan laboratorium. Penilaian derajat NAFLD berdasarkan hasil Radiologi dan pemeriksaan enzim transaminase. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 22. Uji statistik penelitian ini menggunakan *pearson correlation* dan logistik multinomial.

Hasil: Hasil dari penelitian ini, didapatkan korelasi yang signifikan antara NAFLD dan kadar asam urat ($p= 0.000$). Berdasarkan jenis kelamin didapatkan korelasi antara NAFLD dan urisemia signifikan pada wanita (dengan $p = 0.000$); tetapi tidak signifikan pada pria ($p = 0.137$). Berdasarkan usia, pada kelompok usia >40 tahun terdapat korelasi yang signifikan antara NAFLD dan asam urat ($p = .000$). Terdapat korelasi yang signifikan antara hiperurisemia dengan NASH pada pasien obese dan non obese ($p < 0,001$), dimana semakin tinggi kadar asam urat semakin berat derajat NAFLD.

Kesimpulan: Hasil dari studi ini menunjukkan terdapat korelasi kadar asam urat dengan kejadian NASH pada NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) dengan dan tanpa obesitas.

Kata Kunci: Asam urat; *Non-alcoholic Steatohepatitis*; Obesitas.

ABSTRACT

Rasdiana: Uric Acid Profile at Various Degrees Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (dibimbing oleh Faridin HP, Fardah Akil)

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common cause of chronic liver disease in developing countries. Non-alcoholic fatty liver disease consists of steatosis and steatohepatitis. Several study show closed association between hyperuricemia and NAFLD. Furthermore, this study intend to know relationship between uric acid levels and NASH on NAFLD with and without obesity.

Methods: The research subjects were 149 patients diagnosed with NAFLD. Data were collected from the medical record by purposive sampling method. The subjects were taken from inpatient and outpatient data in Wahidin Sudirohusodo hospital. The medical record consists of demography, clinical, radiology and laboratory. NAFLD level evaluation was based on the result of Radiology and transaminase enzyme examination. Statistic test in this study were Pearson Correlation and multinomial logistic.

Results: There was a significant correlation between NAFLD and uric acid level ($p=0.000$). Based on gender, the correlation between NAFLD and uricemia was significant in female (with $p=0.000$); but insignificant in male ($p=0.137$). Based on age, in age of >40 years old there was a significant correlation between NAFLD and uric acid level ($p=0.000$). There was a significant correlation between hyperuricemia and NASH in obese and non-obese patients ($p<0.001$), where the higher the uric acid level the greater NAFLD degree. **Conclusion:** There is a correlation between uric acid level and NASH occurrence in NAFLD with or without obesity.

KEYWORDS: Uric acid; Non-Alcoholic Steatohepatitis; Obesity.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Penelitian	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3. Tujuan Penelitian	2
I.3.1. Tujuan Umum.....	2
I.3.2. Tujuan Khusus	3
I.4. Manfaat Penelitian	3
I.4.1. Manfaat bagi pengetahuan.....	3
I.4.2. Manfaat bagi tenaga kesehatan.....	3

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1. <i>NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE</i> (NAFLD).....	4
II.1.1. Definisi	4
II.1.2. Etiologi dan Patofisiologi NAFLD	5
II.1.3. <i>Diagnosis Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>	6
II.2. Metabolisme Asam Urat.....	7
II.3. Kadar Asam Urat Serum dan NAFLD.....	10
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	13
III.1. Kerangka Teori.....	13
III.2. Hipotesis Penelitian.....	14
BAB IV. METODE PENELITIAN	15
IV.1. Rancangan Penelitian	15
IV.2. Waktu dan Tempat Penelitian	15
IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian	15
IV.4. Besar Sampel.....	16
IV.5. Metode Pengumpulan Sampel.....	16
IV.6. Alat dan Bahan Penelitian	17
IV.7. Prosedur Penelitian.....	17
IV.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	17

IV.9. Analisis Data	19
IV.10. Alur Penelitian	20
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	21
V.1. Analisis Korelasi : Antara NAFLD dan Jenis Kelamin, Dengan Umur	21
V.2. Analisis Korelasi: NAFLD dan Kadar asam urat	22
BAB VI. PEMBAHASAN.....	27
VI.1. Analisis Korelasi : Antara NAFLD dan Jenis Kelamin, Dengan Umur.....	27
VI.2. Analisis Korelasi: NAFLD dan Kadar asam urat.....	28
BAB VII. PENUTUP	31
VII.1. Ringkasan.....	31
VII.2. Kesimpulan	31
VII.3. Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	xii

