

# **TESIS**

**KESESUAIAN GAMBARAN ULTRASONOGRAPHY GRAYSCALE DAN DOPPLER  
DENGAN FIBROSCAN DALAM MENDETEKSI FIBROTIK HEPAR PADA PASIEN  
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

**THE SUITABILITY OF GRAYSCALE AND DOPPLER ULTRASONOGRAPHY WITH  
FIBROSCAN IN DETECTING FIBROTIC LIVER IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER  
DISEASE PATIENTS**



**dr.Gerda Widya Nengsi**

**C125171003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1  
(Sp.1) PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**KESESUAIAN GAMBARAN ULTRASONOGRAPHY GRAYSCALE DAN  
DOPPLER DENGAN FIBROSCAN DALAM MENDETEKSI FIBROTIK  
HEPAR PADA PASIEN NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

**GERDA WIDYA NENGSI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**KESESUAIAN GAMBARAN ULTRASONOGRAPHY GRAYCALE DAN DOPPLER  
DENGAN FIBROSCAN DALAM MENDETEKSI FIBROTIK HEPAR  
PADA PASIEN NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Disusun dan diajukan oleh :

**GERDA WIDYA NENGSI**

Nomor Pokok :C125171003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 September 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Prof. DR. dr. Bachtiar Murtala Sp.Rad (K)  
NIP. 19610703 198903 1 003

dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed  
NIP. 19721223 200212 2 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas

DR. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)  
NIP. 19710908 200212 2 002

Prof. dr. Budu, Ph.D,Sp.M., M.Med,Ed  
NIP. 19661231 199503 1 009



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Gerda Widya Nengsi

Nomor Mahasiswa : C125171003

Program Studi : Ilmu Radiologi

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

Makassar, Januari 2022



menyatakan,

**Gerda Widya Nengsi**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul *Kesesuaian gambaran ultrasonography gray scale dan Doppler dengan fibroscan dalam mendeteksi fibrotik hepar pada pasien non alcoholic fatty liver disease* . Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam program studi Dokter Spesialis -1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik, saran, dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan sebagai pihak, maka karya akhir ini akhirnya dapat selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof.Dr.dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K), selaku ketua komisi penasihat
2. Dr.Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med, Ed sekretaris komisi penasihat
3. dr.Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), selaku anggota komisi penasihat
4. Dr.dr.Nu'man AS Daud, Sp.PD-KGEH, selaku anggota komisi penasihat
5. Dr.dr.Burhanuddin Bahar, MSC, selaku anggota komisi penasihat

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta

ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat, dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi FK- Unhas ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pasca sarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K) M.Med Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr.dr.Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin. dr. Rafika Rauf, Sp.Rad selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin., dr. Rosdiana, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K), dr. Junus Baan, Sp.Rad(K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Dario Nelwan, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir Sp.Rad, dr. Isqandar Mas'oud, Sp.Rad, dr. Sri Mulyati, Sp.Rad, dr. Taufiqulhidayat, Sp.Rad, serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar dan RSUPTN Makasar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar atas bantuan dan kerja samanya
5. Teman terbaik angkatan Juli 2017 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
6. Kedua orang tua saya H.Muh.Nawir dan Hj.St.Madyang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat dan dukungan moril maupun materil.
7. Kepada kakak tercinta saya dr.Nasaruddin Nawir, Sp.OG yang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat dan dukungan moril maupun materil.
8. Khususnya kepada Suami tercinta saya Alef Rasyidi Pababbari, SE, M.Ak, Anak-anak tercinta saya Naurah Khalisah, Nafeelah Khanza, dan Alesha Qanita atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat, serta doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang saya dalam menjalani pendidikan.

9. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya

Makassar, Januari 2022

Gerda Widya Nengsi

## ABSTRAK

**GERDA WIDYA NENGSI.** *Kesesuaian Gambaran Ultrasonography Grayscale dan Doppler dengan Fibroscan dalam Mendeteksi Fibrotik Hepar pada Pasien Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (dibimbing oleh Bachtiar Murtala dan Sri Asriyani).

Penelitian ini bertujuan menilai kesesuaian gambaran ultrasonography grayscale dan doppler dengan fibroscan dalam mendeteksi fibrotik hepar pada pasien *non-alcoholic fatty liver disease*.

Metode yang digunakan adalah kajian potong lintang. Penelitian dilakukan di Instalasi Radiologi Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar dari bulan April 2021 - Juli 2021. Populasi adalah semua pasien yang dikirim ke Bagian Radiologi Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan klinis *non-alcoholic fatty liver disease* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel sebanyak 32 pasien dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 19 (59.4%) orang dengan rentang usia 31 - 68 tahun. Pasien dilakukan pemeriksaan ultrasonography grayscale dan doppler dengan fibroscan untuk menilai gambaran fibrotik hepar. Data dianalisis secara statistik melalui uji korelasi spearman. Dikatakan terdapat korelasi jika nilai  $P < 0,05$ .

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat kesesuaian antara gambaran permukaan hati, diameter *vena hepatica*, dan *mean portal vein velocity* dengan derajat fibrosis berdasarkan fibroscan ( $p > 0,05$ ) pada pasien *non-alcoholic fatty liver disease*. Terdapat kesesuaian antara *echoparenkim* ( $p = 0,005$ ), tip hati ( $p = 0,009$ ), dan ukuran hati ( $p = 0,037$ ) dengan derajat fibrosis berdasarkan fibroscan dengan korelasi sedang dan arah positif pada pasien *non-alcoholic fatty liver disease*. Terdapat kesesuaian antara skoring USG dan derajat fibrosis berdasarkan fibroscan ( $p = 0,001$ ) dengan korelasi sedang dan arah positif pada pasien *non-alcoholic fatty liver disease*.

Kata kunci: *non-alcoholic fatty liver disease*, fibroscan, *ultrasonography gray Scale*



## ABSTRACT

**GERDA WIDYA NENGSI.** *The Suitability of Grayscale and Doppler Ultrasonography with Fibroscan in detecting Fibrotic Liver in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients* (Supervised by **Bachtiar Murtaia** and **Sri Asriyani**)

This study aims to assess the suitability of grayscale and Doppler ultrasonography with fibroscan in detecting fibrotic liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

The research method used was a cross-sectional study. This research was conducted at the Radiology Installation at the Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from April to July 2021. The Study population was all patients who were sent to the Radiology section of the Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital with clinical non-alcoholic fatty liver disease who met the inclusion and exclusion criteria. The patient underwent grayscale and Doppler ultrasonography with fibroscan to assess the appearance of fibrotic liver. The data were analyzed statistically through the Spearman correlation test and it was said that there was a correlation if the P value  $<0.05$ . This study involved as many as 32 samples with male sex with a total of 19 (59.4%) people with an age range of 31-68 years.

The results of this study show that there is no congruence between the appearance of the liver surface, hepatic vein diameter and mean portal vein velocity and the degree of fibrosis based on fibroscans ( $p>0.05$ ) in patients with non-alcoholic fatty liver disease. There is concordance between echoparenchyma ( $p=0.005$ ), liver tip ( $p=0.009$ ) and liver size ( $p=0.037$ ) and the degree of fibrosis based on fibroscans with moderate strength and positive correlations in non-alcoholic fatty liver disease patients. There is concordance between ultrasound scoring and fibrosis degree based on fibroscan ( $p=0.001$ ) with moderate strength and positive correlation in non-alcoholic fatty liver disease patients.

**Keywords:** Non alcoholic fatty liver disease; fibroscan; grayscale ultrasound



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>SAMPUL DEPAN</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xix</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
I.1. Latar Belakang Masalah .....	<b>1</b>
I.2. Rumusan Masalah .....	<b>8</b>
I.3. Tujuan Penelitian .....	<b>8</b>
I.3.1. Tujuan Umum .....	<b>8</b>
I.3.2. Tujuan Khusus .....	<b>8</b>
I.4. Hipotesis .....	<b>9</b>
I.5. Manfaat Penelitian .....	<b>9</b>

<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>10</b>
A. Anatomi dan Fisiologi .....	10
B. Defenisi.....	12
C. Insiden dan Epidemiologi.....	13
D. Etiologi dan Faktor resiko .....	15
E. Patogenesis .....	18
F. Diagnosis Penentuan Fibrosis Hati .....	21
F.1 Metode Invasif .....	21
F.2 Metode Noninvasif.....	22
G.2.1 Petanda Langsung (Direct Marker) .....	22
G.2.2 Petanda Tidak Langsung (Indirect Marker) .....	22
G. Klasifikasi dan Staging.....	23
H. Gejala Klinis .....	24
I. Diagnosis .....	24
<b>BAB III. KERANGKA PENELITIAN .....</b>	<b>41</b>
A. Kerangka Teori .....	41
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
A. Desain Penelitian .....	42
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	42
C. Populasi Penelitian .....	42
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	42
E. Perkiraan Besar Sampel .....	42
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	43
1. Kriteria Inklusi .....	43

2. Kriteria Eksklusi .....	44
G. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	44
G.1. Identifikasi Variabel .....	44
G.2 Klasifikasi Variabel .....	45
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	45
I. Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	49
J. Cara Kerja .....	49
J.1 Alokasi Subyek .....	49
J.2 Prosedur Penelitian .....	50
J.3 Alur Penelitian .....	52
K. Pengolahan dan Analisis Data .....	52
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN .....</b>	<b>54</b>
A. Hasil penelitian .....	54
A.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	54
B. Pembahasan .....	65
<b>BAB VI. PENUTUP .....</b>	<b>76</b>
A. Kesimpulan .....	76
B. Saran .....	77
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>78</b>

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Distribusi sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin dan umur	54
2. Distribusi sampel penelitian berdasarkan morfologi hepar	55
3. Distribusi sampel penelitian berdasarkan hemodinamik hepar serta derajat fibrosis berdasarkan transient elastography (fibroscan)	56
4. Kesesuaian antara permukaan hati dengan derajat fibrosis berdasarkan transient elastography (fibroscan) pada <i>non alcoholic fatty liver disease</i>	57
5. Kesesuaian antara tip hati dengan derajat fibrosis berdasarkan transient elastography (fibroscan) pada <i>non alcoholic fatty liver disease</i>	58
6. Kesesuaian antara echo parenkim dengan derajat fibrosis berdasarkan transient elastography (fibroscan) pada <i>non alcoholic fatty liver disease</i>	59
7. Kesesuaian antara ukuran hati dengan derajat fibrosis berdasarkan transient elastography (fibroscan) pada <i>non alcoholic fatty liver disease</i>	60
8. Kesesuaian antara diameter vena hepatika dengan derajat fibrosis berdasarkan transient elastography (fibroscan) pada <i>non alcoholic fatty liver disease</i>	61
9. Kesesuaian antara mean Portal Vein Velocity (PVV) dengan derajat fibrosis berdasarkan Transient Elastography (fibroscan) pada <i>non alcoholic fatty liver disease</i>	62
10. Kesesuaian masing-masing variabel morfologi dan hemodinamik hepar dengan derajat fibrosis hati berdasarkan transient elastography (fibroscan) pada pasien <i>non alcoholic fatty liver disease</i>	63

