

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

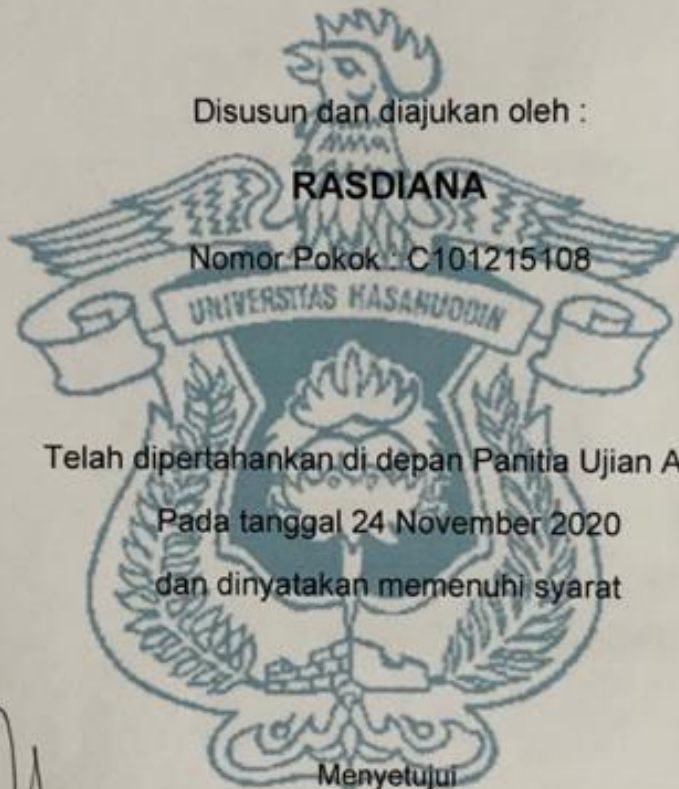
PROFIL ASAM URAT PADA BERBAGAI TINGKAT DERAJAT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

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 Studi 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 Syahrani SpPD, K-R, Dr.dr.Arifin Seweng, MPH.**

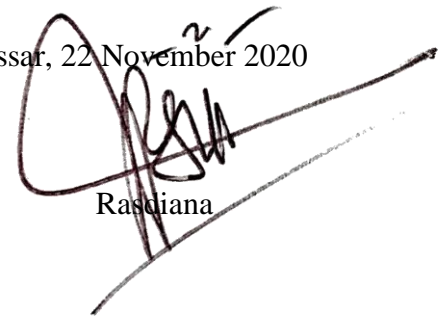
10. Para Direktur dan Staf RSUP.Wahidin Sudirohusodo, RS.UNHAS, RS. Akademis, RS.Ibnu Sina, RSI.Faisal, RS.Stella Maris, RS. Kondosapata Mamasa, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
11. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Fira, Bu Tri, Bu Maya, Bu 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.Rajibsmn 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

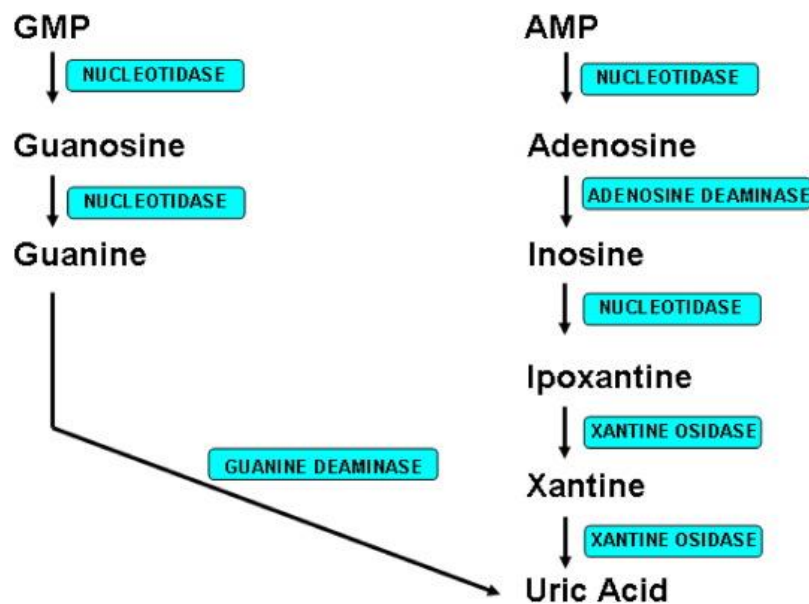
gambaran parenkim hati dengan densitas rendah yang biasanya difus pada penderita NAFLD.⁽²⁶⁾ Modalitas pemeriksaan lain untuk mengetahui adanya fibrosis hati yaitu Transient elastography (Fibroscan). Fibroscan sebagai alat diagnostik *non invasive* memiliki akurasi tinggi yang hampir menyamai biopsi hati.⁽²⁷⁾