DAFTAR GAMBAR

Gambar.1. Jalur enzimatik degradasi purin.....	8
--	---

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hubungan Antara NAFLD dengan Jenis Kelamin dan Umur.....	22
Tabel 2. Hubungan antara NAFLD dan Asam Urat, dengan Usia.....	23
Tabel 3. Hubungan antara NAFLD dan Urisemia, dengan Jenis Kelamin....	24
Tabel.4. Hubungan NASH dan non- NASH dengan Kadar Asam Urat Pada Pasien Obese dan Non Obese.....	25
Tabel 5. Hasil Estimasi	25

DAFTAR SINGKATAN

NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	: Non Alkoholik Steatohepatitis
SGOT	: Serum <i>Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: Serum <i>Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
DM	: Diabetes Melitus
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
USG	: Ultrasonografi
CT	: <i>Computerized axial Tomography</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
C ₅ H ₄ N ₄ O ₃	: 7,9-dihydro1H-purine -2,6,8 (3H)-trione
AMP	: <i>adenosine monophosphate</i>
IMP	: <i>Inosine Monophosphate</i>
GMP	: <i>Guanine Monophosphate</i>
PNP	: <i>purin nucleoside phosphorylase</i>
XO	: <i>xanthine-oxidase</i>
AMPD	: <u><i>Adenosine Monophosphate Dehydrogenase</i></u>
AMPK	: <u><i>Adenosine Monophosphate Protein Kinase</i></u>
NO	: <i>Nitric Oxide</i> sintase endotelial (eNOS)
eNOS	: sintase endothelial
RAS	: <i>Renin Angiotensin System</i>
SB	: Simpang Baku
ρ	: pearson

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Dalam beberapa tahun terakhir, obesitas dikaitkan dengan peningkatan resiko *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*. Prevalensi *NAFLD* di negara-negara barat berkisar antara 20% -30% populasi umum dan 80% -90% pada individu dengan obesitas.⁽¹⁾

Saat ini, prevalensi populasi *NAFLD* di Asia adalah sekitar 25% , prevalensi yang hampir sama dengan negara-negara barat. Prevalensi *NAFLD* dengan Non Alkoholik Steatohepatitis (Steatohepatitis) ditemukan sekitar 10-20%. Sekitar 8-19% orang asia dengan indeks massa tubuh kurang dari 25kg/m² ditemukan menderita *NAFLD*.⁽²⁾ Di Indonesia penelitian mengenai *NAFLD* belum diteliti secara menyeluruh. Studi yang dilakukan oleh Suharjo B, dkk di Palembang, menemukan prevalensi *NAFLD* sebesar 7,9%. Sejumlah 39% pasien memiliki indeks massa tubuh normal.⁽³⁾ Prevalensi *NAFLD* di Indonesia, yang didiagnosis dengan menggunakan Ultrasonografi ditemukan 51.04% .⁽⁴⁾

Kadar asam urat diduga berkaitan dengan faktor-faktor yang berkaitan dengan sindroma metabolik. Banyak penelitian menunjukkan kadar asam urat tinggi pada pasien dengan *NAFLD*. Studi Y. li, dkk mengemukakan bahwa kadar asam urat secara signifikan berhubungan dengan *NAFLD*.⁽⁵⁾ Zang, dkk mengemukakan bahwa dari beberapa penelitian tentang hubungan antara asam urat dan *NAFLD*, sebagian besar menunjukkan hubungan yang kuat antara hiperurisemia dan *NAFLD*, dan serum asam urat secara independen terkait dengan

perubahan histologi hati. Sehingga, asam urat sebagai faktor resiko tinggi untuk memprediksi kejadian dan tingkat keparahan pasien dengan NAFLD.⁽⁶⁾

Studi Sertoglu,dkk mengemukakan bahwa hiperurisemia ditemukan pada sebagian besar pasien NAFLD dan terkait secara independen dengan gambaran histologi awal dari cedera hati. Oleh karena itu, diperlukan studi longitudinal untuk mengetahui peran asam urat dalam memediasi terjadinya cedera sel dan perkembangan pasien NAFLD.⁽⁷⁾

Saat ini di Indonesia belum banyak penelitian yang menggambarkan profil asam urat pada pasien *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), oleh karena itu penelitian kami lakukan.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah: bagaimana hubungan NAFLD dengan asam urat pada pasien obese dan non-obese di Makassar.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah NAFLD berhubungan dengan asam urat pada pasien obese dan non-obese di Makassar.