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Anatomi hepar	11
Lobus dan segmen hepar	12
Penyebab yang sering ditemukan pada steatosis hepar sekunder	16
Faktor Risiko Non Alcoholic Fatty Liver Disease	18
Patogenesis NAFLD	19
Clinical Progression NAFLD	20
Klasifikasi perlemakan hati	23
Ultrasonografi hati normal	27
Ultrasonografi morfologi hati berdasarkan permukaan dan sudut..	28
Gambaran Sonographic Grey Scale pada liver normal dan beberapa macam grade fatty liver.	30
Pola aliran vena hepatica di Doppler	31
Spectral Doppler US dari kecepatan maksimum dalam vena portal subjek kontrol dan pasien dengan steato hepatitis non alcohol (NAFLD)	34
Scoring card correlation between liver stiffness.	36
Potongan Elastografi Transien Castera Berkorelasi dengan Fibrosis	37
Gambaran Transien Elastografi	38

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	85
Lampiran 2. Persetujuan Setelah Penjelasan .....	86
Lampiran 3. Data dan Sampel Penelitian .....	87
Lampiran 4. Curriculum Vitae .....	88

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
cm	: <i>Centimeter</i>
cm/s	: Centimeter/ second
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DR	: Doktor
g	: Gram
NAFLD	: Non alcoholic fatty liver disease
mis	: Misal
mm	: millimeter
MPPV	: <i>Mean Portal vein velocity</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PPV	: <i>Portal vein velocity</i>
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SWE	: <i>Shear Wave Elastography</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Hati merupakan organ yang sangat penting yang berfungsi sebagai pusat metabolisme tubuh. Hati menerima semua darah yang datang dari usus melalui vena porta dan akan menyimpan dan mengubah bahan-bahan makanan yang diterima vena porta. Hati memproduksi empedu yang disimpan dalam kantong empedu dan akan dikeluarkan bila diperlukan. Empedu dalam saluran pencernaan bermanfaat untuk absorpsi lemak dan vitamin-vitamin yang larut dalam lemak yaitu vitamin A, vitamin D, vitamin E dan vitamin K. Oleh karena itu bila terdapat gangguan fungsi normal hati, maka akan terjadi gangguan metabolisme dan timbul berbagai gejala penyakit. Beberapa penyakit hati yang akan timbul diantaranya hepatitis, hepatitis kronis, sirosis hati dan bahkan kanker hati. (Gastroenterological Society of Australia, 2019)

Perlemakan hati (fatty liver) diklasifikasikan menjadi 2 yaitu sebagai alkoholik atau non-alkoholik. Dikatakan perlemakan hati alkoholik apabila pada wanita sering mengkonsumsi alcohol harian melebihi 20 gram dan 30 gram pada pria. (Hashimoto,2014). Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) sendiri memiliki definisi yang mencakup 1) non alcoholic fatty liver (NAFLD), atau  $\geq 5\%$  steatosis (lemak) dalam hepatosit, 2) non alcoholic steatohepatitis (NASH), atau adanya infiltrasi lemak dengan hepatosit inflamasi dan *ballooning* dengan atau tanpa fibrosis, dan 3) sirosis NASH, atau fibrosis tahap akhir dari hepar tidak tergantung pada penggunaan alkohol atau faktor lain yang terkait dengan steatosis hati. (Kelly N, 2019)

Non alcoholic fatty liver masih merupakan masalah kesehatan di dunia. Diketahui bahwa prevalensi non alcoholic fatty liver berkisar antara 15-20% pada populasi dewasa di Amerika Serikat, Jepang dan Italia. Diperkirakan 20-30% di antaranya berada dalam fase yang lebih berat (non alkoholik steato hepatitis). Di Indonesia, penelitian mengenai perlemakan hati non alkoholik masih belum banyak. *Lesmana* melaporkan 17 pasien non alkoholik steatohepatitis, rata-rata berumur 42 tahun dengan 29% gambaran histologi hati menunjukkan steatohepatitis disertai fibrosis. Sebuah studi populasi dengan sample cukup besar oleh *Hasan dkk* mendapatkan prevalensi perlemakan hati non alkoholik sebesar 30.6%. (PAPDI, 2014)

Faktor risiko yang terkait dengan penyakit fatty liver adalah metabolic sindrom, diabetes melitus tipe 2, terdapat penelitian juga menemukan bahwa pada pasien etnik hispanik lebih tinggi ditemukan fatty liver dibandingkan pasien Afrika. Jenis kelamin dan usia juga tercantum sebagai faktor risiko dari fatty liver. Fatty liver sering ditemukan pada pria dan pada mereka yang berusia lebih muda hingga usia paruh baya, dengan penurunan angka kejadian yang tercatat setelah usia 50-60 tahun. Lifestyle, diet dan merokok juga merupakan faktor risiko dari fatty liver. (BenedictM,2017)

Salah satu dampak perkembangan penyakit hati adalah munculnya fibrosis hati. Dalam meta-analisis baru-baru ini, perkembangan fibrosis hati pada pasien dengan NASH histologis pada awal menunjukkan tingkat perkembangan fibrosis tahunan rata-rata 0,09 (95% CI: 0,06-0,12). Faktanya, NASH sekarang diperingkat sebagai penyebab paling umum kedua transplantasi hati dan kemungkinan akan menyialip hepatitis sebagai penyebab nomor satu transplantasi hati di masa depan, karena lebih banyak pasien virus hepatitis C yang diobati dengan rejimen anti virus yang sangat kuratif. (Hashimito, 2014; Chasalani, 2017)

Biopsi hati merupakan gold standar untuk mengidentifikasi keberadaan steatohepatitis dan fibrosis. Namun, biopsi mahal, membutuhkan keahlian untuk interpretasi, dan membawa beberapa morbiditas dan mortalitas terkait prosedur. Dengan demikian, harus dilakukan pada mereka yang akan mendapat manfaat paling banyak dari diagnostik, bimbingan terapi, dan informasi prognostik. Namun, dalam praktik klinis, metode noninvasif, termasuk penilaian panel dan pencitraan biomarker, lebih banyak diterapkan daripada biopsi untuk mendiagnosis NAFLD. (Chalasan,2017)

Terdapat 2 pendekatan pada metode noninvasif yaitu pendekatan "*biological*" yaitu berdasarkan kuantifikasi biomarker dalam sampel serum atau pendekatan "*physical*" berdasarkan pengukuran kekakuan hati. Meskipun pendekatan ini saling melengkapi, mereka didasarkan pada rasional yang berbeda. Kekakuan hati sesuai dengan sifat fisik yang asli dan intrinsic dari parenkim hati, sedangkan serum biomarker menunjukkan beberapa parameter klinis dan serum yang tidak berhubungan dengan hati, yang terkait dengan NASH atau tahap fibrosis, sebagaimana dinilai oleh biopsi hati. (Castera,2019)

Ultrasonography gray scale (USG) merupakan tes pencitraan lini pertama yang digunakan dalam praktek klinis pada individu dengan dugaan NAFLD. Ultrasonografi merupakan metode pencitraan yang paling umum digunakan untuk diagnosis steatosis hati karena tersedia secara luas, bebas radiasi, hemat biaya. USG menilai perubahan ekogenisitas hati dengan estimasi semikuantitatif berdasarkan derajat steatosis hepatic dan menyebabkan dari lacuna tidak dapat dibuat presisi kuantifikasi histopatologi steatosis. Gambaran ultrasonografi yang khas pada NAFLD adalah hiperekogenisitas yang dibandingkan dengan parenkim ginjal kanan, atenuasi distal, dan adanya area *focalsparing*. Penilaian steatosis oleh ultrasound didasarkan pada ekogenisitas hati. Pada

Grade 1: steatosis ringan, yaitu dengan sedikit peningkatan ekogenisitas parenkim hati dengan visualisasi normal diafragma dan margin pembuluh intrahepatic, Grade 2: steatosis moderat dengan peningkatan ekogenisitas sedang dan sedikit gangguan visualisasi pembuluh intrahepatik dan diafragma dan Grade 3: steatosis parah dengan peningkatan ekogenisitas yang ditandai dengan buruk atau tidak adanya visualisasi batas pembuluh darah intrahepatik, diafragma, dan bagian posterior dari lobus kanan hati. (Kamali L,2019; Tarzarni MK,2014; AlizadehA,2018)

Ultrasound memiliki tingkat sensitivitas 100% untuk mendeteksi lemak hati yang melibatkan lebih dari 33% hati. Satu meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa dibandingkan dengan histologi, ultrasound memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas 94% untuk steatosis sedang-berat. Sebaliknya, ultrasound tidak mampu mendeteksi steatosis kurang dari 20% atau steatosis pada individu dengan obesitas morbid. Selain itu, keakuratan ultrasound untuk penilaian steatosis hati dipengaruhi oleh adanya fibrosis parah dan variabilitas intra dan interobserver. (Zhou JH,2019; Castera L,2019)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kamali dkk (2019), ultrasound memiliki sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV dalam mendeteksi penyakit perlemakan hati masing-masing adalah 73%, 69%, 80%, dan 61%. Pada pasien dengan fibrosis hati, kinerja diagnostik ultrasound dalam mendeteksi penyakit perlemakan hati adalah 75% dan 60% untuk sensitivitas dan spesifisitas masing-masing dengan PPV dan NPV 80% dan 52%. AUC adalah 0,679 (90,0-509,849) dengan  $P < 0,05$ . Selain itu, sensitivitas, spesifisitas, PPV, NPV, dan AUC (95%CI) pada kurva ROC pada pasien tanpa fibrosis adalah 66%, 78%, 76% ,68%, dan 0,726 (0,536-0,916), masing-masing, dengan  $P < 0,05$ . (Kamali L,2019)

Selain menilai fibrosis, vena porta dan vena hepatica juga perlu dinilai. Dengan menggunakan USG Doppler probe 3,5 MHz untuk mengevaluasi vena hepatica tengah selama inhalasi dalam sebagai pendekatan subkostal atau interkostal kanan, dan sudut dikoreksi berdasarkan arah pembuluh darah. Koreksi otomatis dari parameter dilakukan oleh peralatan dan analisis gelombang yang dilakukan selama 2-3 periode gelombang. Gelombang hepatic dibagi menjadi tiga kategori. Tiga bentuk gelombang fasik normal, bentuk gelombang bifasik tanpa aliran balik, dan bentuk gelombang monofasik atau datar. (Alizadeh A,2018)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Borges dkk (2011), terdapat perbedaan yang diamati dalam pola gelombang kecepatan aliran vena hepatic di Doppler antara steatotic dan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol, pola gelombang yang dominan adalah triphasic, sedangkan pada kelompok dengan penyakit perlemakan hati, pola tersebut adalah biphasic atau monophasic. Dengan USG Doppler, 22 dari 40 pasien steatotic (55%) menunjukkan pola vena hepatica abnormal, 16 orang (40%) dengan pola monofasik dan 6 orang (15%) dengan pola biphasic. Pada uji Mann-Whitney, perbedaan frekuensi pola gelombang kecepatan aliran vena hepatica abnormal antara kedua kelompok adalah signifikan secara statistik ( $p < 0,0001$ ). (BorgesV,2011)