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 mengaktifasi 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⁾

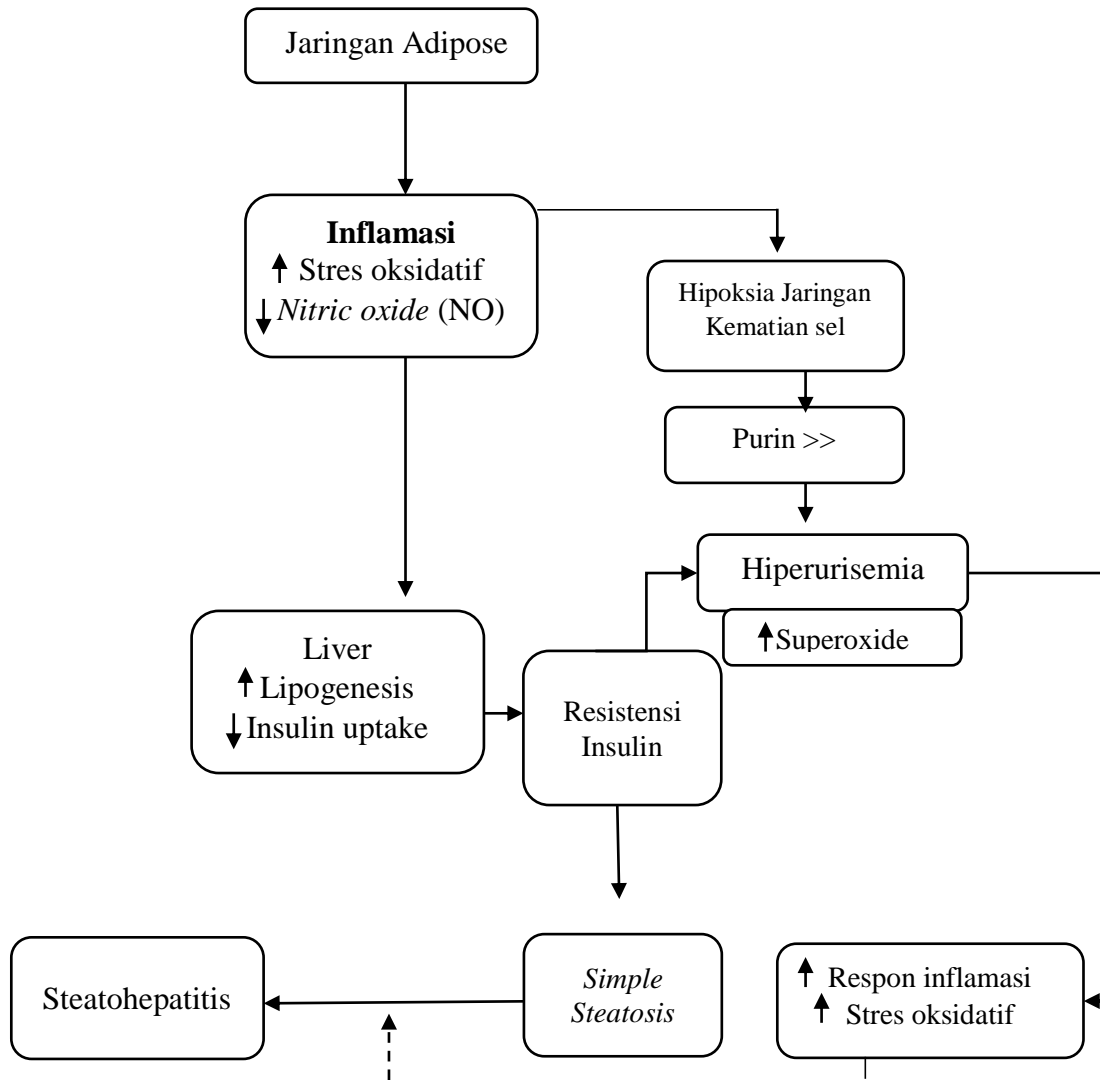
Sheng-Jie Wu, dkk telah melakukan studi *cross-sectional* dan *longitudinal* dan mengemukakan bahwa kadar asam urat adalah faktor signifikan yang

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⁾

BAB III

KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS

A. KERANGKA TEORI



B. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis pada penelitian ini adalah kadar asam urat lebih tinggi pada steatohepatitis dibandingkan *simple steatosis*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

IV.1. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observational dengan pendekatan *cross-sectional*.