1.3.2. Tujuan khusus

2.1. Mengetahui hubungan NAFLD dengan kadar asam urat baik pada obese maupun non obese di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya.

2.2. Mengetahui peranan usia pada pasien NAFLD terhadap dinamika kadar asam urat di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya.

2.3. Mengetahui peranan jenis kelamin pada pasien NAFLD terhadap dinamika kadar asam urat di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Manfaat bagi pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan NAFLD dengan asam urat pada pasien obese dan non-obese di Makassar, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2. Manfaat bagi tenaga kesehatan

Dengan mengetahui hubungan NAFLD dengan asam urat pada pasien obese dan non-obese sehingga klinisi dapat melakukan skrining dan mengurangi kejadian fibrosis hati.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD)

II.1.1. Definisi

Perlemakan Hati Non Alkoholik (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease/NAFLD*) merupakan salah satu penyebab utama dari penyakit hati kronis di negara berkembang. NAFLD dapat berkembang menjadi menjadi penyakit hati yang lebih berat seperti *Non Alcoholic Steatohepatitis* (Steatohepatitis), sirosis hepatis, dan karsinoma hati.⁽⁸⁾ Pada *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) perubahan patologi jaringan hati sama dengan penyakit hati akibat alkohol namun pada pasien dengan NAFLD, tidak ada riwayat konsumsi alkohol yang berlebih.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Spektrum kelainan dimulai dari steatosis sederhana (tanpa inflamasi dan fibrosis), steatosis dengan inflamasi dengan atau tanpa fibrosis (*Non-alcoholic steatohepatitis*) dan dapat berlangsung menjadi sirosis.⁽¹⁰⁾ Pemeriksaan laboratorium pada pasien *Non-alcoholic steatohepatitis*, terdapat peningkatan ringan enzim transaminase. *Serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) biasanya lebih besar dari *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT).⁽¹¹⁾

Diagnosis NAFLD memerlukan bukti adanya akumulasi trigliserida yang berlebihan pada sel hepatosit yang diketahui melalui metode pencitraan atau pemeriksaan histologi, tidak ada riwayat konsumsi alkohol yang berlebihan dan tidak ada riwayat mengkonsumsi alkohol dalam jumlah yang dianggap berbahaya bagi hati (kurang dari 20 gram etanol per minggu).⁽¹²⁾⁽¹³⁾

Ada beberapa cara untuk mengetahui adanya fibrosis hati tanpa melakukan tindakan biopsi. Salah satunya, yaitu dengan penghitungan skor fibrosis NAFLD yang dapat dihitung dari 6 aspek berikut yaitu: usia, glukosa darah, IMT (Indeks Massa Tubuh), jumlah trombosit, albumin, dan rasio SGOT / SGPT.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

II.1.2. Etiologi dan Patofisiologi NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*)

Faktor resiko penting untuk terjadinya NAFLD yang dilaporkan adalah obesitas, diabetes melitus (DM), dan hipertrigliseridemia.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ Proses terjadinya NAFLD berkaitan erat dengan adanya sindroma metabolik, dimana pada sekitar 90% penderita dengan NAFLD memenuhi satu kriteria dari sindroma metabolik, dan sekitar 33% penderita memenuhi tiga atau lebih kriteria dari sindroma metabolik. “*Two Hit Hypothesis*” yang diajukan oleh Day dan James menjelaskan proses terjadinya steatosis, fibrosis dan sirosis. Telah diduga bahwa komponen dalam sindroma metabolik terlibat dalam patogenesis teori “*Two Hit*” ini.⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