Selain vena hepatica, perlu dinilai juga vena porta. Pemeriksaan kecepatan vena porta pada pasien dengan NAFLD menunjukkan bahwa vena portal mungkin berguna untuk diagnosis penyakit dan pemantauan respons terhadap pengobatan. Metode ini tidak melibatkan paparan radiasi, tersedia, dan tidak mahal. Penentuan bentuk gelombang spektral Doppler pada pasien dengan NAFLD, yang didiagnosis berdasarkan kadar serum amino transferase abnormal.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ulsan S (2011), Kecepatan rata-rata vena porta dalam orang sehat adalah 32,15 cm / s (kisaran, 13,60-55,00 cm / s), sedangkan kecepatan rata-rata portal vena pada pasien dengan NAFLD yaitu 27,60 cm/s (kisaran, 18,10-46,60 cm / s). Dimana dapat disimpulkan bahwa kecepatan aliran rata-rata vena porta menurun pada pasien dengan NAFLD. (Ulsan S, 2011)

Fibroscan atau yang sering disebut transient elastography merupakan salah satu metode non invasive untuk mengukur kekakuan hati secara non-invasif, baru-baru ini disetujui oleh *the United States Food and Drug Administration* untuk digunakan pada orang dewasa dan anak-anak dengan penyakit hati. Cara menggunakan fibroscan ini adalah pasien dalam posisi terlentang, probe ditempatkan di lobus hati kanan dalam posisi intercostal atau sesuai sumbu vibrator. Vibrator tersebut akan menghasilkan gelombang suara dengan amplitude dan frekuensi rendah (50 Hz) yang memicu timbulnya elastic shear wave yang kemudian merambat saat melintasi jaringan dibawahnya. Derajat kekakuan hati didapatkan dari pengukuran kecepatan gelombang suara serta pantulannya; semakin keras atau kaku sebuah jaringan, maka gelombang suara akan semakin cepat dihantarkan (Enomoto M et al, 2014). Satuan kekakuan hati adalah kilopascal (kPa) yang dicapai dalam 10 replikasi dengan keberhasilan 60% dan kisaran interkuartil < 30%. Hasilnya dinyatakan sebagai F0 dan F1 (normal), F2 (fibrosis ringan), F3 (fibrosis sedang), dan F4 (fibrosis berat). Level cut off 7,1,9,5, dan 14,5 kPa ditetapkan sebagai level yang lebih tinggi dari pada F2, F3, dan F4, kadar yang lebih tinggi dari F2 dianggap sebagai adanya fibrosis. Selain itu, keparahan steatosis dinilai sebagai S0, S1, S2, dan S3 berdasarkan tingkat lemak dalam hati sebagai S0: steatosis lebih rendah dari 11%, S1: steatosis 11% -33%, S2: steatosis 34% -66 %, dan S3: steatosis > 66%. (Alizadeh A, 2018)

*Tapperetal* melaporkan kinerja fibroscan pada 164 pasien dengan NAFLD yang terbukti biopsi (median BMI 32,2 kg / m<sup>2</sup>) dari Amerika Serikat. Cutoff pengukuran kekakuan hati optimal untuk fibrosis lanjut adalah 9,9 kPa dengan sensitivitas 95% dan spesifisitas 77%. (Tapper EB,2015; AlizadehA,2018)

*Zhang dkk (2019)* membuktikan bahwa transient elastography / fibrosis memiliki sensitivitas 83,3% dan spesifisitas 66,7% dengan PPV 75%, dan NPV 76,9% untuk mendiagnosis F $\geq$ 2, memiliki sensitivitas 90,0% dan spesifisitas 95,7% dengan PPV 90%, dan NPV 95,7% untuk mendiagnosis F $\geq$ 3, memiliki sensitivitas 100,0% dan spesifisitas 100,0% dengan PPV 100%, dan NPV 100% untuk mendiagnosis F=4 (sirosis). (Zhang G,2019)

Berdasarkan uraian hasil penelitian yang telah disebutkan diatas, maka peneliti memandang penting untuk melakukan penelitian “Kesesuaian gambaran ultrasonography gray scale dan Doppler dengan fibroscan untuk deteksi fibrotic hepar pada pasien non alcoholic fatty liver disease”.

## **B. Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan diatas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat kesesuaian gambaran ultrasonography gray scale dan Doppler dengan fibroscan dalam mendeteksi fibrotic hepar pada pasien non alcoholic fatty liver disease?

## C. Tujuan Penelitian

### C.1. Tujuan Umum:

Didapatkan kesesuaian gambaran ultrasonography grayscale dan Doppler dengan fibroscan dalam mendeteksi fibrotik hepar pada pasien non alcoholic fatty liver disease

### C.2. Tujuan Khusus

- a. Menilai gambaran echo parenkim hati dengan pemeriksaan ultrasonography gray scale hepar pada pasien non alcoholic fatty liver disease;
- b. Menilai gambaran permukaan hati dengan dengan pemeriksaan ultrasonography gray scale hepar pada pasien non alcoholic fatty liver disease;
- c. Menilai gambaran tepi hati dengan dengan pemeriksaan ultrasonography gray scale hepar pada pasien non alcoholic fatty liver disease;
- d. Menilai gambaran ukuran hati dengan pemeriksaan ultrasonography gray scale hepar pada pasien non alcoholic fatty liver disease;
- e. Menilai gambaran diameter vena hepatica menggunakan Doppler pada pasien non alcoholic fatty liver disease;
- f. Menghitung kecepatan aliran vena porta menggunakan Doppler pada pasien non alcoholic fatty liver disease;
- g. Menentukan derajat fibrosis menggunakan fibroscan pada pasien non alcoholic fatty liver disease;
- h. Menganalisa kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan ultrasonography gray scale dan Doppler dengan derajat fibrosis hati menggunakan fibroscan

pada pasien non alcoholic fatty liver disease;

#### **D. Hipotesis Penelitian**

Ada kesesuaian dan linearitas gambaran ultrasonography grayscale dan Doppler dengan fibroscan dalam mendeteksi fibrosis hati pada pasien non alcoholic fatty liver disease.

#### **E. Manfaat Penelitian**

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang hasil dari metode non invasif dalam menentukan gambaran fibrosis pada pasien non alcoholic fatty liver disease.
- b. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan pengembangan penelitian selanjutnya tentang metode diagnostik radiologi dan fatty liver dimasa yang akan datang.

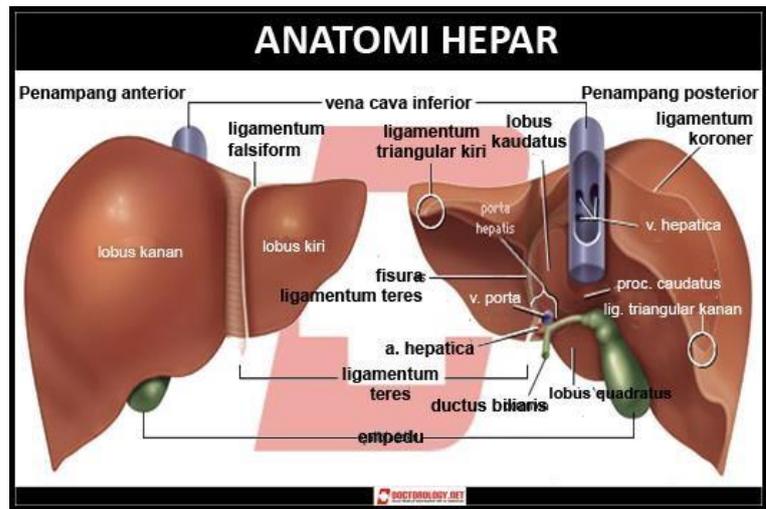
## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Anatomi dan Fisiologi**

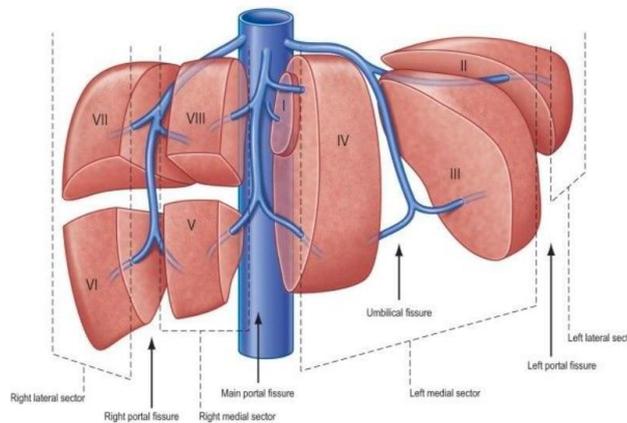
Hati adalah organ abdomen paling besar dengan berat antara 1.2-1.8kg, yang menempati sebagian besar kuadran atas abdomen terletak intraperitoneum kecuali batas posterior atas yang bersinggungan dengan diafragma dan berhubungan dengan retroperitoneal. Hati merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks. Batas antara hati berada sejajar dengan ruang intercostal V kanan dan bawah menyerong ke atas dari iga IX kanan dan ke iga VII kiri. Permukaan posterior hati berbentuk cekung dan terdapat celah transversal sepanjang mulai dari system porta yang mengandung arteri hepatica, vena porta dan ductuskoledokus. Sistem vena porta terletak didepan vena cava dan di balik kandung empedu (*Rifai Amiruddin,2014*)

Hati memiliki 2 lobus yang biasanya dijelaskan dalam dua cara, dengan anatomi morfologis dan oleh anatomi fungsional. Hati terletak di kuadran kanan atas rongga perut di bawah hemidiaphragma kanan, serta dilindungi oleh tulang rusuk dan mempertahankan posisinya melalui refleksi peritoneum, disebut sebagai ikatan ligamen. Meskipun bukan ligamen yang sesungguhnya, perlekatan ini bersifat avaskular dan dalam kontinuitas dengan kapsul Glisson atau setara dengan peritoneum visceral hati. (*Franciscus,2018*)



**Gambar 1** Anatomi hepar (Sherif RZ, 2014)

Berdasarkan klasifikasi Couinaud, hati dibagi menjadi delapan segmen fungsional independen. Setiap segmen memiliki pedicle portal sendiri yang terdiri dari arteri, cabang portal, dan saluran empedu dengan cabang vena hati terpisah yang menyediakan aliran keluar. Pembagian segmen didapatkan delapan buah segmen (subsegmen hepar) yaitu lobus kiri yang terdiri dari S I (lobuskaudatus), S II (segmen posterior lateral sinistra), S III (segmen anterior lateral sinistra), S IV (segmen medial sinistra), sedangkan lobus kanan adalah S V (segmen anterior medial dextra), S VI (segmen anterior lateral dextra), S VII (segmen posterior lateral dextra) dan S VIII (segmen posterior medial dextra). Pemberian nama ini sesuai dengan kebalikan arah jarum mulai dari lobuskaudatus bila dilihat dari kaudal. (Sibulesky, 2013)