IV.2. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Jejaring mulai Januari 2018 hingga sampel tercukupi.

IV.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi penelitian adalah semua pasien Non Alcoholic Fatty Liver Disease yang berobat di rawat jalan dan rawat inap di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Jejaring.

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi penderita NAFLD:

1. Pasien yang melakukan pemeriksaan pencitraan di poliklinik dan rawat inap
2. Usia ≥ 18 tahun
3. Data rekam medis lengkap
4. Tidak ada riwayat mengkonsumsi alkohol atau tidak ada riwayat mengkonsumsi alkohol dalam jumlah yang dianggap berbahaya bagi hati (kurang dari 20 gram etanol per minggu)

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria eksklusi, yaitu:

1. Penderita penyakit jantung koroner
2. Menderita penyakit hepatitis A, hepatitis B, dan hepatitis C.

3. Penderita keganasan

IV.4. BESAR SAMPEL

Estimasi jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk uji diagnostik dengan keluaran sensitivitas sebagai berikut:

$$n = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \left[\frac{S}{m_1 - m_2} \right]^2$$

Keterangan :

n = Besar sampel

S = Perkiraan standar deviasi variable (2,00)

$m_1 - m_2$ = Perkiraan perbedaan mean (1,00)

Z_{α} = Nilai standar deviasi Alpha (1,96)

Z_{β} = Nilai standar deviasi Beta

n = 104

IV.5. METODE PENGUMPULAN SAMPEL

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling* sampai jumlah sampel yang diinginkan tercapai.

IV.6. ALAT DAN BAHAN PENELITIAN

Alat dan bahan yang digunakan adalah data rekam medis dan hasil pencitraan pasien.

IV.7. PROSEDUR PENELITIAN

IV.7.1. Semua data rekam medis pasien yang didiagnosa NAFLD dikumpulkan.

IV.7.2. Kemudian dilakukan pencatatan hasil pemeriksaan kadar asam urat.

IV.7.3. Setelah itu dilakukan analisis dan penyajian data.

IV.8. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF

1. Kadar asam urat serum adalah kadar asam urat yang ditentukan dari hasil pemeriksaan darah vena setelah puasa 10-12 jam dan diklasifikan dengan nilai normal pada pria 2,5-7 mg/dL dan pada wanita 1,5-6,0.⁽³⁰⁾

Kriteria objektif :

Kadar asam urat normal pada laki-laki <7mg/dL ,pada wanita < 6 mg/dL.

2. *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*

Definisi Operasional

Diagnosis NAFLD memerlukan bukti adanya akumulasi trigliserida yang berlebihan pada sel hepatosit yang diketahui melalui metode pencitraan atau pemeriksaan histologi; serta tidak ada riwayat konsumsi alkohol yang berlebihan (kurang dari 20 g etanol per minggu).⁽⁵⁸⁾

Kriteria Objektif:

Penilaian *Fatty liver* berdasarkan hasil pencitraan ,fibroscan dan kadar enzim transaminase.

3. Derajat *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*

Non Alcoholic Fatty Liver Disease terdiri dari dua kondisi patologis yang berbeda, yaitu steatosis dan steatohepatitis.⁽⁵⁹⁾

Steatosis hati adalah terdapatnya lemak intrahepatik, sekitar 5% dari berat hati. Dengan sedikit atau tidak adanya peradangan atau kerusakan sel-sel hati.⁽²¹⁾

Steatohepatitis didefinisikan secara histologi, yaitu terjadi proses nekroinflamasi atau kerusakan sel-sel hati dari steatosis hati.⁽²¹⁾

Kriteria Objektif:

Hasil pemeriksaan radiologi dan hasil laboratorium enzim transaminase

4. Jenis kelamin

Jenis kelamin dikelompokkan menjadi laki-laki dan perempuan.

5. Umur

Definisi operasional:

Umur adalah satuan waktu untuk mengukur keberadaan manusia.

Kriteria Objektif:

Usia ditegaskan berdasarkan tanggal kelahiran pasien yang tercantum pada rekam medik yang sesuai kartu identitas. Kriteria inklusi adalah subjek berusia ≥ 18 tahun.