“*Hit*” pertama yaitu terjadinya steatosis hepatitis, dimana terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan dan perombakan dari trigliserid. Adanya resistensi insulin diduga memiliki pengaruh besar pada awal terjadinya NAFLD.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ “*Hit*” kedua berhubungan dengan peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada sindroma metabolik.⁽²²⁾ Dimana, kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan lipid peroksidase yang meningkat akan mengaktifkan sel-sel stellate, menyebabkan terjadinya steatohepatitis dan

fibrogenesis, yang dapat menyebabkan perkembangan NAFLD menuju *Non Alcoholic Steato Hepatitis* (Steatohepatitis) dan sirosis hati.⁽²⁰⁾

Peningkatan asupan FFA (*Free Fatty Acid*) dapat menimbulkan efek sitotoksik langsung terhadap sel hati (kelebihan asam lemak). Konsep mengenai toksisitas selular yang disebabkan asam lemak masih sangat bervariasi dan melalui mekanisme yang kompleks.⁽²³⁾ Mekanisme tidak langsung yang penting adalah peroksidasi lipid asam lemak tak jenuh.⁽²⁴⁾

II.1.3. Diagnosis *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Konsentrasi SGOT (Serum *Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dan atau SGPT (Serum *Glutamic Pyruvic Transaminase*) biasanya mengalami peningkatan ringan sampai sedang, mencapai 1-4 kali dari batas nilai normal dengan rasio SGOT/SGPT kurang dari 1. Rasio tersebut khas bagi NAFLD walaupun hal tersebut tergantung pada derajat keparahan penyakit; dimana sebaliknya yaitu rasio SGOT/SGPT kurang dari 1, oleh karena itu hal ini dapat berguna untuk membedakan perlemakan hati alkoholik dari non-alkoholik namun diperlukan interpretasi yang hati-hati.⁽²⁵⁾

Pencitraan abdomen sering dilakukan dalam mengkonfirmasi kecurigaan NAFLD. Keberadaan lemak pada hati dapat diketahui melalui pencitraan noninvasif. Pada praktek sehari-hari, steatosis sering dideteksi melalui ultrasonografi (USG), *computerized axial tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI). Ultrasonografi merupakan modalitas paling terjangkau. Hasil USG pada steatosis memberikan gambaran peningkatan ekogenitas yang difus. Hasil CT pada steatosis memberikan

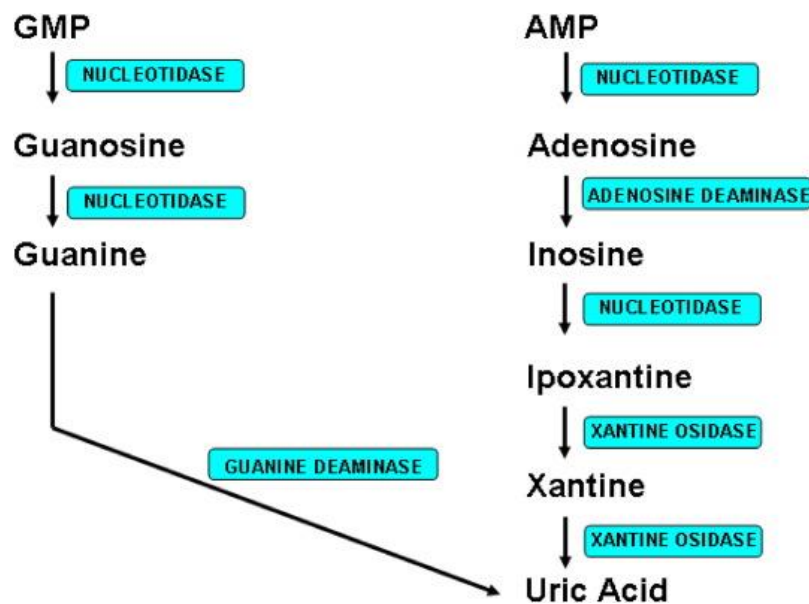
gambaran parenkim hati dengan densitas rendah yang biasanya difus pada penderita NAFLD.⁽²⁶⁾ Modalitas pemeriksaan lain untuk mengetahui adanya fibrosis hati yaitu Transient elastography (Fibroscan). Fibroscan sebagai alat diagnostik *non invasive* memiliki akurasi tinggi yang hampir menyamai biopsi hati.⁽²⁷⁾