**Gambar 2** Lobus dan segmen hepar (Sherif RZ, 2014)

Hati memiliki dua vaskularisasi. Vena porta memberikan darah vena tekanan rendah dari sirkulasi splenik dan terdiri 75% - 80% dari aliran darah ke hepar yang mengakibatkan kecenderungan hati menjadi target metastasis dan infeksi yang berasal dari gastrointestinal. Tersisa 20%-25% aliran kehepar berasal dari arteri hepatica yang merupakan tekanan darah sistemik. Hati secara pasif menerima aliran porta, sehingga tidak memiliki kemampuan untuk mengendalikan vena porta. Sebaliknya hati dapat mengendalikan aliran arteri hepatica dengan meningkatkan atau mengurangi aliran untuk mengimbangi perubahan pada vena porta sehingga dapat mempertahankan aliran hepatic total mendekati konstan. (David L. Coyetal, 2015)

Fungsi hati memiliki metabolik zat gizi dan toxin yang diabsorpsi usus, sintesis garam empedu, enzim-enzim, albumin dan faktor koagulasi, tempat penyimpanan glikogen dan pengaturan hormon (David L. Coyetal, 2015)

## **B. Definisi**

Dikatakan sebagai perlemakan hati apabila kandungan lemak di hati (sebagian besar terdiri atas trigliserida) melebihi 5% dari seluruh berat hati. Karena pengukuran berat hati sangat sulit dan tidak praktis, diagnosis dibuat berdasarkan analisis specimen biopsy jaringan hati yaitu ditemukannya minimal 5-10% sel lemak dari keseluruhan hepatosit. Kriteria lain yang juga sangat penting adalah pengertian non alkoholik. Batas untuk menyatakan seseorang minum alcohol yang tidak bermakna sempat menjadi perdebatan. Tetapi lebih banyak ahli yang menyepakati bahwa konsumsi alcohol sampai 20 g per hari masih bisa digolongkan sebagai non alkoholik. (*SetiatiS, et al. 2014*)

### **C. Insidens dan Epidemiologi**

Prevalensi NAFLD meningkat secara signifikan paralel dengan peningkatan obesitas dan saat ini merupakan penyebab tersering dari penyakit hepar kronis di Amerika Serikat dan seluruh dunia. Studi memperkirakan bahwa 75 sampai 100 juta orang di Amerika Serikat (30-40% dari populasi orang dewasa) mungkin memiliki NAFLD dengan mayoritas NAFL dan diperkirakan 16 juta (5% dari populasi orang dewasa) memiliki NASH. Data epidemiologi menunjukkan prevalensi global NAFLD pada populasi berbeda sebagai berikut: Amerika Serikat 30%, Timur Tengah 32%, Amerika Selatan 32%, Asia 27%, Eropa 24%, dan Afrika 13%. Terdapat tren yang cukup menarik dimana terdapat peningkatan prevalensi NAFLD pada usia pediatric. Data berbasis autopsy menunjukkan prevalensi pada anak 2-19 tahun sebesar 9,6% setelah disesuaikan berdasarkan usia, jenis kelamin, ras, dan etnis, serta lebih dari 38% pada anak obesitas. (*Pappachan JM, et al. 2017*)

Prevalensi NAFLD pada individu dengan berat badan normal tanpa adanya factor risiko metabolic dilaporkan sekitar 16 % meningkat menjadi 43-60% pada pasien dengan

diabetes, 91% pada pasien obesitas yang menjalani operasi bariatrik, dan hingga 90% pada pasien dengan hiperlipidemia. Prevalensi NAFLD juga meningkat dengan usia kurang dari 20% di bawah usia 20 hingga lebih dari 40% di atas usia 60 dan memang usia yang lebih tua telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk steatosis hati dan perkembangan untuk fibrosis dan sirosis.

Kematian meningkat pada pasien dengan steatohepatitis dan fibrosis lanjut tetapi tidak pada pasien tanpa bukti steato hepatitis dan fibrosis (dikenal sebagai *bland steatosis*). Sebuah studi tindak lanjut jangka panjang dari 129 pasien dengan biopsi yang terbukti NAFLD menunjukkan bahwa mortalitas tidak meningkat pada pasien dengan steatosis sederhana, tetapi meningkat pada pasien dengan NASH. Kematian terkait terutama dengan penyakit kardiovaskular meskipun kematian terkait hati lebih sering terjadi pada pasien dengan sirosis NASH. Tinjauan sistematis baru-baru ini dari 221 pasien dengan biopsi terbukti NASH menunjukkan bahwa usia pasien dan tingkat peradangan pada biopsi hati awal adalah prediktor independen dari perkembangan menjadi fibrosis lanjut sementara faktor-faktor seperti diabetes, hipertensi dan obesitas bukanlah prediktor yang signifikan secara statistik. Temuan ini mendukung bahwa kehadiran fibrosis lanjut dikaitkan dengan peningkatan mortalitas keseluruhan, kemungkinan besar dari kejadian kardiovaskular. (*ThanNN, et al. 2015*)

Di Indonesia, penelitian mengenai perlemakan hati non alkoholik masih belum banyak. Lesmana melaporkan 17 pasien steatohepatitis non alkoholik, rata-rata berumur 42 tahun dengan 29% gambaran histologi hati menunjukkan steatohepatitis disertai fibrosis. Sebuah studi populasi dengan sampel cukup besar oleh Hasan dkk mendapatkan prevalensi perlemakan hati non alkoholik sebesar 30.6%. (*SetiatiS, 2014*)

## D. Etiologi dan Faktor Risiko

Insidens NAFLD meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah kriteria sindrom metabolik pada pasien. Ketika dibandingkan dengan pasien non-diabetes (disamakan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan berat badan), pasien dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki isi lemak hepar 80% lebih tinggi. Menariknya, ada beberapa pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dengan NAFLD yang memiliki hasil fungsi tes hepar yang normal, yang dapat mengarahkan bahwa prevalensi NAFLD pada pasien diabetes tipe 2 lebih tinggi dari yang dilaporkan pada populasi pasien ini. Sebagai tambahan, pasien diabetes melitus tipe 2 memiliki risiko tinggi berkembang menjadi NASH juga peningkatan risiko 2-4 kali lipat mengalami perlemakan hepar dengan komplikasi terkait. (*PappachanJM,et al. 2017*)

**TABLE 1** | Common causes of secondary hepatic steatosis.

### MACROVESICULAR STEATOSIS

- Significant alcohol consumption
- Hepatitis C (especially genotype 3)
- Wilson's Disease
- Lipodystrophy
- Starvation
- Parenteral nutrition
- Abetalipoproteinemia
- Medications (e.g., amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids, mipomersen, lomitapide)

### MICROVESICULAR STEATOSIS

- Reye's syndrome
- Acute fatty liver of pregnancy
- HELLP syndrome
- Metabolic disorders (e.g., lecithin-cholesterol-acyltransferase (LCAT) deficiency, cholesterol ester storage disease, Wolman's disease)
- Medications (e.g., valproate, antiretroviral drugs)

**Gambar 3.** Penyebab yang sering ditemukan pada steatosis hepar sekunder. (Ismail A, et al. 2019)

Mirip seperti yang telah diamati pada pasien dewasa, obesitas juga dipertimbangkan menjadi faktor risiko untuk perkembangan NAFLD pada anak.

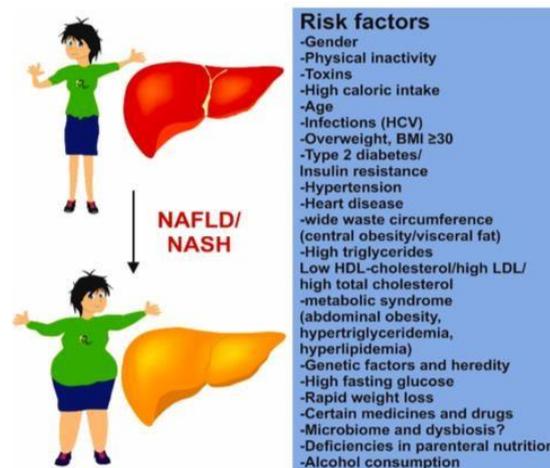
Berdasarkan *Study of Child and Adolescent Liver Epidemiology*, diperkirakan sepertiga anak obesitas memiliki NAFLD. Oleh karena itu, perlemakan hati merupakan kelainan hepar tersering yang ditemukan pada anak usia 2-19 tahun. (BenedictW,et al. 2017)

NAFLD berkembang paling banyak ditemukan pada pasien ras Hispanik. Pada populasi Hispanik juga terdapat peningkatan kejadian steatohepatitis dan sirosis. Berdasarkan penyelidikan genetik, tercatat bahwa ras Hispanik memiliki isi lemak hepar 2 kali lipat lebih tinggi apabila mereka memiliki alel homozygous PNPLA3, dimana gen ini mempengaruhi metabolisme lemak dan pasien memiliki peningkatan isi lemak hepar, cadangan trigliserida, dan inflamasi. Terdapat peningkatan kasus NAFLD pada populasi Asia, dan menariknya dapat ditemukan pada pasien dengan indeks massa tubuh normal.

Diet dipertimbangkan sebagai faktor risiko independen untuk perkembangan NAFLD, terutama diet tinggi lemak. Telah ditunjukkan bahwa melalui restriksi energi dan manipulasi makronutrien diet seperti restriksi karbohidrat, lemak, atau peningkatan asam lemak tunggal tidak jenuh dapat menurunkan sindrom metabolik. Diet dengan pola barat seperti tinggi konsumsi daging merah, biji-bijian olahan, kue, dan minuman tinggi gula berkaitan dengan kemungkinan lebih tinggi berkembangnya sindrom metabolik yang selanjutnya menjadi NAFLD. Studi retrospektif menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor risiko independen untuk onset NAFLD. Konsumsi rokok meningkatkan predisposisi perkembangan resistensi insulin. Gaya hidup kurang aktifitas fisik juga meningkatkan derajat keparahan NAFLD.

Sindrom polikistik ovarian (PCOS) merupakan kelainan endokrin pada wanita usia reproduktif dengan ciri obesitas dan resistensi insulin. Oleh karena itu, wanita dengan penyakit ini memiliki risiko lebih tinggi mengalami diabetes mellitus tipe 2.

Hiperandrogenisme pada pasien dengan PCOS diperburuk dengan resistensi insulin menyebabkan pasien berisiko mengalami NAFLD.



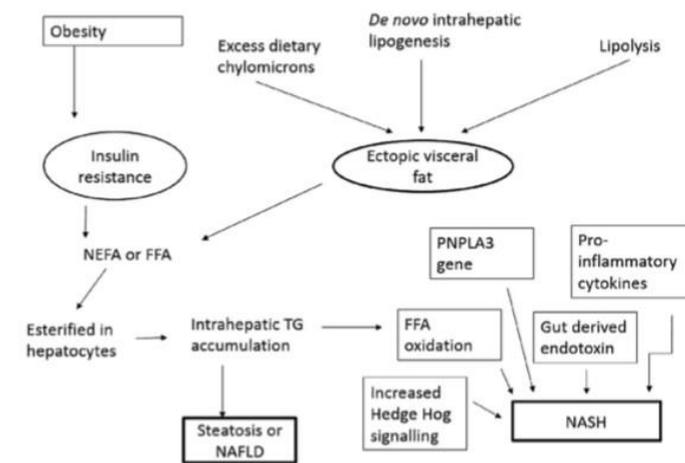
**Gambar 4.** Faktor Risiko Non Alcoholic Fatty Liver Disease. (DrescherHK,etal. 2019)

*Obstructive Sleep Apnea* (OSA) adalah obstruksi jalan napas komplis atau parsial akibat kolaps faringeal saat tidur. Penyakit ini terkait dengan diabetes mellitus, sindrom metabolik, dan penyakit kardiovaskular. Studi oleh Tannédkk, pasiendengan OSA berat memiliki resisten insulin dan memiliki persentase steatosis lebih tinggi dan peningkatan skor nekrosis dan fibrosis pada biopsi hepar ketimbang pasien tanpa OSA dengan indeks massa tubuh serupa. Hal ini diakibatkan kejadian hipoksemia dan hiperkapnia repetitif (hipoksia intermiten kronik) sehingga terjadi peningkatan sitokin proinflamasi disfungsi endotel, stress oksidatif, disregulasi metabolik hingga akhirnya menjadi resistensi insulin. (PappachanJM, et al. 2017)

## E. Patogenesis

Sejumlah besar literature telah terakumulasi dan menyediakan kerangka kerja untuk memahami patogenesis NAFLD. Dengan meningkatnya asupan kalori dan

perubahan komposisi makanan, kelebihan kalori disimpan sebagai lemak di dalam jaringan adiposa dan juga menyebabkan perubahan pada microbiome. Hal ini memicu perubahan permeabilitas usus dan peningkatan paparan sistemik terhadap produk mikroba usus, memicu aktivasi sistem kekebalan tubuh bawaan dan peradangan jaringan adiposa.



NEFA: Non esterified fatty acids, FFA: Free fatty acid, PNPLA: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, NASH: Non-alcoholic steatohepatitis

Fig. 2. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.

**Gambar 5** .Patogenesis NAFLD. (ThanNN,et al.2015)

Konsekuensi metabolik adalah perkembangan keadaan resisten insulin. Keadaan resisten insulin yang mendorong peningkatan lipolysis bersama dengan konsumsi kalori berlebih mengantarkan peningkatan beban lipotoksik lipid termasuk asam lemak bebas ke hati bersama dengan karbohidrat berlebih. Ini semakin diperparah oleh peningkatan lipogenesis denovo, yang didorong oleh hiperinsulinemia dan sensitivitas yang tetap terhadap efek lipogenik insulin dalam keadaan resisten insulin.

Hati mencoba bereaksi dengan meningkatkan oksidasi lipid dan ekspor lipid; ketika pemasukan dan sintesis lipid melebihi metabolisme dan ekspornya, kelebihan

lipid menumpuk di tetesan lipid, menciptakan hati berlemak. Baru-baru ini, telah ditunjukkan bahwa protein PNPLA3 terakumulasi pada permukaan tetesan lipid. Dalam kondistres lipotoksik, kerusakan proteasomal mendorong akumulasi seperti dimana, pada mereka dengan PNPLA3 mutan, gangguan lipolisis menyebabkan akumulasi lemak lebih lanjut. Namun, ini tidak menjelaskan bagaimana mutasi mendorong pengembangan steatohepatitis dan sirosis. Stres sel termasuk stress oksidatif dan respon protein yang tidak terbuka dapat memicu apoptosis, kematian sel, dan inflamasi. Apoptosis juga dapat memicu aktivitas regeneratif sel. Sementara banyak yang diketahui tentang bagaimana lipotoksitas mendorong kematian dan peradangan sel, masih ada kekurangan informasi tentang mekanisme biologis yang mendorong adaptasi dan regenerasi jaringan. Peradangan yang berkepanjangan mendorong remodeling fibrogenik pada hati. (AlbhaisiS,etal.2018)

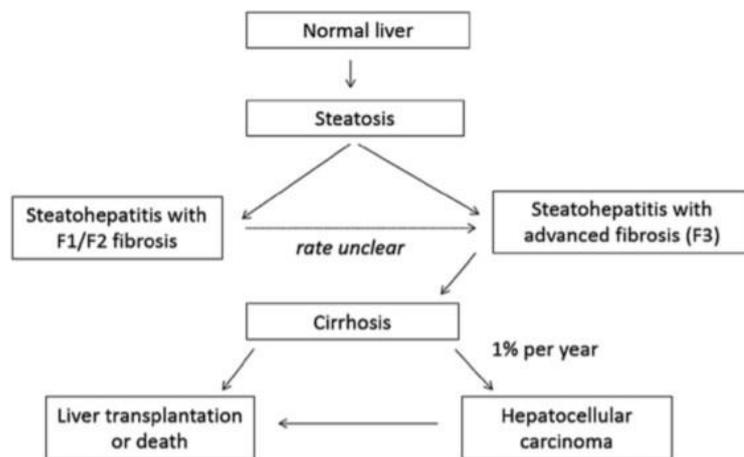


Fig. 1. Clinical progression of non-alcoholic fatty liver disease.

Gambar 6. Clinical Progression NAFLD. (ThanNN,et al.2015)

## **F. Diagnosis dan Penentuan Fibrosis Hati**

Dalam praktik klinik, ada dua metode untuk mengevaluasi fibrosis hati, yakni metode invasif dan noninvasif

### **F.1 Metode Invasif**

Untuk pendekatan invasif mengacu pada pemeriksaan biopsi hati, yang menilai secara histopatologis jaringan hati. Pemeriksaan hati biopsi dapat dilakukan secara perkutan, transvenous (baik transjugularli atau transfemoral), atau pembedahan (operasi terbuka atau laparoskopi).

Indikasi untuk biopsi hati adalah untuk diagnostik dan / atau tujuan prognostik, serta untuk perencanaan perawatan. Biopsi hati masih dianggap sebagai standar emas untuk penilaian fibrosis hati di berbagai penyakit hati kronis. Terlepas dari pemeriksaan histologis umum, biopsi hati juga dapat memberikan informasi mengenai morfometri, yang dapat memberikan informasi tambahan pada distribusi dan jumlah hati yang fibrosis. Semua bukti ini menggambarkan bahwa biopsi hati memainkan peran penting dalam diagnosis fibrosis hati. (Cheng, 2017)

Metode ini mempunyai cukup banyak keterbatasan. Kesalahan pengambilan sampel merupakan batasan utama untuk hati biopsi karena hanya 1/50 dari seluruh parenkim hati diperoleh. Kesalahan pengambilan sampel dapat diminimalkan dengan baik mendapatkan spesimen dengan ukuran yang cukup (setidaknya 2 cm panjangnya) atau dari lobus yang berbeda, yang mungkin tidak layak setiap saat. Komplikasi yang dilaporkan dengan baik dari pemeriksaan

biopsi hati termasuk rasa sakit, pendarahan seperti pendarahan luka, intraperitoneal, hemobilia atau hemotoraks, hipotensi akut atau sinkop vasovagal. Komplikasi berat seperti pendarahan yang tidak terkontrol, bakteremia dan sepsis jarang tetapi masih mungkin terjadi. Pada pasien dengan HCC, biopsi hati juga membawa risiko penyebaran sel kanker. (Cheng, 2017)

## **F.2. Metode noninvasif**

Petanda serum meliputi: petanda langsung (direct marker) dan petanda tidak langsung (indirect marker). Petanda langsung mencerminkan (turnover) MES, sedangkan petanda tidak langsung mencerminkan perubahan fungsi hati. (Nallagangula, 2017)

### **F.2.1 Petanda langsung (Direct marker)**

Petanda langsung terlibat langsung dalam deposisi dan eliminasi ECM yang diproduksi oleh HSC dan sel hati lainnya. Tingkat serum dari petanda-petanda ini meningkat dengan berkembangnya fibrosis. Petanda langsung fibrosis hati diklasifikasikan menurut struktur molekulnya. (Nallagangula, 2017)

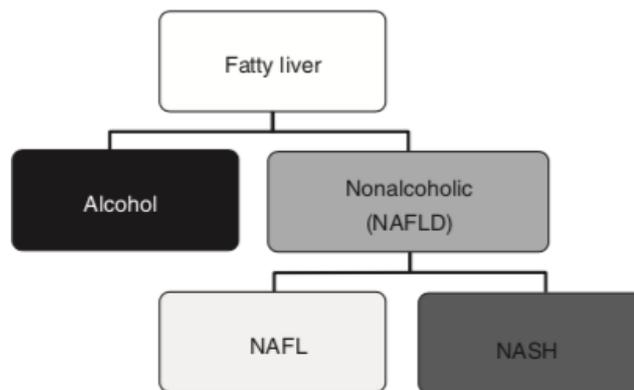
### **F.2.2 Petanda tidak langsung (Indirect marker)**

Petanda tidak langsung mencerminkan perubahan fungsi hati. Petanda ini berguna dalam mendiagnosis, mengevaluasi beratnya, memantau terapi dan juga menilai prognosis penyakit hati. Petanda ini termasuk pengukuran aktivitas enzim yaitu, aminotransferases, alkaline phosphatase (ALP) dan  $\gamma$ -glutamyl

transferase ( $\gamma$ GT), dan perkiraan bilirubin dan albumin dalam darah. Petanda tersebut merupakan petanda untuk kerusakan hati, bukan untuk fungsi hati dan seharusnya disebut tes kimia hati.

### G. Klasifikasi dan *Staging*

Fatty liver telah diklasifikasikan sebagai alkohol atau non-alkohol. Berdasarkan studi epidemiologis, penyakit hati alkoholik dapat terjadi ketika asupan alkohol harian melebihi 20 g pada wanita dan 30 g pada pria.



**Gambar 7.** Klasifikasi perlemakan hati. Seperti yang ditunjukkan, *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dapat mewakili *non alcoholic fatty liver* (NAFL) atau *non alcoholic steatohepatitis*, tergantung pada fitur histologis. (HashimotoE,etal.2014)

Untuk memberikan penilaian NAFLD yang konsisten dan dapat direproduksi, evaluasi fitur morfologis harus semiquantifikasi melalui sistem penilaian yang disepakati untuk memandu pengambilan keputusan klinis dan untuk digunakan dalam uji klinis. Tiga sistem penilaian histologis saat ini di gunakan: NASH clinical research network's NAFLD activityscore (NASH CRN-NAS), steatosis, activity, dan fibrosis (SAF), dan sistem pementasan Brunt. NAS menggunakan skor numerik untuk mengembangkan tingkat aktivitas, yang meliputi steatosis (0-3 poin), hepatoselularballooning (0-2 poin), dan

peradangan asinar (03 poin), serta tahap fibrosis terpisah (0-4). Menggunakan ambang <3 (skor aktivitas), NAS menunjukkan korelasi yang baik dengan tidak adanya diagnosis histologis NASH. Demikian juga, menggunakan ambang batas yang lebih besar dari atau sama dengan 5, NAS menunjukkan korelasi yang baik dengan memiliki diagnosis NAS. (Benedict W, et al. 2017)

## H. Gejala Klinis

Sebagian besar pasien dengan perlemakan hati nonalkoholik tidak menunjukkan gejala maupun tanda-tanda adanya penyakit hati. Kelelahan adalah gejala paling umum. Kecemasan, haus, perasaan perubahan suhu, dan kembung juga sering dikeluhkan. Selain itu juga terkadang muncul nyeri perut kuadran kiri atas, atau kanan atas. Nyeri mungkin tajam atau tumpul. (Setiati S, 2014; Khoonsari, et al, 2017)

## I. Diagnosis

### 1. Pemeriksaan Fisik

Diagnosis NAFLD memerlukan 4 tahap pendekatan: (1) steatosis hepar (via pencitraan atau histologi), (2) konsumsi alkohol sudah disingkirkan, (3) tidak ada etiologi rival, (4) tidak ada penyebab penyakit hepar kronik lain yang teridentifikasi. Pada pemeriksaan fisik, indeks massa tubuh dan *viscera adiposity* memberi petunjuk adanya kemungkinan NAFLD. Klinisi juga mencari tanda pemeriksaan fisik terkait penyakit hepar lain seperti cincin Kayser-Fleischer, adanya sindrom metabolic, cek apakah ada hepatomegaly. Bila dicurigai ada sirosis, klinisi perlu cek stigma sirosis seperti asites, splenomegaly, kaputmedusa, spider telangiectasia, eritema plamar, asterixis, dan *musclewasting*. (Iser D, 2013)

## 2. Pemeriksaan Laboratorium

### Pemeriksaan Darah dan Serum

Biopsi hati masih merupakan prosedur standar untuk mendiagnosis NASH. Selain risiko komplikasi selama operasi, ini melibatkan banyak bias karena hanya sedikit spesimen hati yang diambil, yang tidak selalu mewakili status aktual dari keseluruhan hati. Ini menjalankan risiko untuk meremehkan keparahan penyakit dalam banyak kasus. Oleh karena itu, menemukan biomarker andal yang dapat diukur dengan teknik yang kurang atau bahkan noninvasif sangat dibutuhkan.

Namun, NAFLD dan NASH adalah penyakit multifactorial yang kompleks dan oleh karena itu tidak ada penanda pengganti yang mungkin maha tahu untuk memprediksi hasil klinis atau manfaat terapi. Terlepas dari kenyataan bahwa semua penanda dan skor biomarker memiliki keterbatasan, minat meningkat dengan cepat dalam penggunaan penanda ini untuk memprediksi informasi tentang perkembangan dan hasil penyakit. Oleh karena itu, pengganti masing-masing biomarker dan skor yang ditawarkan oleh pasar harus digunakan dengan sangat hati-hati dan terbatas pada situasi di mana ia telah menunjukkan kemampuan yang kuat dalam manajemen penyakit. (*DrescherHK,et al.2019*)

Temuan paling umum pada pasien NAFLD adalah serum trigliserida yang tinggi dan kadar HDL dalam serum yang rendah. Peningkatan ringan alanineaminotransferase (ALT) dan aspartateaminotransferase (AST), hingga 3 kali lipat di atas batas normal, jika etiologi lain tidak ada, mungkin disebabkan ke NAFLD. Kadar enzim hati meningkat pada pasien NASH, dengan tingkat ALT umumnya lebih tinggi dari AST.

Dalam NAFLD, ada peningkatan sirkulasi kadar sitokin proinflamasi dan adipositokin. Adiponectin, yang merupakan sitokin antiinflamasi, menurun. Konsekuensinya adalah gangguan pada keseimbangan proinflamasi dan anti-inflamasi yang mengarah untuk hepatocyte necro inflammatory, fibrosis dan kematian seluler. Derivatif peroksidasi lipid juga mungkin terlibat dalam perkembangan kerusakan.

Faktor lainnya yang diaktifkan, yaitu sitokin profibrogenik, seperti interleukin (IL)-10 dan mentransformasikan faktor pertumbuhan- $\beta$ ; atau apoptosis faktor yang menguntungkan yaitu serum cytokeratin-18 (CK-18). (Dumitrascu DL,2018)

Penanda inflamasi umumnya terkait dengan NAFLD / NASH adalah: tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , IL-6, IL-8, matrix metalloproteinases dan high sensitivity C- reaktif Protein (hsCRP). Hubungan antara NAFLD dan penanda inflamasi seperti TNF-  $\alpha$ , IL-6 dan hsCRP baru-baru ini ditinjau oleh Neumanetal. Levelnya meningkat pada orang gemuk dibandingkan dengan orang kurus. Apoptosis hepatosit dapat diperkirakan melalui Cytokeratin (CK) -18, filamen intermediate utama protein hati, atau dengan uji M30. Asam hialuronat jika meningkat dapat memprediksi fibrosis dan steatosis. Kadar hepcidin meningkat pada anak-anak obesitas dengan NAFLD dibandingkan dengan subyek non-NAFLD yang gemuk ( $p < 0,001$ ). (Dumitrascu DL,2018)

### 3. Pemeriksaan Radiologi

Ultrasonografi dianggap sebagai suatu metoda noninvasif dan tidak mahal untuk mendiagnosis penyakit parenkim hati fokal dan difus. Ultrasonografi dapat mendeteksi sirosis hati pada pasien dengan dekompensasi fungsi hati, tetapi bukan metode yang cocok untuk mendeteksi perubahan akut. Temuan ini mengarah pada penelitian beberapa laboratorium dan metode pencitraan

noninvasif untuk penentuan jumlah fibrosis hati secara akurat dalam beberapa tahun terakhir. (Davoudi, 2015)

Evaluasi ultrasonografi terhadap derajat fibrosis dilakukan dengan menilai beberapa macam parameter ultrasonografi baik morfologi maupun hemodinamik seperti tip hepar, heterogenitas parenkim hepar, irregularitas maupun nodularitas permukaan hepar, ukuran hepar, dan kecepatan aliran vaskuler. Zheng dkk, menggunakan USG pada pasien hepatitis kronis untuk evaluasi hati tingkat inflamasi dan fibrosis, dan membandingkannya dengan temuan histopatologis. Mereka menemukan akurasi diagnostik USG secara signifikan lebih tinggi dari serologi. (Davoudi, 2015; Moon 2013)

Permukaan hati yang normal harus mulus tanpa benjolan yang menonjol atau lekukan. Parenkim hati normal adalah echogenitas homogen, biasanya sedikit lebih gelap dari lien dan sedikit lebih terang dari korteks ginjal. Permukaan hati dan batas pembuluh darah halus. (Dietrich, 2012)



**Gambar 8.** Ultrasonografi hati normal. Permukaan licin, sudut tajam dan echoparenkim homogen. (Das SD, 2016)



**Gambar 9.** Ultrasonografi morfologi hati berdasarkan permukaan dan sudut. (A).

Tampak permukaan sudut tumpul, (C). permukaan noduler dengan sudut bulat. (Moon dkk, 2013)

### 1. Ultrasonography Gray Scale

Ultrasonography Gray Scale (USG) merupakan tes pencitraan lini pertama yang digunakan dalam praktek klinis pada individu dengan dugaan NAFLD, terutama dengan steatosis sedang sampai berat. Ultrasonografi merupakan metode pencitraan yang paling umum digunakan untuk diagnosis steatosis hati karena tersedia secara luas, bebas radiasi, hematbiaya.

Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan menggunakan *convextransducer* 2-5 MHz. USG ini menilai perubahan ekogenisitas hati dengan estimasi semi kuantitatif berdasarkan derajat steatosishepatic dan menyebabkan lacuna tidak dapat dibuat presisi kuantifikasi histopatologi steatosis. Parenkim hati normal memiliki echotexture homogen dengan echogenicity sama dengan atau sedikit lebih besar dari pada korteks ginjal dan limpa. (Castera L,2019; ZhouJH,2019)

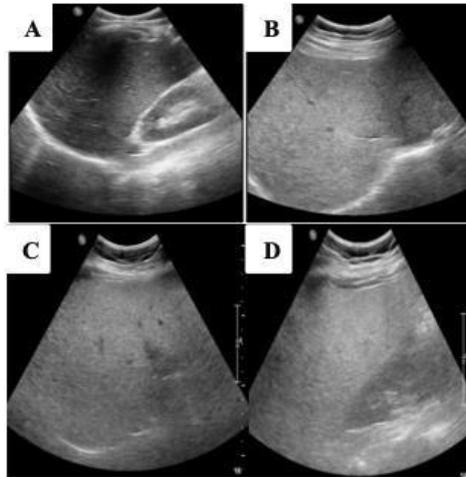
### **Keuntungan dan Kerugian**

Ultrasonography merupakan diagnostic test yang murah, tanpa radiasi, tersedia dimana saja dan mudah untuk digunakan dibandingkan dengan diagnostic test lainnya. Sedangkan kerugiannya adalah sensitivitas yang rendah pada individual dengan steatosis <20% atau BMI >40kg/m<sup>2</sup>. Interpretasi hasil juga berbeda-beda tergantung pemeriksa.

Pemeriksaan ini juga dipengaruhi oleh fibrosis dan kelebihan zat besi (iron). (Zhou JH,2019)

### **Gambaran NAFLD**

Gambaran ultrasonografi yang khas pada NAFLD adalah hiperekogenisitas yang dibandingkan dengan parenkim ginjal kanan, atenuasi distal, dan adanya area *focal sparing*. Penilaian steatosis oleh ultrasound didasarkan pada ekogenisitas hati. Pada grade 1: steatosis ringan, yaitu dengan sedikit peningkatan ekogenisitas parenkim hati dengan visualisasi normal diafragma dan margin pembuluh intrahepatic, Grade 2: steatosis moderat dengan peningkatan ekogenisitas sedang dan sedikit gangguan visualisasi pembuluh intrahepatik dan diafragma dan Grade 3: steatosis parah dengan peningkatan ekogenisitas yang ditandai dengan buruk atau tidak adanya visualisasi batas pembuluh darah intrahepatik, diafragma, dan bagian posterior dari lobus kanan hati.(Kamali L,2019; Tarzamni MK,2014; Alizadeh A,2018; Singh D,2013)



**Figure 1: Grey scale sonographic image of normal liver and various grades of fatty liver. A) Grade 0/normal, B) Grade I, C) Grade II, D) Grade III.**

**Gambar 10.** Gambaran Sonographic Grey Scale pada liver normal dan beberapa macam grade fatty liver. A) grade 0/normal. B) Grade I, C) Grade II, D) Grade III. (Gupta N, et al, 2019)

## 2. Doppler

Sonografi doppler warna dilakukan menggunakan probe 3,5 MHz (*Sonix Co.*). Evaluasi vena hepatica tengah selama inhalasi dalam sebagai pendekatan subcostal atau interkostal kanan dilakukan, dan sudut dikoreksi berdasarkan arah pembuluh darah. Koreksi otomatis dari parameter dilakukan oleh peralatan dan analisis gelombang dilakukan selama 2-3 periode gelombang. (*Alizadeh A, 2018*)

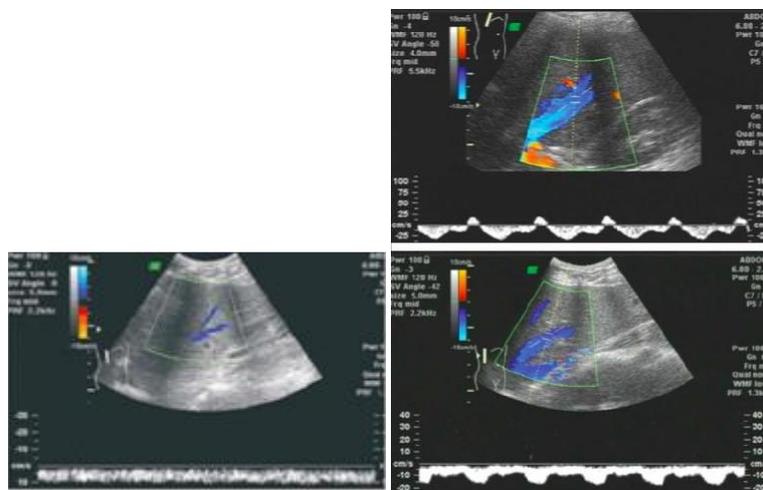
### **Vena hepatica**

Mode Doppler warna digunakan untuk identifikasi vena hepatica, dan untuk mengevaluasi pola dan aliran denyut nadi mereka.

### **Pemeriksaan dan Gambaran**

Evaluasi vena hepatica kanan distandarisasi pada tingkat ruang intercostal kanan ke-10 atau ke-11 selama periode napas pendek, di kejauhan 2,0 cm distal ke pertemuan vena hepatic, untuk menghindari artefak dalam bentuk pola gelombang. Analisis dicatat setidaknya empat siklus jantung (sekitar 6 detik). Sudut transduser sebesar 30 °.

Pola gelombang dikelompokkan menjadi tiga kelompok yaitu gelombang triphasic normal dengan aliran terbalik pendek, bentuk gelombang bifasik tanpa aliran terbalik tetapi berkibar(fluttering) lebih dari 10% dari amplitudo phasic rata-rata, dan bentuk gelombang datar monophasic dengan berkibar(fluttering) <10% dari amplitudo phasic rata-rata. Karena perubahan diameter pembuluh darah, hingga 2 mm per siklus jantung pada sistol dan diastole, selain arah aliran yang berbeda, velocimetry pada vena hepatica tidak dihitung.(Borges V,2011)



**Gambar 11.** Pola aliran vena hepatica di Doppler.Pada gambar atas, pola triphasic; pada gambar tengah, pola bifasik; pada gambar bawah, pola monofasik. (BorgesV,2011)

## **Aliran vena porta**

Teori terbaru menyatakan bahwa infiltrasi lemak hati dapat mempengaruhi hemodinamik dalam pembuluh hati. Ultrasonografi memiliki tingkat sensitivitas 100% untuk mendeteksi lemak hati yang melibatkan lebih dari 33% hati. Modalitas ini dapat mendukung diagnosis, tetapi tidak adanya temuan karakteristik tidak menghalangi diagnosis NAFLD. Pola aliran normal pada vena porta adalah bifasik dengan undulasi. Pemeriksaan kecepatan vena porta menggunakan ultrasound pada pasien dengan NAFLD menunjukkan bahwa nilai Doppler vena portal mungkin berguna untuk diagnosis penyakit dan pemantauan respons terhadap pengobatan. Sebagai metodologi, tidak melibatkan paparan radiasi, tersedia, dan tidak mahal. (*TarzamniMK,et al,2014; UluanS,et al,2011*)

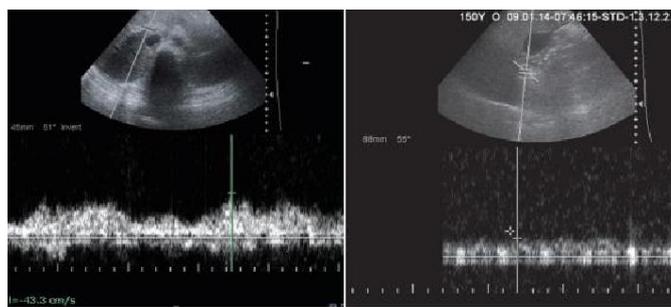
## **Gambaran NAFLD**

Pada penelitian yang dilakukan oleh *Uluan S (2011)*, Kecepatan rata-rata vena porta dalam orang sehat adalah 32,15 cm / s (kisaran, 13,60-55,00 cm / s), sedangkan kecepatan rata-rata portal vena pada pasien dengan NAFLD yaitu 27,60cm/s (kisaran, 18,10-46,60 cm / s). Dimana dapat disimpulkan bahwa kecepatan aliran rata-rata vena porta menurun pada pasien dengan NAFLD. (*UluanS,2011*)

*Balcietal.* mempelajari 105 pasien dengan hepatosteatosi dan 35 subyek sehat. Mereka menyimpulkan bahwa indeks pulsatilitas dan kecepatan rata-rata aliran darah vena porta menurun ketika infiltrasi lemak meningkat. Namun, pada penelitiannya tidak ditemukan korelasi antara tingkat fraksi lemak hati dan kecepatan vena portal ( $p>0,05$ ). Namun ditemukan bahwa terdapat perbedaan dalam kecepatan vena portal antara

pasien dengan NAFLD dan kelompok kontrol adalah signifikan secara statistik ( $p < 0,0001$ ). (Ulusan S,2011)

*Cioni et al.* telah lama melaporkan bahwa rentang kecepatan maksimum vena portal normal antara 20 dan 33 cm/s. Pada penelitian yang dilakukan oleh *Ulusan S dkk*, mendapatkan hasil kecepatan rata-rata portal vena dalam kelompok sehat adalah 32,15 cm/s (kisaran, 13,60-55,00 cm/s), sedangkan pada pasien dengan NAFLD memiliki kecepatan rata-rata portal vena sebesar 27,60 cm/s (kisaran, 18,10-46,60 cm/s). Tidak ada korelasi antara derajat fraksi lemak hepatic dan kecepatan vena porta ( $p > 0,05$ , R: 0,27). Demikian pula, tidak ada korelasi antara kecepatan vena portal dan adipositas subkutan atau abdominal ( $p > 0,05$ , R: 0,34). Namun, ada korelasi yang kuat antara tingkat adipositas subkutan dan fraksi lemak hati ( $p < 0,0001$ , R: 0,84). Ada juga korelasi yang kuat antara fraksi lemak hati dan akumulasi lemak intraperitoneal ( $p = 0,017$ , R: 0,63). Demikian pula, ada korelasi yang kuat antara fraksi lemak hati dan



akumulasi lemak retroperitoneal ( $p < 0,0001$ , R: 0,73). (OlteanuAV, et al. 2016; *Ulusan S*,2011)

*Erdogmus et al.* juga melaporkan penurunan indeks kecepatan vena portal terkait dengan peningkatan akumulasi lemak. Studi lain, dilakukan pada kohort pasien yang sangat besar, menyatakan bahwa kecepatan maksimum portal vena terutama lebih

rendah pada pasien dengan akumulasi lemak daripada pada orang sehat. (*OlteanuAV,et al, 2016*)

**Gambar 12.** Spectral Doppler US dari kec max dalam vena portal subjek kontrol dan pasien dengan steatohepatitisnonalcohol (NAFLD). A) Kecepatan max (Vmax) dalam vena portal subjek normal (43,30 cm / s). B) Vmax dalam vena portal pasien dengan NAFLD (18,10 cm/ s). (*Ulusan S,2011*)

### 3. Fibroscan

Transientelastography atau Fibroscan merupakan teknik yang paling banyak digunakan dalam diagnosis fibrosis hati, tidak hanya pada NAFLD tetapi juga pada berbagai penyakit hati kronis. TE mengukur kecepatan rambat gelombang frekuensi rendah (50 Hz) melalui parenkim hepatic menggunakan ultrasonografi dan dinyatakan dalam kilo Pascal (kPa); semakin tinggi kecepatan rambat, semakin besar kekakuan jaringan. (*Iruzubieta P,2018*)

Terdapat empat metode noninvasif untuk menilai kekakuan jaringan hati: TE, pSWE, 2D SWE dan MR elastography. Baik pSWE maupun 2D SWE melibatkan penggunaan teknologi ARFI. Meskipun pengukuran yang diperoleh dari masing-masing berkorelasi satu sama lain dan dengan tahap-tahap patologis fibrosis, masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan yang berbeda-beda. Strain elastografi dalam menilai fibrosis hati juga pernah dilaporkan namun literturnya terbatas. (*Barr RG, 2015*)

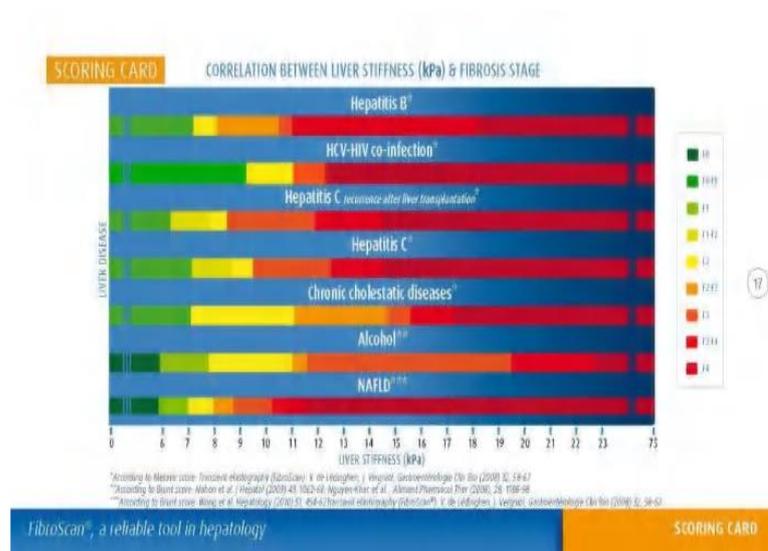
Transient elastography (TE) oleh Fibroscan (*EchoSens, Paris, Prancis*) adalah salah satu metode non-invasif yang paling banyak digunakan dan divalidasi untuk pemeriksaan fibrosis hati. Metode ini tidak menimbulkan rasa sakit, tidak terkait dengan potensi komplikasi, dan diterima dengan baik oleh pasien, terutama untuk pemeriksaan

berulang. TE akurat untuk stadium fibrosis hati dan dapat digunakan untuk prediksi mortalitas dan luaran pada pasien dengan penyakit hati kronis. Namun, beberapa poin harus dipertimbangkan ketika menggunakan TE untuk pemeriksaan fibrosis hati untuk menghindari kesalahan klasifikasi pasien. Kekakuan hati dapat dipengaruhi oleh status tidak puasa, peningkatan transaminase, kongesti jantung, dan kolestasis ekstrahepatik. Selain itu, jenis dan posisi pemeriksaan dan pengalaman operator juga dapat berdampak pada hasil TE. (*Perazzo H, 2015*)

Probe Fibroscan mentransmisikan getaran dengan amplitudo ringan dan frekuensi rendah (50 Hz) yang menginduksi gelombang geser elastis yang merambat melalui jaringan hati. Propagasi gelombang geser diikuti dengan menggunakan akuisisi ultrasound yang mengukur kecepatannya yang langsung berkorelasi dengan kekakuan hati: semakin kaku jaringan, semakin cepat gelombang merambat. Pemeriksaannya cepat (kurang dari 10 menit) dan dapat dengan mudah dilakukan di samping tempat tidur pasien. Secara singkat, probe ditempatkan dalam ruang interkostal di persimpangan antara xyphoid dan garis aksila median (mis., Pada lobus kanan hati, biasanya di mana biopsi hati akan dilakukan). Pengujian transient elastography memiliki beberapa keuntungan dibandingkan teknik lain untuk mendiagnosis fibrosis hati, karena dapat diulang setiap saat, Fibroscan tidak membutuhkan obat bius seperti pada biopsi hati, kecepatan akuisisi yang sangat tinggi dan tidak terpengaruh oleh jantung atau pergerakan pernafasan. (*Perazzo H, 2015*)

Nilai kekakuan hati antara 2.5 sampai 75 kPa. Hasilnya langsung tersedia dan operator-independent. Ini artinya bahwa pemeriksaan ini dapat dilakukan oleh perawat setelah kursus singkat (sekitar 100 kali pemeriksaan). Validitas dari

hasil kekakuan hati juga tergantung dari dua parameter penting: interquartile ratio (IQR), yang menggambarkan variabilitas dan dari pengukuran yang valid, tidak boleh lebih dari 20-30% dari nilai median; dan success rate (jumlah dari pengukuran yang berhasil dibagi jumlah total akuisisi) tidak lebih dari 60%. Baru-baru ini, dikatakan bahwa ratio IQR dan kekakuan hati < 0.21 berasosiasi dengan hasil Fibroscan yang baik dalam mendiagnosis fibrosis. Bagaimanapun juga, walaupun rata-rata keberhasilan rekomendasi 60%, tidak ada penelitian lain yang ditemukan rata-rata keberhasilan ini dalam hubungannya dengan penggunaan Fibroscan dalam mendiagnosis fibrosis. (Perazzo H, 2015)



**Gambar 13.** Scoring card correlation between liver stiffness (kPa) & fibrosis stage. (Ledingham VD, 2008)

Hasil pada fibroscan menunjukkan korelasi yang kuat dengan derajat fibrosis berdasarkan METAVIR. Dengan alat ini diukur kekakuan hati yang berkorelasi dengan derajat fibrosis. Kekakuan hati ini dihitung menggunakan kilopascal (kPa). Bila digunakan analisis ROC untuk semua pasien maka dengan

menggunakan Fibroscan, fibrosis diidentifikasi bila kekakuan hati  $\geq 8.3$  kPa, dengan sensitivitas 88.5% dan spesifisitas 74% (akurasi diagnostik 88.2%), sedangkan sirosis bila nilai kekakuan  $\geq 14$  kPa dengan sensitivitas 78.3% dan spesifisitas 98.2% (akurasi diagnostik 88.2%). Berbagai sistem skoring telah dipakai untuk menilai derajat fibrosis, tetapi saat ini yang direkomendasikan adalah sistem menurut METAVIR yang diajukan oleh *Poynard dkk*, yaitu:

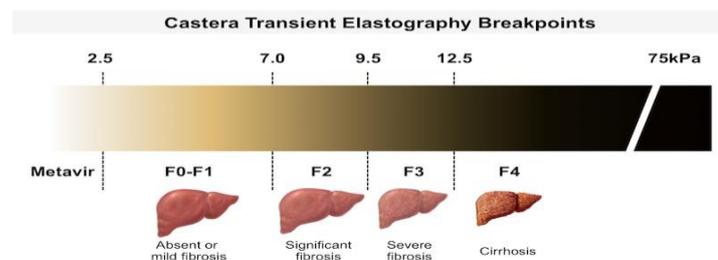
F0 (tanpa fibrosis)

F1 (Fibrosis ringan), ekspansi fibrosis sekitar zona portal sentral

F2 (Fibrosis moderate), septa yang meluas sampai ke lobules hati

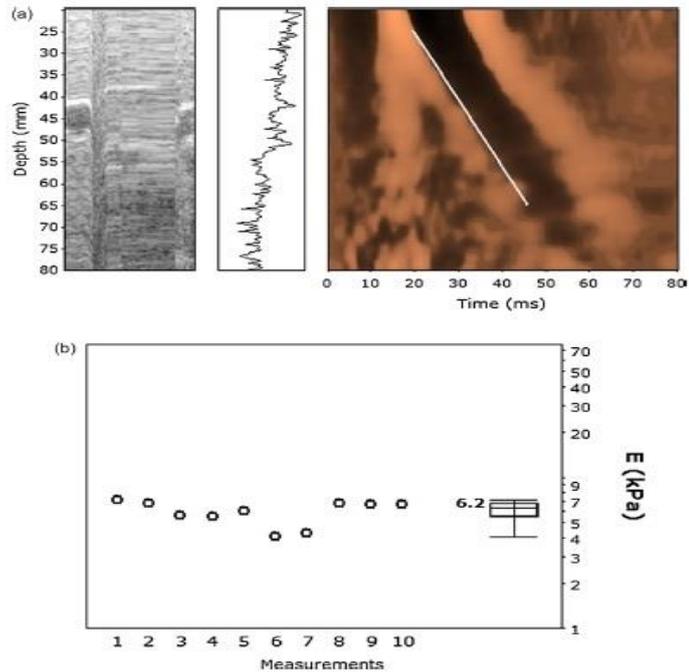
F3 (Fibrosis moderate) disertai bridging fibrosis (portal-portal, sentral-sentral, portal-sentral)

F4 (Sirosis) nodulasi parenkimal dikelilingi septa fibrotik dan kerusakan arsitektur hati. (*Xiao L, 2014*)



**Gambar 14.** Potongan Elastografi Transien Castera Berkorelasi dengan Fibrosis Metavir. (Castera, 2005)

Selanjutnya dikelompokkan menjadi nonsignifikan fibrosis (F0-F1), signifikan fibrosis ( $\geq F2$ ) dan cirrhosis (F4). (*El-Hariri M, 2017*)



**Gambar 15.** Gambaran Transien Elastografi (a) Mode-TM (gambar kiri), Mode-A (gambar tengah) dan elastogram (gambar kanan) menunjukkan kekakuan hati sebesar 6,2 kPa, (b) dalam skor fibrosis F1 METAVIR (El-Hariri M, 2017)

## Prinsip, dan Hasil Gambaran NAFLD pada Fibroscan

Kondisi yang diperlukan untuk penilaian yang benar adalah pemeriksaan setelah puasa semalam atau setidaknya 2 jam setelah makan, karena pemeriksaan postprandial akan meningkatkan nilai kekakuan karena peningkatan aliran darah hati dan akan menyebabkan interpretasi yang salah terhadap kekakuan hati.

Prinsip dari fibroscan ini yaitu dimana perangkat Transduser ditempatkan di interkostal, di atas lobus kanan, dititik tumpul hepatic maksimal (biasanya intercostal 9-11, pada garis midaxillaris). Vibrator mekanik dipasang pada sumbu transduser; vibrator menghasilkan getaran tanpa rasa sakit, mendorong gelombang elastis, yang merambat melalui kulit dan jaringan subkutan kehati. Sejalan dengan getaran, transduser

melakukan akuisisi ultrasound, pada frekuensi 4 kHz. Dengan membandingkan sinyal ultrasonografi yang diperoleh, catatan deformasi jaringan, yang disebabkan oleh rambatan gelombang elastis, dapat ditarik. Kekakuan hati dapat dihitung dengan menggunakan rumus:  $E = 3\rho V_s^2$  (modulus elastisitas E; densitas, konstanta material;  $V_s$ -kecepatan rambat gelombang elastis dalam parenkim hati)

*Modulus Young (E)* secara klinis sesuai dengan LS dan biasanya disebut sebagai E atau LS. Nilai LS berkisar 2,5 hingga 75 kPa. Semakin kaku jaringan, semakin tinggi kecepatan rambat gelombang kereta api. Nilai yang lebih rendah menunjukkan hati yang lebih elastis. (LupsorM,2018)

Hasilnya dinyatakan sebagai F0 dan F1 (normal), F2 (fibrosis ringan), F3 (fibrosisedang), dan F4 (fibrosisberat). Level cut off 7,1,9,5, dan 14,5 Kpa ditetapkan sebagai level yang lebih tinggi daripada F2, F3, dan F4, masing-masing. Kadar lebih tinggi dari F2 dianggap sebagai adanya fibrosis. Selain itu, keparahan steatosis dinilai sebagai S0, S1, S2, dan S3 berdasarkan tingkat lemak dalam hati sebagai S0: steatosis lebih rendah dari 11%, S1: steatosis 11% -33%, S2: steatosis 34%-66 %, dan S3: steatosis > 66%. (AlizadehA,2018)

Zhang dkk (2019) membuktikan bahwa transientelastography/fibrosis memiliki sensitivitas 83,3% dan spesifisitas 66,7% dengan PPV 75%, dan NPV76,9% untuk mendiagnosis  $F \geq 2$ , memiliki sensitivitas 90,0% dan spesifisitas 95,7% dengan PPV 90%, dan NPV 95,7% untuk mendiagnosis  $F \geq 3$ , memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 100% dengan PPV 100%, dan NPV 100% untuk mendiagnosis F=4 (sirosis). (ZhangG,2019)

## **Keuntungan dan Kerugian**

Keuntungan yang diberikan oleh teknik ini adalah kecepatannya, kedekatan hasil dan kemudahan penggunaannya. Namun, hasil yang tepat memerlukan interpretasi data yang cermat, berdasarkan setidaknya 10 pengukuran sukses, tingkat keberhasilan di atas 60% dan rentang interkuartil (IQR) < 30% dari nilai median. Keterbatasan TE pada NAFLD adalah tingkat kegagalan teknis yang tinggi karena atenuasi gelombang elastis oleh interposisi jaringan adiposa kumulatif dengan obesitas sentral, sangat sering terjadi. Meskipun probe XL telah dikembangkan, yang memungkinkan penetrasi gelombang yang lebih besar, kesulitan ini sering kali tidak dapat diatasi. (*Iruzubieta P, 2018*)