6. Indeks Massa Tubuh

Definisi operasional:

Ukuran berat disesuaikan untuk tinggi, dihitung sebagai berat dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi dalam meter (kg/m^2).

Kriteria Objektif:

Indeks massa tubuh dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan (m)} \times \text{Tinggi Badan (m)}}$$

Dengan Interpretasi:

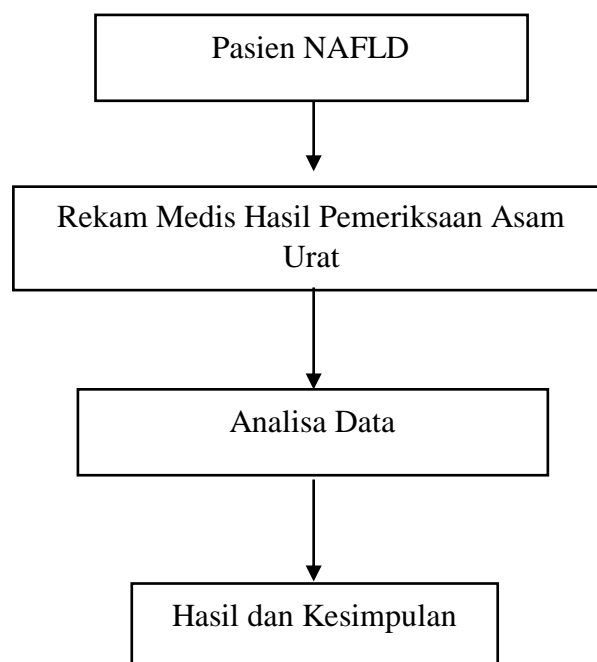
Nilai IMT	Status Gizi
< 18,5	: Berat Badan Kurang
18,5-22,9	: Normal

23- 24,9 :	Berat badan lebih
25-29,9 :	Obesitas I
>30 :	Obesitas II

IV.9. ANALISIS DATA

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 22. Metode analisis terdiri dari metode deskriptif dan uji statistik. Metode deksriptif bertujuan untuk memperoleh informasi umum tentang sampel penelitian. Metode statistik yang digunakan adalah perhitungan nilai rerata dan simpang baku (SB) serta sebaran frekuensi. Analisis statistik yang dilakukan adalah perhitungan statistik diskriptif dan sebaran frekuensi serta menggunakan dua pengukuran, yaitu *Pearson correlation* dan logistik multinomial. Hasil uji signifikan jika nilai $p < 0,05$. Hasil yang diperoleh akan ditampilkan dalam bentuk narasi yang dilengkapi dengan tabel.

IV.10. ALUR PENELITIAN



BAB V

HASIL PENELITIAN

V.1. ANALISIS KORELASI : ANTARA NAFLD DAN JENIS KELAMIN, DENGAN UMUR

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo sejak Januari 2018 sampai subjek penelitian terpenuhi. Penelitian ini melibatkan 149 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 22. Analisis statistik yang dilakukan adalah perhitungan statistik deskriptif dan sebaran frekuensi serta menggunakan dua pengukuran, yaitu *Pearson correlation* dan logistik multinomial. Hasil uji signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Pada Tabel 1, menunjukkan korelasi antara perlemakan hati non-alkohol dan jenis kelamin terbukti secara statistik. Korelasi Pearson menunjukkan signifikan $p = .000$, yang menunjukkan bahwa laki-laki dan perempuan memiliki kemungkinan yang berbeda untuk mengalami stadium NAFLD yang berbeda (lihat Tabel 1). Dengan menggunakan statistik yang sama, tidak ditemukan korelasi antara NAFLD dan usia. Kami membagi usia dengan ambang batas 40 tahun dan tidak menemukan perbedaan antara kedua kelompok usia tersebut. Sedangkan nilai statistik variabel lainnya bisa dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Hubungan Antara NAFLD dengan Jenis Kelamin dan Umur

Variabel	NAFLD		Total	p
	Steatohepatitis (%)	Simple Steatosis (%)		
Jenis Kelamin				
Laki-laki	12	58	70	P=0.000
Perempuan	43	36	79	
Total	55	94	149	
Umur				
<40 tahun	10	12	22	P=0.369
>40 tahun	45	82	127	
Total	55	94	149	
Hiperurisemia	11	63	74	P=0.000
Hiperurisemia	44	31	75	
Total	55	94	149	

V.2. ANALISIS KORELASI : NAFLD DAN KADAR ASAM URAT

Pada Tabel 2, menunjukkan korelasi berdasarkan usia, untuk pasien yang lebih muda dari 40 tahun, kami menemukan korelasi yang signifikan antara NAFLD dan uricemia ($p = 0.011$). Di sisi lain, untuk kelompok yang berusia lebih dari 40 tahun, korelasi juga terlihat ($p = 0.000$).