Biopsi hati dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis NAFLD dan menentukan derajat kerusakan hati untuk menentukan terapi. Biopsi hati dapat mengkonfirmasi keberadaan Steatohepatitis (*Non-Steatohepatitis*), fibrosis dan/atau sirosis. Namun prosedur ini memiliki keterbatasan karena bersifat invasif.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

II.2. METABOLISME ASAM URAT

Asam urat adalah suatu $C_5H_4N_4O_3$ (7,9-dihydro1H-purine -2,6,8 (3H)-trione) yang merupakan senyawa organik heterosiklik dengan berat molekul 168Da.⁽³⁰⁾ Terdapat beberapa enzim yang terlibat terhadap konversi dua asam nucleat purin, adenine dan guanine untuk menjadi asam urat.⁽³¹⁾ Awalnya *adenosine monophosphate* (AMP) berubah menjadi inosin melalui dua mekanisme yang berbeda, yang pertama menghapus gugus amino melalui adenosine deaminase untuk membentuk *Inosine Monophosphate* (IMP) diikuti oleh defosforilasi oleh nukleotida membentuk inosine.⁽³⁰⁾ *Guanine Monophosphate* (GMP) dikonversi menjadi guanosine oleh nukleotida. Nukleosida, inosin dan guanosin, selanjutnya dikonversi menjadi purin basa *Hypoxanthine* dan guanin, masing-masing oleh *purin nucleoside phosphorylase* (PNP). *Hypoxanthine*

kemudian dioksidasi untuk membentuk *xanthine* oleh *xanthine-oxidase* (XO), dan guanine dideaminasi untuk membentuk *xanthine* oleh *guanine deaminase*. *Xanthine* sekali lagi dioksidasi oleh *xanthine oxidase* untuk membentuk produk akhir yaitu asam urat.⁽³⁰⁾⁽³²⁾



Gambar.1. Jalur enzimatik degradasi purin⁽³⁰⁾

Nilai normal kadar asam urat dalam darah pada manusia adalah 1,5- 6 mg/dL pada perempuan dan 2,5-7 mg/dL pada laki-laki. ⁽³⁰⁾

Asam urat disintesis terutama di hati, usus dan endotel vaskular sebagai produk akhir purin eksogen dan endogen dari kerusakan an kematian sel, di mana asam nukleat, adenin dan guanin, terdegradasi menjadi asam urat.⁽³³⁾ Produksi dan katabolisme purin relatif tetap antara 300-400 mg per hari. Ginjal mengeluarkan kira-kira 2/3 sedangkan saluran cerna mengeluarkan sepertiga dari beban asam urat. Tubulus proksimal di ginjal adalah tempat reabsorpsi dan sekresi asam urat dan sekitar 90% diserap kembali kedalam darah. Sekitar 10%

dari asam urat yang terfiltrasi ditemukan di urin.⁽³⁰⁾ Produksi asam urat juga tergantung pada konsumsi purin, namun diet kayapurin hanya akan meningkatkan 1-2 mg/dL asam urat.⁽³⁴⁾

Asam urat intraselular merangsang AMPD (*Adenosine Monophosphate Dehydrogenase*) dan menghambat aktivitas enzim AMPK (*Adenosine Monophosphate Protein Kinase*). AMPK intraseluler menghambat glukoneogenesis di hati. AMPD menstimulasi glukoneogenesis hati. Aktivitas NO (*Nitric Oxide*) sintase endotelial (eNOS) yang menurun pada pasien hiperurisemia menyebabkan peningkatan resistensi insulin. AMPK dan AMPD dalam hepatosit diperkirakan berperan dalam perkembangan steatosis hati.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Stimulasi AMPK dapat mencegah steatosis melalui peningkatan oksidasi lemak dan penghambatan lipogenesis. AMPD memiliki efek yang berlawanan pada pengendapan lemak dalam hepatosit.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾ Aktivasi AMPD meningkatkan sintesis asam urat intraseluler. Asam urat intraseluler menghambat aktivitas AMPK. Ketika aktivitas AMPK berkurang, terjadi infiltrasi lemak berlebih.⁽³⁷⁾

Hipotesis lain menyebutkan bahwa asam urat dapat memperburuk terjadinya resistensi insulin dengan menekan bioavailabilitas NO.⁽³⁹⁾ Sebaliknya, hiperinsulinemia berkontribusi terhadap hiperurisemia dengan mengurangi sekresi asam urat ginjal dan meningkatkan produksi asam urat.⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