Tabel 2. Hubungan antara NAFLD dan Asam Urat, dengan Usia

	NAFLD	Kadar Asam Urat		Total	p	Pearson chi2
		Normourisemia (%)	Hiperurisemia (%)			
Usia <40 tahun	Steatohepatitis	3	7	10	0.011	6.4182
	<i>Simple Steatosis</i>	10	2	12		
	Total	13	9	22		
Usia >40 tahun	Steatohepatitis	8	37	45	0.000	25.5560
	<i>Simple Steatosis</i>	53	29	82		
	Total	61	66	127		

Pada Tabel 3 menunjukkan korelasi yang signifikan antara Steatohepatitis, hiperurisemia dan jenis kelamin perempuan $p < 0.05$. Korelasi yang tidak signifikan antara Steatohepatitis, hiperurisemia dan jenis kelamin laki-laki $p > 0.05$ (0.137).

Tabel 3. Hubungan antara NAFLD dan Kadar Asam Urat, dengan Jenis Kelamin

	NAFLD	Kadar Asam Urat		Total	p	Pearson chi2(1)
		Hiperurisemia (%)	Hiperurisemia (%)			
Laki- laki	Steatohepatitis	4	8	12	0.137	2.2154
	<i>Simple Steatosis</i>	33	25	58		
	Total	37	33	70		
Wanita	Steatohepatitis	7	36	43	0.000	35.3834
	<i>Simple Steatosis</i>	30	6	36		
	Total	37	42	79		

Pada Tabel 4 menunjukkan korelasi yang signifikan antara Steatohepatitis dengan hiperurisemia pada pasien obese dan non obese (19.5% vs 10.1%). Korelasi *pearson* (ρ) mewakili korelasi antara NAFLD dan kadar asam urat untuk setiap kelompok obesitas.

Tabel.4. Hubungan Steatohepatitis dan *Simple Steatosis* dengan Kadar Asam Urat Pada Pasien Obese dan Non Obese

		Steatohepatitis		<i>Simple Steatosis</i>		<i>Prob.</i>
		n	(%)	n	(%)	
Obesitas	Hiperurisemia	29	(19.5)	22	(14.8)	0.000
	Normourisemia	9	(6.0)	43	(28.9)	
Non-Obesitas	Hiperurisemia	15	(10.1)	9	(6.0)	0.000
	Normourisemia	2	(1.3)	20	(13.4)	

Pada Tabel 5, pasien laki-laki dan perempuan secara statistik memiliki kemungkinan NAFLD yang berbeda. Koefisien yang diperkirakan adalah 2,12 pada Model-1 dan 2,10 pada Model-2, atau ekuivalen dengan rasio ganjil 8,33 dan 8,13. Dengan kategori rujukan laki-laki, ini berarti kemungkinan penderita Steatohepatitis perempuan 8,23 kali lebih tinggi dibandingkan penderita laki-laki.

Tabel 5. Hasil Estimasi

Usia dikategorikan menjadi <40 dan > 40 tahun; Status BMI dikategorikan menjadi obesitas dan non-obesitas menggunakan Indeks Massa Tubuh dengan ambang batas 24,9; Status Fibrosis Hati diukur dengan kekakuan hati dengan ambang 7; kadar asam urat dikategorikan dengan threshold 6 untuk perempuan, dan 7 untuk laki-laki. Angka dalam tanda kurung adalah kesalahan standar, dan *** menunjukkan signifikansi pada 5 %.

Variabel Dependen		
<i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>		
(NAFLD)		
Variabel Independen	Model - 1	Model - 2
Jenis Kelamin	2.121*** (0.47)	2.096*** (0.47)
Umur	0.025 (0.02)	
Umur (Cat)		-0.513 (0.58)
Obesitas (Cat)	0.151 (0.47)	0.108 (0.47)
Kadar Asam Urat (Cat)	2.555*** (0.49)	2.500*** (0.48)
Constant	-2.712*** (1.032)	-1.329*** (0.40)

Sumber: Estimasi Penulis

BAB VI

PEMBAHASAN

VI.1. ANALISIS KORELASI : ANTARA NAFLD DAN JENIS KELAMIN, DENGAN UMUR

Penelitian ini mencakup 149 subjek penelitian dengan usia antara 22-88 tahun. Didapatkan korelasi yang signifikan antara perlemakan hati non-alkohol dan jenis kelamin wanita. Hal ini sesuai dengan penelitian Jaruvongvanich V dkk⁽⁶⁰⁾ ditemukan hubungan antara asam urat serum dan NAFLD lebih tinggi ditemukan pada perempuan daripada pada laki-laki. Hasil ini sesuai dengan penelitian Yang dkk⁽⁶¹⁾ yang menyatakan bahwa efek independen hiperurisemia pada NAFLD lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki. Perbedaan jenis kelamin mengenai hubungan antara kadar asam urat dan NAFLD mungkin terletak pada fakta bahwa estrogen berfungsi sebagai agen urikosurik, yang dapat menurunkan kadar asam urat melalui degradasi dan ekskresi urat. Estrogen sebagai urikosurik menjadi mekanisme yang mendasari perbedaan jenis kelamin mempengaruhi kadar asam urat atau prevalensi gout.⁽⁶²⁾

Hormon estrogen merupakan agen urikosurik, yang dapat menurunkan kadar asam urat.⁽⁶²⁾ Sehingga pada penelitian ini, didapatkan untuk pasien usia > 40 tahun dengan Steatohepatitis (45) lebih banyak dibandingkan dengan usia <40 tahun (10) dan korelasi yang signifikan antara Steatohepatitis, hiperurisemia dan jenis kelamin perempuan.

Untuk pasien steatosis dengan usia >40 tahun sebanyak 82 subjek, dan untuk usia > 40 tahun adalah 12 subjek. Penelitian Yang C dkk⁽⁶¹⁾ bahwa perempuan

dengan hiperurisemiamemiliki risiko NAFLD yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan hiperurisemiaterlepas dari usia, IMT, komponen sindrom metabolik dan variabel klinis lainnya. Studi sertoglu dkk⁽⁷⁾ berdasarkan analisis multivariat dan univariat keduanya menunjukkan bahwa hiperurisemiamemiliki hubungan yang signifikan dengan usia yang lebih muda [OR(95%CI),0,930(0,884-0,979),p=0,005].

VI.2. ANALISIS KORELASI : NAFLD DAN KADAR ASAM URAT

Pada penelitian ini menunjukkan korelasi yang signifikan antara Steatohepatitis dengan hiperurisemia pada pasien obese dan non obese (19.5% vs 10.1%). Hal ini berbeda dengan penelitian Yang C dkk⁽⁶¹⁾ hubungan antara hiperurisemiadan NAFLD didapatkan tidak signifikan pada subjek obese baik secara univariat ataupun multivariat. Namun, berbeda didapatkan pada subjek non obese, kelompok dengan hiperurisemia secara signifikan insiden NAFLD didapatkan lebih tinggi daripada kelompok dengan hiperurisemia (25,2% vs. 10,2%, P<0,001).

Obesitas, terutama obesitas sentral, dikaitkan dengan terjadinya resistensi insulin melalui proses inflamasi. Resistensi insulin, berhubungan dengan hiperinsulinemia dan hiperglikemia, sitokin adiposit (adipokin) yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, profil lipid yang abnormal, hipertensi dan peradangan pembuluh darah.⁽⁶³⁾ Hiperinsulinemia dan resistensi insulin terkait secara independen dengan lipid plasma, asam urat dan tekanan darah pada pasien non diabetes.⁽⁶³⁾ Resistensi insulin dapat mengurangi ekskresi asam urat dan meningkatkan kadar asam urat.⁽⁵¹⁾

Obesitas lemak *visceral* relatif terkait dengan hiperurisemia tipe produksi berlebih. Pengurangan lemak *visceral* secara signifikan berhubungan dengan penurunan kadar asam urat.⁽⁴⁶⁾ Konsentrasi serum adiponektin dan lemak *visceral* keduanya berkorelasi signifikan dengan kadar asam urat serum.⁽⁴⁴⁾