II.3. KADAR ASAM URAT SERUM DAN NAFLD

Kadar asam urat serum yang meningkat berhubungan erat dengan akumulasi lemak *visceral*.⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ Akumulasi lemak visceral dikaitkan dengan

perkembangan gangguan metabolisme termasuk intoleransi glukosa, dislipidemia, peningkatan tekanan darah, dan penyakit kardiovaskular, atherosklerotik. Disisi lain, hiperurisemiadianggap sebagai komponen sindrom metabolik.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Obesitas lemak *visceral* relatif terkait dengan hiperurisemiatiipe produksi berlebih. Pengurangan lemak *visceral* secara signifikan berhubungan dengan penurunan kadar asam urat.⁽⁴⁶⁾ Konsentrasi serum adiponektin dan lemak *visceral* kedua nya berkorelasi signifikan dengan kadar asam urat serum.⁽⁴⁴⁾ Obesitas dapat menyebabkan terjadinya inflamasi baik lokal maupun sistemik.⁽⁴⁷⁾ Inflamasi dan peningkatan stress oksidatif menyebabkan terjadinya peningkatan glukoneogenesis di hati, meningkatnya lipogenesis dan menurunnya insulin *uptake* yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan akumulasi lemak di hati, yang menyebabkan steatosis hati.⁽⁴⁸⁾ Inflamasi pada obesitas juga menyebabkan terjadinya hipoksia jaringan, yang dapat menyebabkan terjadinya kematian sel dan akumulasi purin sehingga terjadi hiperurisemiadan peningkatan superoxide. Terjadi akumulasi Xantin Oksidase (XO) dapat disebabkan oleh hipoksia jaringan yang berkontribusi terhadap terjadinya hiperurisemia.⁽⁴⁹⁾ Penelitian terbaru mengemukakan kemungkinan bahwa asam urat adalah salah satu faktor resiko terjadinya steatohepatitis dengan mengaktivasi jalur ROS (*reactive oxygen species*).⁽⁵⁰⁾⁽⁴⁸⁾ Resistensi insulin dapat mengurangi eksresi asam urat dan meningkatkan kadar asam urat.⁽⁵¹⁾

Petta, S, dkk mengemukakan bahwa pada pasien NAFLD dengan kondisi resistensi insulin, hiperurisemia secara independen terkait dengan keparahan kerusakan hati.⁽⁵²⁾

Chunlei Zang, dkk mengemukakan bahwa di antara begitu banyak penelitian tentang hubungan antara NAFLD dan kadar asam urat, sebagian besar menunjukkan hubungan kuat antara hiperurisemia dan NAFLD. Kadar asam urat secara independen terkait dengan awal perubahan histologis hati. Jadi, sebagai faktor risiko tinggi, asam urat mungkin berkembang sebagai salah satu penanda prediksi untuk kejadian dan tingkat keparahan insiden NAFLD, yang menyiratkan bahwa asam urat mungkin dapat menjadi target terapi yang potensial untuk NAFLD, terutama pada pasien dengan hiperurisemia.⁽⁶⁾

Ming-Hsiung Shih, dkk pada studi *cross-sectional* di Amerika Serikat mengemukakan bahwa prevalensi NAFLD lebih tinggi pada pasien dengan kadar asam urat yang tinggi.⁽⁵¹⁾

Hipotesis lain menyatakan bahwa, faktor pro-inflamasi akibat obesitas meningkatkan komponen ekspresi RAS (*Renin Angiotensin System*).⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Sehingga terjadi undereksresi urat dan menjadi penyebab 90% terjadinya hiperurisemia.⁽⁵⁵⁾

Zhen-Ya Lu, dkk mengemukakan bahwa kadar asam urat merupakan salah satu faktor risiko terjadinya NAFLD.⁽⁵⁶⁾

Sheng-Jie Wu, dkk telah melakukan studi *cross-sectional* dan *longitudinal* dan mengemukakan bahwa kadar asam urat adalah faktor signifikan yang

terkait dengan prevalensi dan pengembangan NAFLD. Kadar asam urat menurut Sheng-Jie, dkk memiliki peran penting pada prevalensi dan kejadian NAFLD terutama pada perempuan dibandingkan dengan pria.⁽⁵⁷⁾