Kadar asam urat yang tinggi dapat memicu disfungsi endotel, resistensi insulin, stress oksidatif dan inflamasi sistemik. Sehingga hal ini menjadi penyebab progresifitas dari non-alkoholik steatohepatitis.⁽⁶⁰⁾ Penelitian terbaru mengemukakan kemungkinan bahwa asam urat adalah salah satu faktor resiko terjadinya steatohepatitis dengan mengaktivasi jalur ROS (*reactive oxygen species*).⁽⁵⁰⁾⁽⁴⁸⁾ Namun, mekanisme yang mendasari patogenesis dan perkembangan NAFLD masih belum sepenuhnya dipahami. Hipotesis *two hit* dapat menjelaskan patogenesis dari non-alkoholik steatohepatitis. Hit kedua melibatkan stress oksidatif, peroksidasi lipid dan disfungsi mitokondria.⁽⁴⁸⁾

Hanya jenis kelamin dan kadar asam urat yang secara signifikan mempengaruhi terjadinya penyakit hati berlemak non-alkohol. Pasien laki-laki dan perempuan secara statistik memiliki kemungkinan NAFLD yang berbeda. Koefisien yang diperkirakan adalah 2,12 pada Model-1 dan 2,10 pada Model-2, atau ekuivalen dengan rasio ganjil 8,33 dan 8,13. Dengan kategori rujukan laki-laki, ini berarti kemungkinan penderita Steatohepatitis perempuan 8,23 kali lebih tinggi dibandingkan penderita laki-laki.

Studi Ballestri dkk⁽⁶⁴⁾ mengemukakan bahwa peningkatan cedera dan peradangan hati perempuan premenopause memiliki resiko lebih rendah untuk

fibrosis hati dibandingkan dengan laki-laki dan perempuan dengan pascamenopause.⁽⁶⁴⁾ Pada studi ini ditemukan korelasi antara NAFLD dan kadar asam urat signifikan untuk pasien perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian Yang dkk⁽⁶¹⁾, mengemukakan bahwa efek independen dari hiperurisemia pada NAFLD lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki.⁽⁶¹⁾

BAB VII

PENUTUP

VII.1. RINGKASAN

1. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) berhubungan dengan kadar asam urat baik pada obese maupun non-obese
2. Usia berhubungan dengan kadar asam urat pada pasien *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)
3. Jenis kelamin perempuan berhubungan dengan kadar asam urat pada pasien *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

VII.2. KESIMPULAN

Kadar asam urat lebih tinggi pada steatohepatitis dibandingkan pada *simple steatosis*.

VII.3. SARAN

Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dan mendalam mengenai hubungan antara beratnya NAFLD dan kadar asam urat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):155–61.
2. Fan J-G, Kim S-U, Wong VW-S. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Oct;67(4):862–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.003>.
3. Cahyono SB, Bayupurnama P, Ratnasari N, Maduseno S, Nurdjanah S. Ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease among medical check up patients. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc*. 2013;14(3):145–9.
4. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;4(5):389–98. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30039-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30039-1).
5. Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *J Hepatol* [Internet]. 2009;50(5):1029–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.11.021>.
6. Zhang C, Song H, Yang L, Liu Y JG. iMedPub Journals Does High Level of Uric Acid Lead to Nonalcoholic Fatty Liver Disease ? Abstract Correlation between NAFLD and SUA. *G J Dig Dis*. 2018;4:1–7.
7. Sertoglu E, Ercin CN, Celebi G, Gurel H, Kayadibi H, Genc H, et al. The

- relationship of serum uric acid with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* [Internet]. 2014;47(6):383–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.029>.
8. Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. *JHEP Reports* [Internet]. 2019;1(1):30–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.004>.
 9. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: A tale of “second hit.” *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1158–65.
 10. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, Weir CJ, Walters MR. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(1):79–82.
 11. Malakouti M, Kataria A, Ali SK, Schenker S. Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients – What Should I Do? *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):1–10.
 12. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361–73.
 13. Neuman MG, Malnick S, Maor Y, Nanau RM, Melzer E, Ferenci P, et al. Alcoholic liver disease: Clinical and translational research. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2015 Dec;99(3):596–610. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014480015001859>
 14. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver

- fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–54.
15. Kessoku T, Ogawa Y, Yoneda M, Imajo K, Sumida Y, Eguchi Y, et al. Simple scoring system for predicting cirrhosis in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):10108–14.
 16. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and Steatohepatitis: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;15(1):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
 17. Iqbal U, Perumpail B, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines* [Internet]. 2019 Mar 18;6(1):41. Available from: <https://www.mdpi.com/2305-6320/6/1/41>.
 18. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. 2009;13(1):9–19.
 19. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Qjm*. 2009;103(2):71–83.
 20. HI ES, EA ES. Type 2 Diabetes and Developmental Origin of Non-Alcohol Fatty Liver Disease and Future Directions of Treatment. *Clin Exp Pharmacol*. 2016;6(5).
 21. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol*. 2017;9(16):715–32.
 22. Das C, Baruah M, Singh D. Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A

- road less travelled. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(6):990.
23. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2015;14(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-015-0123-1>
 24. Schwenger KJP, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1712–23.
 25. de Alwis NMW, Anstee QM, Day CP. How to Diagnose Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* [Internet]. 2016;34(1):19–26. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/447277>
 26. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2018;10(8):530–42.
 27. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol* [Internet]. 2008;32(6 SUPPL. 1):58–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320\(08\)73994-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320(08)73994-0).
 28. Nalbantoglu I, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):9026–37.
 29. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):475–85.
 30. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;213:8–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>.

31. Iwadate Y, Kato JI. Identification of a formate-dependent uric acid degradation pathway in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 2019;201(11):1–18.
32. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016.
33. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res* [Internet]. 2017;8(5):487–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003>.
34. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: Causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):1–7.
35. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res* [Internet]. 2017;8(5):537–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2016.11.004>.
36. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenez CA, Tanabe K, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: Evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J*. 2014;28(8):3339–50.
37. Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, et al. Uric Acid Stimulates Fructokinase and Accelerates Fructose Metabolism in the Development of Fatty Liver. *PLoS One*. 2012;7(10).

38. Foretz M, Even PC, Viollet B. AMPK activation reduces hepatic lipid content by increasing fat oxidation in vivo. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
39. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005;1(2):80–6.
40. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1737–42.
41. Wang H, Zhang H, Sun L, Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res.* 2018;10(9):2749–63.
42. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern Med.* 2007;46(17):1353–8.
43. Kim T, Lee S, Yoo J, Kim S, Yoo S, Song H, et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4(1):1–7.
44. Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. *Intern Med.* 2008;47(13):1175–80.
45. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.*

2014;2014.

46. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013;288(38):27138–49.
47. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2018;44:38–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002>.
48. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients* [Internet]. 2017 Apr 14;9(4):387. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/387>.
49. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart: Failure validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003;107(15):1991–7.
50. Luo C, Lian X, Hong L, Zou J, Li Z, Zhu Y, et al. High Uric Acid Activates the ROS-AMPK Pathway, Impairs CD68 Expression and Inhibits OxLDL-Induced Foam-Cell Formation in a Human Monocytic Cell Line, THP-1. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(3–4):538–48.
51. Shih MH, Lazo M, Liu SH, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2015;114(4):314–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.11.014>.

52. Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxì A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(7):757–66.
53. Satou R, Penrose H, Navar LG. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(12):1–15.
54. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2017;1863(5):1106–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.019>.
55. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(6):339–46.
56. Lu ZY, Shao Z, Li YL, Wulasihan M, Chen XH. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: An 8-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2016;22(13):3663–9.
57. Wu SJ, Zhu GQ, Ye BZ, Kong FQ, Zheng ZX, Zou H, et al. Association between sex-specific serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: A large population-based study. *Med (United States).* 2015;94(17):e802.
58. Wong T, Wong RJ, Gish RG. Diagnostic and treatment implications of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis.

Gastroenterol Hepatol. 2019;15(2):83–9.

59. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(6):1388–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
60. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):1031–5.
61. Yang C, Yang S, Xu W, Zhang J, Fu W, Feng C. Association between the hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease risk in a Chinese population: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(5):1–12.
62. Park JW, Lee JH, Cho HJ, Id YH, Kang EH, Shin K, et al. Influence of androgen deprivation therapy on serum urate levels in patients with prostate cancer : A retrospective observational study. *PLoS One.* 2018;13 (12)(Ci):1–14.
63. Bonora E, Capaldo B, Perin PC, del Prato S, de Mattia G, Frittitta L, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2008;18(9):624–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2007.05.002>.
64. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo

A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017;34(6):1291–326.





REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 126/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2020

Tanggal: 6 Februari 2020

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH19110980	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Rasdiana	Sponsor	
Judul Peneliti	Profil Asam Urat Pada Pasien Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)		
No Versi Protokol	3	Tanggal Versi	28 Januari 2020
No Versi PSP	3	Tanggal Versi	28 Januari 2020
Tempat Penelitian	RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 6 Februari 2020 sampai 6 Februari 2021	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan 	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan 	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan