

# **TESIS**

**EVALUASI SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY, FIBROSCAN DAN  
KECEPATAN ALIRAN VENA PORTA PADA PASIEN  
*NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE***

***THE EVALUATION OF SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY, FIBROSCAN,  
AND PORTAL VEIN FLOW VELOCITY IN NON-ALCOHOLIC FATTY  
LIVER DISEASE PATIENTS***

Di susun dan diajukan oleh

**YULLYFTYANI GUNAWAN**

**C112216203**



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

**EVALUASI SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY, FIBROSCAN DAN  
KECEPATAN ALIRAN VENA PORTA 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

**YULLYFTYANI GUNAWAN**

Kepada

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

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR****EVALUASI SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY, FIBROSCAN DAN  
KECEPATAN ALIRAN VENA PORTA PADA PASIEN  
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Disusun dan diajukan oleh :

**YULLYFTYANI GUNAWAN**

Nomor Pokok : C112216203

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang di bentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi  
Pendidikan Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal **22 Februari** 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

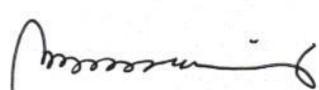
Pembimbing Pendamping

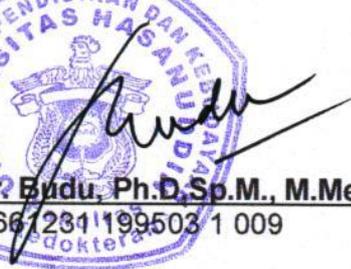
  
**Dr. Sri Asriyani Sp.Rad(K), M.Med.Ed**  
Nip.19721223 200212 2 001

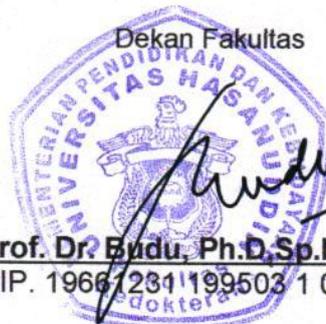
  
**Prof. DR. Dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K)**  
Nip. 19610703 198903 1 003

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas

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

  
**Prof. Dr. Budy, Ph.D, Sp.M., M.Med,Ed**  
NIP. 19661231 199503 1 009



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : **YULLYFTYANI GUNAWAN**

Nomor Mahasiswa : C112216203

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, 22 Februari 2021

Yang menyatakan,



YULLYFTYANI GUNAWAN

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat ALLAH SWT, dengan rahmat dan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“Evaluasi Shear Wave Elastography, Fibroscan dan Kecepatan aliran vena porta 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 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 berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

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

1. Dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K) TR. M.Med.Ed selaku Ketua Komisi Penasehat
2. Prof. Dr. Dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K) Abd, selaku sekretaris Komisi Penasehat
3. Dr. Dr. Burhanuddin Bahar, M. Sc. Selaku Anggota Komisi Penasehat
4. DR. Dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD-KGEH, selaku Anggota Komisi Penasehat

5. Dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K) RI selaku Anggota Komisi Penasehat

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 Bagian 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 dan Kepala Instalasi RS. Universitas Hasanuddin, Dr. Rosdianah, M.Kes, 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. Nikmatia Latief, Sp.Rad(K), Dr. Dario Nelwan, Sp.Rad, Dr. Rafika Rauf, Sp.Rad, Dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, Dr. Amir Sp.Rad, Dr. Eny Sanre M. Kes, 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. Kepada suami saya H.Nirwan Utiahman ST.,M.Si, kedua orang tua saya H.Gunawan Talombo,SE dan Femmy Mopangga serta orang tua suami saya (Alm) Moh. Utiahman dan Hj. Dahlia Nasibu, Saudara saya Rocky Gunawan, S.Com, M.M dan Moh Apriezaldhy Gunawan, S.H dan anak saya Danish Pratama Utiahman yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan selalu mendoakan saya.

6. Teman terbaik angkatan Januari 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.
7. 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, 22 Februari 2021

Yullyftyani Gunawan

**ABSTRAK Yullyftyani Gunawan.** Evaluasi *Shear Wave Elastography*, Fibroscan dan Kecepatan Aliran Vena Porta Pada Pasien *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. (dibimbing oleh Bachtiar Murtala dan Sri Asriyani)

Penelitian ini bertujuan mengetahui kesesuaian antara *Shear wave elastography*, Fibroscan dan perubahan kecepatan aliran vena porta pada pasien *non-alcoholic fatty liver disease*.

Metode penelitian yang digunakan adalah kajian potong lintang. Penelitian dilaksanakan di Bagian Radiologi RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada Juli sampai dengan Desember 2020. Populasi penelitian ini adalah semua pasien dengan klinis *non-alcoholic fatty liver* dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada sampel penelitian ini dilakukan pemeriksaan *Shear wave elastography* dan hemodinamik hepar dengan ultrasonografi transabdominal, dilanjutkan dengan penentuan derajat fibrosis berdasarkan Transient Elastography. Data dianalisis secara statistik melalui uji korelasi Spearman dikatakan sesuai jika nilai  $P < 0,05$ . Penelitian ini melibatkan sebanyak 32 orang, dengan jenis kelamin laki-laki 19 (59,4%) orang dengan rentang usia terbanyak 46-55 (31,3%) tahun pada pasien *non-alcoholic fatty liver*.

Hasil penelitian menunjukkan tidak didapatkan korelasi antara mean kecepatan vena porta dengan derajat fibrosis dengan Fibroscan dan *Shear wave elastography*. Pada derajat fibrosis dengan *Shear wave elastography* mempunyai korelasi kuat ( $p=0,001$ ,  $r=0,672$ ) dengan derajat fibrosis berdasarkan Fibroscan.

*Kata kunci : Non-alcoholic fatty liver, Shear wave elastography, Transient Elastography*



**ABSTRACT Yullyftyani Gunawan.** *The Evaluation Of Shear Wave Elastography, Fibroscan, and Portal Vein Flow Velocity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients* (supervised by **Bachtiar Murtala** and **Sri Asriyani**).

This research aims to investigate the congruity between the Shear wave elastography, Fibroscan and changes in the portal vein flow velocity in non-alcoholic fatty liver disease patients.

The research used was a cross-sectional study method. The research was conducted in the Radiology Section of Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar from July to December 2020. The research populations were all patients with the clinical non-alcoholic fatty liver and fulfilled the inclusive and exclusive criteria. On the research samples, the Shear wave elastography and hepatic hemodynamics were examined using transabdominal ultrasonography, continued by determining the fibrosis degree based on Transient Elastography. Data were analyzed statistically through the Spearman's correlation test, it was stated congruent if the P value was  $<0.05$ .

The research involved 32 people, with the gender of 19 males (59.4%) with the range of 46-55 years old (31.3%) of the non-alcoholic fatty liver patients. Based on bivariate analysis, the research result indicates that there is no correlation between mean portal vein velocity and degree of fibrosis with Fibroscan and Shear wave elastography. The fibrosis degree with Shear wave elastography has a strong correlation ( $p = 0.001$ ,  $r = 0.672$ ) with the fibrosis degree based on the Fibroscan.

*Key words: Non-alcoholic fatty liver, Shear wave elastography, Transient Elastogr*



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xviii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1.    Latar Belakang Masalah .....	1
I.2.    Rumusan Masalah .....	9
I.3.    Tujuan Penelitian .....	9
I.3.1.    Tujuan Umum .....	9
I.3.2.    Tujuan Khusus .....	9
I.4.    Hipotesis .....	10
I.5.    Manfaat Penelitian .....	11
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	12
II.1.    Hepar.....	12
II.1.1.    Anatomi .....	12
II.2.    Penyakit perlemakan hati non alkoholik .....	16

II.2.1.	Definisi .....	16
II.2.2.	Insiden dan Epidemiologi .....	18
II.2.3.	Etiologi dan faktor risiko .....	19
II.2.4.	Patogenesis.....	26
II.2.5.	Gejala Klinis .....	29
II.2.6.	Pembuluh Darah Hepar.....	30
II.3	Diagnosis Penentuan Fibrosis Hati .....	31
II.3.1.	Metode Invasif.....	31
II.3.2.	Metode Noninvasif.....	33
II.4.	Penilaian Radiologis pada Fibrosis Hati .....	33
II.4.1.	Elastografi .....	33
II.4.2.	Transien Elastografi (Fibroscan) .....	35
II.4.3.	Transien 2D Shear Wave Elastography .....	35
II.4.4.	Spectral Doppler Vena porta pada Non-Alcoholic fatty liver disease.....	40
<b>BAB III. KERANGKA PENELITIAN</b>	.....	<b>41</b>
III.1	Kerangka Teori.....	41
III.2	Kerangka Konsep.....	42
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN</b>	.....	<b>43</b>
IV.1.	Desain Penelitian .....	43
IV.2.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	43
IV.3.	Populasi Penelitian.....	43
IV.4.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	43

IV.5.	Perkiraan Besar Sampel.....	44
IV.6.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	44
IV.6.1.	Kriteria Inklusi.....	44
IV.6.2.	Kriteria Eksklusi.....	45
IV.7.	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	45
IV.8.	Cara Kerja .....	45
IV.8.1.	Alokasi Subyek.....	45
IV.8.2.	Prosedur Penelitian .....	47
IV.9.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	49
IV.9.1.	Identifikasi Variabel .....	49
IV.10.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	49
IV.11.	Pengolahan dan Analisis Data .....	52
IV.12.	Alur Penelitian .....	53
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN .....</b>		<b>54</b>
V. 1.	Hasil penelitian .....	54
V. 1.1.	Karakteristik Sampel .....	54
V. 1.2.	Kesesuaian antara pemeriksaan mean kecepatan vena porta dan derajat fibrosis dengan Shear Wave Elastography dan Fibroscan .....	59
V.1.3.	Kesesuaian antara pemeriksaan derajat fibrosis dengan Shear Wave Elastography dan Fibroscan.	61
V. 2.	Pembahasan .....	63

<b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>71</b>
VI. 1. Kesimpulan.....	71
VI. 2. Saran.....	71
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>72</b>

**DAFTAR GAMBAR**

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Anatomi hati	13
Gambar 2. Permukaan anterior dan posterior hati menggambarkan pembagian secara fungsional hati menjadi lobus kiri dan kanan dengan klasifikasi Couinaud's segmental berdasarkan pada anatomi fungsional	15
Gambar 3. Pembuluh darah intrahepatik	16
Gambar 4. Hipotesis multipel hit untuk perkembangan NAFLD	28
Gambar 5. Patomekanisme penyakit perlemakan hati non- alcoholic	29
Gambar 6. Contoh pengukuran kekakuan hati	37
Gambar 7. Shear wave elastography	38
Gambar 8. USG Doppler duplex menunjukkan gelombang normal vena porta.	40
Gambar 9. Aliran vena porta hepatofugal	41

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Penyebab yang sering ditemukan pada steatosis hepar sekunder	20
Tabel 2.2. Faktor risiko NAFLD	24
Tabel 2.3. Kondisi yang Berhubungan dengan Risiko Steatosis Hepatis	25
Tabel 2.4. Perbandingan antar modalitas Elastografi	34
Tabel 2.5. Penelitian GE memperlihatkan kemampuan shear-wave elastography untuk mengevaluasi perubahan stiffness pada hati sehubungan dengan fibrosis.	39
Tabel 5.1. Distribusi sampel penelitian berdasarkan umur dan jenis kelamin	55
Tabel 5.2. Distribusi sampel penelitian berdasarkan hemodinamik hepar	56
Tabel 5.3. Distribusi sampel penelitian berdasarkan derajat fibrosis dengan Shear Wave Elastography	57
Tabel 5.4. Distribusi sampel penelitian berdasarkan derajat fibrosis dengan Fibroscan	58
Tabel 5.5. Nilai minimum, maksimum dan rerata dari sampel penelitian	58
Tabel 5.6. Korelasi antara pemeriksaan mean kecepatan vena porta dan derajat fibrosis dengan Shear Wave Elastography	59
Tabel 5.7. Korelasi antara pemeriksaan mean kecepatan vena porta dan derajat fibrosis dengan Fibroscan	60
Tabel 5.8. Kesesuaian antara pemeriksaan derajat fibrosis dengan Shear Wave Elastography dan Fibroscan pada <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>	62

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1	SURAT REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
LAMPIRAN 2	LEMBAR KUISIONER
LAMPIRAN 3	CURRICULUM VITAE

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
2D	: 2 dimensi
ALP	: Alkaline Phosphatase
ARFI	: <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
AUROC	: <i>Area Under the Receiver Operating Characteristics</i>
cm	: <i>Centimeter</i>
cm/s	: Centimeter/ second
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CTLA-4	: <i>cytotoxic T lymphocyte antigen 4</i>
DR	: Doktor
ECM	: <i>ExtraCellular Matrix</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
g	: Gram
HAV	: Hepatitis virus A
HbsAg	: Hepatitis B antigen
HBV	: Hepatitis virus B
HBx	: Protein X virus hepatitis B
HCC	: Hepatoceluller Carcinoma
HCV	: Hepatitis virus C
HDV	: Hepatitis virus delta
HSCs	: Sel stellate hati
Hz	: Hertz
IFN- $\gamma$	: Interferon gamma
IgM	: Immunoglobulin M
IL-2	: Interleukin 2
in	: Inch

IQR	: Interquartile ratio
KCs	: Sel Kupffers
KLB	: Kejadian luar biasa
kPa	: Kilopascals
Lag-3	: <i>lymphocyte activation gene 3</i>
LHDAg	: <i>Large Delta Antigen</i>
MHz	: Megahertz
mis	: Misal
mm	: millimeter
MPPV	: <i>Mean Portal vein velocity</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NAFLD	: <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	: <i>Non Alcoholic SteatoHepatitis</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NTCP	: <i>Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide</i>
oz	: Ons
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PALS	: <i>periarterial lymphatic sheaths</i>
PD-1	: <i>Programmed cell Death 1</i>
PH	: <i>Portal Hipertension</i>
PPV	: <i>Portal vein velocity</i>
Risikesdes	: Riset Kesehatan Dasar
ROC	: <i>Reciever Operating System</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RS	: Rumah Sakit
SEAR	: <i>South East Asian Region</i>
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SWE	: <i>Shear Wave Elastography</i>
TE	: <i>Transient Elastography</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>

TIGIT	: <i>T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains.</i>
TIM-3	: <i>T cell immunoglobulin domain and mucin domain 3</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumour necrosis factor alpha</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
$\gamma$ GT	: <i><math>\gamma</math>-glutamyl transferase</i>

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Perlemakan Hati Non Alkoholik (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease/NAFLD*) mulai banyak dikenal sebagai penyebab utama penyakit hati dan insidensinya terus meningkat diseluruh dunia. NAFLD saat ini juga menjadi penyebab utama dari penyakit hati di negara berkembang, dimana diperkirakan sepertiga populasi memiliki bukti adanya steatosis dari hasil pencitraan dengan mayoritas memiliki simple steatosis (70-90%). NAFLD memiliki rentang mulai dari simple steatosis, *non alcoholic steatohepatitis* (NASH), fibrosis, sirosis, hingga karsinoma hepatoseluler. Penelitian terbaru menunjukkan kemungkinan NAFLD berkembang menjadi NASH sebesar 25%, dimana 25% penderita NASH dapat berkembang lagi menjadi sirosis dan mengakibatkan gagal hati, hipertensi portal serta karsinoma hepatoseluler. (Adiwinata, 2015)

Prevalensi NAFLD di seluruh dunia adalah sekitar 25%, mulai dari 13% di Afrika hingga 23% di Eropa dan 32% di Timur Tengah. Variasi geografis mencerminkan perbedaan yang diketahui dalam kejadian dan beratnya penyakit di antara kelompok etnis yang berbeda, sebagian besar terutama efek perlindungan dari etnis kulit hitam dan tingkat NASH yang lebih tinggi pada kelompok Hispanik, mungkin sebagian karena frekuensi varian risiko genetik yang lebih tinggi terkait dengan NAFLD. Prevalensi

NAFLD dilaporkan 5%-24% di Cina, 9%-30% di Jepang, 18% di Korea Selatan, 33% di Sri Lanka, 17% di Malaysia, 30% di Indonesia, dan 11,5%-42,6% di Taiwan. Ada hubungan terjadinya NAFLD dengan diabetes tipe 2, obesitas sentral, dislipidemia dan sindrom metabolik, masing-masing dengan prevalensi masing-masing 23%, 51%, 69% dan 43%. Akibatnya, beban penyakit telah meningkat dari 15% di tahun 2005 menjadi 25% di tahun 2010 secara paralel dengan kenaikan tingkat obesitas. (Maurice, 2018)

Proses terjadinya NAFLD berkaitan erat dengan adanya sindrom metabolik, dimana pada sekitar 90% penderita dengan NAFLD memenuhi satu kriteria dari sindrom metabolik, dan sekitar 33% penderita memenuhi tiga atau lebih kriteria sindrom metabolik. 'two-hits hypothesis' yang diajukan oleh Day dan James menjelaskan proses terjadinya steatosis, fibrosis dan sirosis. Telah diduga bahwa komponen-komponen dalam sindrom metabolik terlibat dalam patogenesis teori 'two-hits' ini. 'Hit' yang pertama adalah terjadinya steatosis hepatic, dimana terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan dan perombakan dari trigliserid. Adanya resistensi insulin diduga memiliki pengaruh besar pada awal terjadinya NAFLD, karena pada resistensi insulin akan terjadi peningkatan sintesis dan transpor trigliserida menuju hati, serta terjadi peningkatan lipolisis khususnya pada adiposa di bagian sentral tubuh, dimana asam lemak (*free fatty acid*, FFA) hasil lipolisis tersebut akan dibawa melalui vena porta ke hati untuk diproses dan menyebabkan tingginya kadar FFA

pada hati. Lipogenesis serta sintesis trigliserida di hati yang berlebihan pada akhirnya menyebabkan terjadinya steatosis hepatic pada sindrom metabolik. Peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada sindrom metabolik akan mendasari 'hit' yang kedua, dimana kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan lipid peroxidase yang meningkat akan mengaktifkan sel-sel stelata, menyebabkan terjadinya steatohepatitis dan fibrogenesis, yang akhirnya dapat terjadi perkembangan selanjutnya dari NAFLD menuju NASH dan sirosis. (Buzzetti, 2016)

Hipertensi portal bertanggung jawab atas sebagian besar komplikasi yang terkait dengan NAFLD tingkat lanjut. Ketika terkait dengan penyakit hati kronis, hipertensi portal sebagai manifestasi klinis peningkatan tekanan vena porta umumnya dianggap sebagai konsekuensi akhir dari remodeling parenkim dan vaskular hati sirosis dengan fibrosis luas sebagai proses kunci obstruksi sinusoidal. Namun, pengamatan dilakukan dalam klinis NAFLD dan eksperimental menunjukkan bahwa hipertensi portal mungkin mulai meningkat ketika fibrosis jauh dan berkelanjutan ataupun tidak ada. (Baffy, 2017)

Dengan keuntungan pada pengamatan aliran darah secara *real-time* dalam kondisi fisiologis, penelitian yang menggunakan ultrasonografi Doppler telah dilakukan untuk mengevaluasi tingkat beratnya penyakit hati dan hipertensi. Portal hemodinamik adalah penanda prediktif hasil pada sirosis, kecepatan lebih rendah (<12,8 cm/dt) dalam saluran portal pada sirosis kompensasi untuk dekompensasi dan membalikkan aliran portal

pada sirosis dekompensasi untuk prognosis buruk. Namun, masalah utama adalah prediksi gradien tekanan vena hepatic, yang merupakan standar untuk beratnya hipertensi portal. Menurut sebuah penelitian Korea, pasien dengan indeks damping (kecepatan minimum / kecepatan maksimum dari gelombang vena hepatic)  $> 0,6$  secara signifikan lebih cenderung memiliki hipertensi portal yang berat (hipertensi portal berat; gradien tekanan vena hepatic  $> 12$  mm Hg), dengan sensitivitas 76% dan 82 % spesifisitas, menyarankan parameter yang efektif untuk memprediksi tingkat hipertensi portal. (Maruyama, 2017)

Saat ini banyak penelitian yang menggunakan fibroscan sebagai alat diagnostik non invasif yang memiliki akurasi tinggi yang hampir menyamai biopsi hati. *Transient elastography (TE)*/ fibroscan merupakan salah satu perkembangan di bidang pencitraan non invasif. Berperan dalam mengukur derajat kekakuan hati atau *liver stiffness measurement*. Pemeriksaan kekakuan hati menggunakan fibroscan diawali dengan menempatkan transduser ultrasonografi (probe) dalam posisi 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, at all, 2014)

Beberapa penelitian, menunjukkan bahwa pengukuran kekakuan hati dengan fibroscan merupakan alternatif yang baik daripada biopsi hati. *Yoneda dkk* mengukur kekakuan hati pada 67 pasien NAFLD yang diagnosis nya telah dikonfirmasi oleh biopsi hati. Analisis menemukan bahwa fibroscan memiliki akurasi yang sama dengan biopsi hati dengan AUROC 0,90 untuk  $F \geq 2$  dan 0,99 untuk  $F \geq 4$ . Namun analisis yang terbaru menunjukkan bahwa interpretasi penilaian kekakuan hati pada pasien NAFLD harus dilakukan dengan hati-hati. Dalam sebuah penelitian prospektif dari 219 pasien yang telah menjalani biopsi hati dalam waktu 6 bulan, *Gaia et al* menunjukkan bahwa sementara kekakuan hati terkait dengan fibrosis pada pasien NAFLD masih kurang impresif dari yang terlihat pada pasien dengan hepatitis. Ketika mengevaluasi fibrosis yang signifikan pada kelompok NAFLD, fibroscan mencapai sensitivitas 0,72 spesifitas 0,80 dan AUROC 0,80. Temuan ini lebih kuat untuk sirosis, dengan sensitivitas 0,78, spesifitas 0,96 dan AUROC 0,94. Selain itu, pasien NAFLD dengan fibrosis lanjut ( $F \geq 3$ ) dan steatosis  $< 33\%$ . Perbedaan antara bland steatosis dan steatohepatitis hanya dapat dipercaya dengan menggunakan biopsi hati. Masih sejumlah kecil studi yang meneliti fibroscan pada pasien dengan NAFLD dan diperlukan penelitian lebih lanjut. (Yoneda M, et all, 2007; Gaia S, et al, 2011)

Fibroscan adalah metode elastografi yang paling banyak digunakan. Namun, dalam penelitian 13369 pasien dengan *chronic liver disease* selama 5 tahun menggunakan Fibroscan, hasilnya belum dapat

diandalkan, diperoleh pada 15,8 % kasus. Keterbatasan Fibroscan, seperti kesulitan dalam mengukur pasien obesitas dan pasien dengan ruang interkosta yang sempit, variasi dalam pengalaman operator dan pada pasien dengan asites. *Two dimensional shear wave elastography* (2D-SWE) adalah teknologi elastografi terbaru dan dapat menilai elastisitas jaringan hati dengan mudah dan cepat, sehingga mencerminkan tingkat fibrosis hati. (Castera L, et all, 2008 ; Rockey DC, 2008)

Penilaian non invasif terhadap fibrosis hati baru-baru ini menjadi fokus penelitian, yang mengarah pada pengenalan teknologi baru. Terdapat 2 metode Shear wave elastography yang menggunakan ultrasonografi, yaitu *point quantification SWE* (pSWE) dan *two-dimensional SWE* (2D-SWE). Pedoman tentang evaluasi keparahan penyakit hati dan prognosis Asosiasi Eropa untuk studi *Liver-Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado* menyatakan bahwa 2D-SWE adalah teknik yang valid dan menjanjikan untuk gambaran fibrosis hati non invasif. (Barr,2015; Dietrich, et al 2017)

*Friedrich-Rust M dkk*, dalam studi NAFLD dengan 246 subjek, AUROC untuk deteksi  $F \geq 2$  dan  $F \geq 3$  masing-masing adalah 0,84 dan 0,93, dan sensitivitas dan spesifisitas untuk  $F \geq 3$  adalah 91% dan 75% pada nilai cutoff 7,9 kPa. Nilai Fibroscan yang lebih rendah tampaknya dapat menyingkirkan fibrosis lanjut. Karena Fibroscan memerlukan transmisi gelombang mekanis yang berasal dari kulit, obesitas merupakan penyebab signifikan dari kegagalan teknis dan pengukuran yang tidak

dapat diandalkan. 2D-SWE adalah teknik berbasis ultrasound yang memberikan visualisasi sifat viskoelastik dari jaringan lunak secara real time. Sebuah studi dari 54 pasien dengan NAFLD menunjukkan bahwa, pada cutoff *shear wave speed* (SWS) sebesar 1,77 m/s, AUROC, sensitivitas, dan spesifisitas untuk diagnosis  $F \geq 3$  stadium fibrosis telah dilaporkan masing-masing 0,973, 100%, dan 91%. (Friedrich- Rust M, et al, 2009)

Pada beberapa studi kinerja 2D-SWE untuk penyakit hati, yang dilakukan pada 291 pasien NAFLD, untuk mendiagnosis  $F \geq 2$  memiliki sensitivitas 90 %, spesifitas 50%, untuk mendiagnosis  $F \geq 3$  memiliki sensitivitas 91 % dan spesifitas 71 % sedangkan Fibroscan, dalam meta-analisis pada 854 pasien NASH, Fibroscan memiliki kinerja yang sangat baik dalam mendiagnosis tahap  $F \geq 3$  yaitu memiliki sensitivitas 82 % dan spesifitas 82 % dan untuk  $F \geq 4$  memiliki sensitivitas 92% dan spesifitas 92 % dan untuk mendiagnosis  $F \geq 2$  memiliki sensitivitas 79 % dan spesifitas 75%. ( Lupsor M, 2018)

*Eva Hermann dkk*, meneliti dimana 2D-Shear wave elastography (2D-SWE) telah terbukti efisien untuk evaluasi fibrosis hati dalam uji klinis berukuran sedang. Data pada 2D-SWE dan biopsi hati tersedia untuk 1.134 pasien dari 13 tempat kejadian, serta keberhasilan Fibroscan pada 665 pasien. Sebagian besar pasien memiliki hepatitis C kronis (n 5 379), hepatitis B (n 5 400), serta *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (n 5 156). AUROCs 2D-SWE pada pasien dengan hepatitis C, hepatitis B, dan

NAFLD adalah 86,3%, 90,6%, dan 85,5% untuk mendiagnosis fibrosis yang signifikan dan masing-masing 92,9%, 95,5%, dan 91,7% untuk mendiagnosis sirosis. AUROC dari 2D-SWE adalah 0,022-0,084 (confidence interval 95%) lebih besar dari AUROC dari Fibroscan untuk mendiagnosis fibrosis yang signifikan ( $P < 0,001$ ) dan 0,003-0,034 untuk mendiagnosis sirosis ( $P < 0,022$ ) pada semua pasien. Perbedaan ini paling kuat pada pasien hepatitis B. (HEPATOLOGY 2018;67:260-272)

Berdasarkan uraian di atas, maka Peneliti memandang penting dilakukan penelitian untuk mengevaluasi Shear wave elastography, Fibroscan dan perubahan kecepatan aliran vena porta pada pasien *non alcoholic fatty liver disease*

Oleh karena itu, peran Shear wave elastography, Fibroscan dan kecepatan aliran vena porta perlu di eksplorasi lebih jauh dalam mengevaluasi pasien *non alcoholic fatty liver disease* untuk membantu radiologis maupun klinisi dalam memprediksi outcome pada pasien tersebut

Sepengetahuan penulis, Penelitian tentang evaluasi Shear wave elastography, Fibroscan dan kecepatan vena porta pada pasien *non alcoholic fatty liver disease* sangat terbatas, dan belum pernah dilakukan di Makassar. Sehingga diharapkan, penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

## **I.2. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography dengan Fibroscan?
2. Apakah terdapat kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography dengan kecepatan aliran vena porta?
3. Apakah terdapat kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Fibroscan dengan kecepatan aliran vena porta?

## **I.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **I.3.1 TUJUAN UMUM**

Menilai kesesuaian antara Shear wave elastography, Fibroscan dan perubahan kecepatan aliran vena porta pada pasien *non alcoholic fatty liver disease*

### **I.3.2. TUJUAN KHUSUS**

1. Mengukur derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography berdasarkan ultrasonografi transdominal pada pasien *non alcoholic fatty liver disease*
2. Mengukur derajat fibrosis hati pada pasien *non alcoholic fatty liver disease* menggunakan Fibroscan yang telah dilakukan di bagian Gastrologi

3. Mengukur kecepatan aliran vena porta berdasarkan ultrasonografi transabdominal spectral Doppler pada pasien *non alcoholic fatty liver disease*
4. Menganalisis kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography dengan Fibroscan pada pasien *non alcoholic fatty liver disease*
5. Menganalisis kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography dengan kecepatan aliran vena porta pada pasien *non alcoholic fatty liver disease*
6. Menganalisis kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Fibroscan dengan kecepatan aliran vena porta pada pasien *non alcoholic fatty liver disease*

#### **I.4. HIPOTESIS**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Ada kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography dengan Fibroscan. Semakin tinggi derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography, semakin tinggi pula derajat fibrosis hati menggunakan Fibroscan.
2. Ada kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography dengan kecepatan aliran vena porta. Semakin tinggi derajat fibrosis hati menggunakan Shear wave elastography, semakin lambat laju aliran vena porta.

3. Ada kesesuaian derajat fibrosis hati menggunakan Fibroscan dengan kecepatan aliran vena porta. Semakin tinggi derajat fibrosis hati menggunakan Fibroscan, semakin lambat laju aliran vena porta

#### **I.5. MANFAAT PENELITIAN**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut

1. Memberikan informasi ilmiah tentang persamaan hasil dari metode non invasif Shear wave elastography, Fibroscan dan kecepatan vena porta .
2. Pemeriksaan Shear wave elastography dapat lebih optimal dilaporkan sehingga dapat digunakan sebagai acuan klinisi dalam membuat diagnosa dan prognosis pasien dengan *non alcoholic fatty liver*
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan pengembangan penelitian selanjutnya tentang modalitas diagnostik radiologi dan *non alcoholic fatty liver* di masa mendatang

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Hepar**

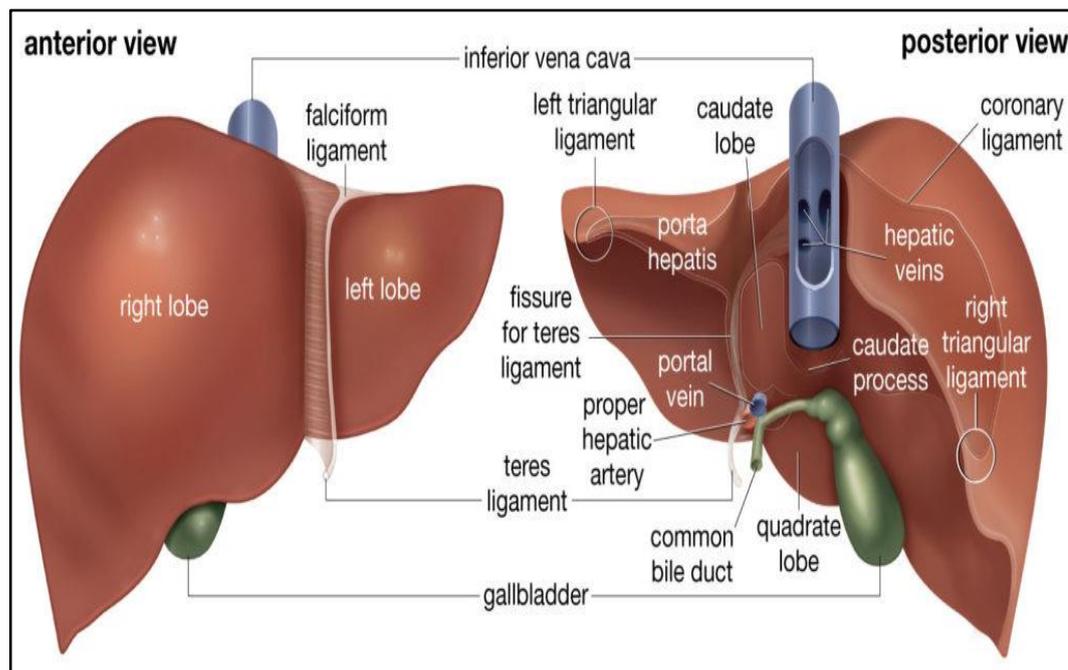
##### **II.1.1. Anatomi**

Hati merupakan organ atau kelenjar terbesar pada tubuh. Disebut kelenjar karena menghasilkan empedu (eksokrin) dan juga mengeluarkan hasil produksi makanan (endokrin). Pada orang dewasa beratnya bisa mencapai 1,5 kg atau sekitar 2-2,5% dari berat tubuh. Hati terletak pada regio hipokondrium kanan dan dilindungi oleh toraks dan diafragma. Hati memiliki banyak fungsi dan dikelompokkan menjadi sekresi empedu, metabolisme bilirubin, fungsi vaskular dan hematologi, metabolisme nutrisi, detoksifikasi metabolik, dan penyimpanan mineral dan vitamin. (Ozougwu, 2017)

Hati dibagi menjadi 4 lobus yakni kanan, kiri, kaudatus, dan kuadratus. Lobus kanan dan kiri adalah yang terbesar, sedangkan kaudat dan kuadrat lebih kecil dan terletak di posterior. Dua ligament terlihat dari anterior. Secara superior, ligamentum falciform memisahkan lobus kanan dan kiri. Lebih rendah dari ligamentum falciform adalah ligamentum bundar, yang sedikit menonjol dari hati. Juga terlihat anterior pada bagian paling inferior dari lobus kanan adalah kantong empedu. (Ozougwu, 2017)

Berdekatan dengan lobus kaudatus adalah sulkus untuk vena kava inferior. Tepat di bawah lobus kaudat adalah porta hepatis, di mana arteri

hepatik dan vena porta hepatik memasuki hati. Vena porta membawa darah yang sarat nutrisi dari sistem pencernaan. Lebih rendah dari porta hepatis adalah saluran empedu yang mengarah kembali ke kantong empedu. Hal ini juga menjelaskan bahwa vena hepatica, tempat darah pasca-proses meninggalkan hati, ditemukan lebih rendah dan berdekatan dengan sulkus untuk vena cava inferior. Hati ditahan di tempat oleh sistem mesenteries posterior, dan juga melekat pada diafragma melalui ligamentum falciform. Selain itu, sebagian besar hati ditutupi oleh peritoneum visceral. (Ozougwu, 2017)



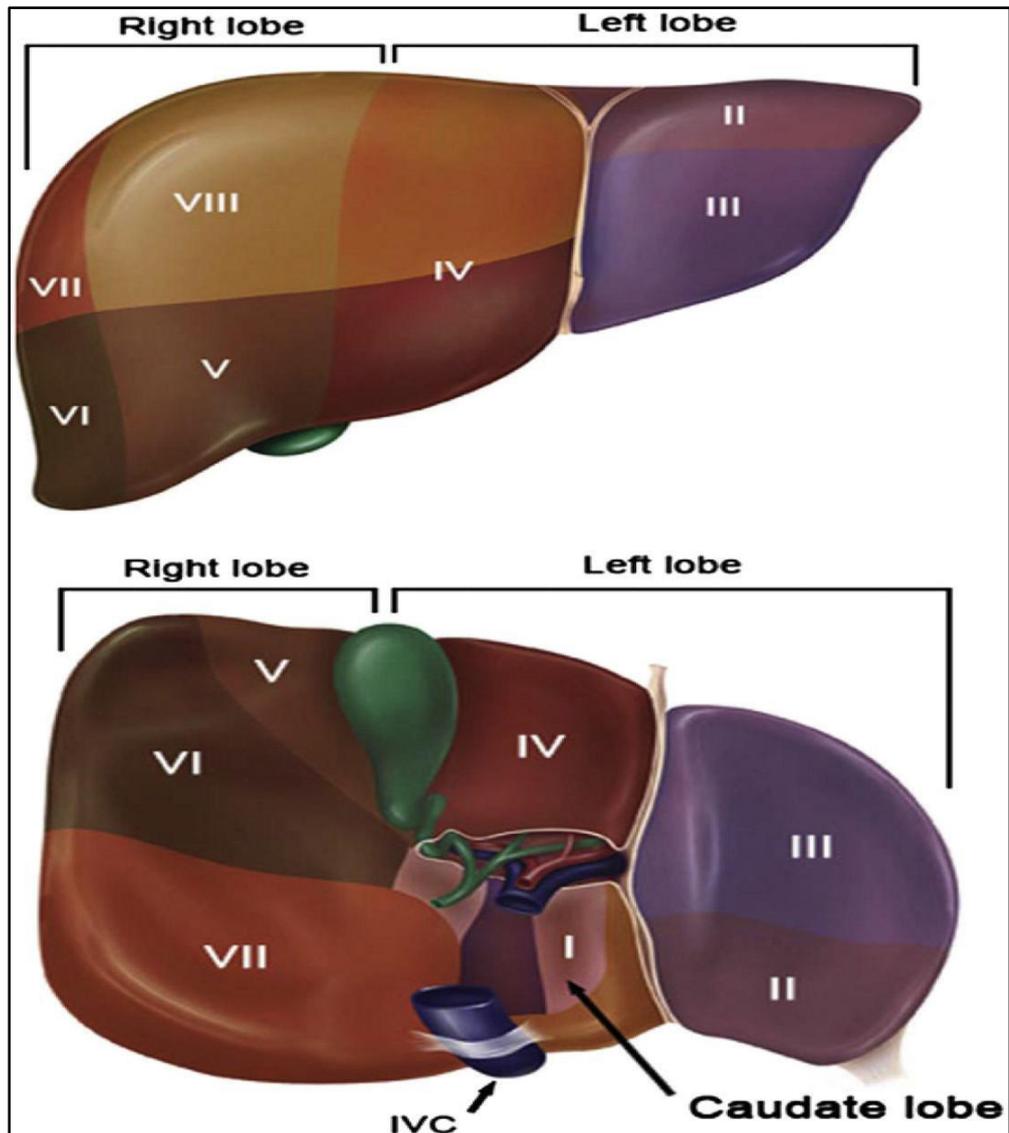
**Gambar 1.** Anatomi hati (Ozougwu, 2017).

### **Lobus dan segmen hati**

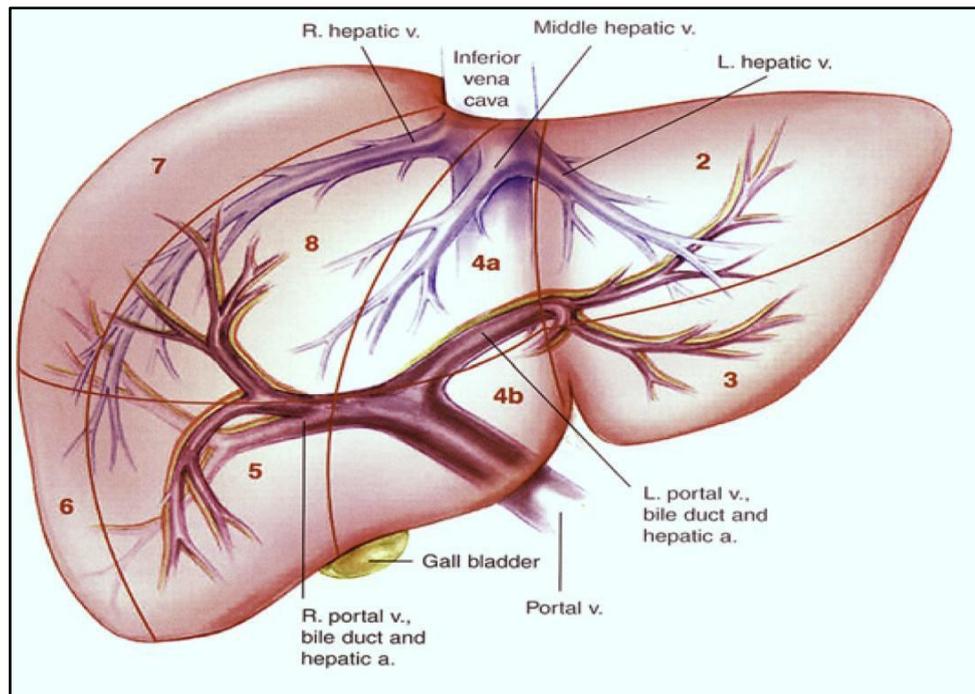
Berdasarkan klasifikasi *Couinaud*, hati dibagi menjadi delapan segment fungsional independen. Setiap Segment memiliki pedikel portal

sendiri yang terdiri dari cabang arteri, cabang portal, dan saluran empedu dengan cabang vena hati yang terpisah yang menyediakan aliran keluar. Penomoran segment secara searah jarum jam. Segment II dan III, yang dikenal sebagai segmen anterior dan posterior lobus kiri, juga dikenal secara kolektif sebagai segment lateral kiri hati dan lobus kiri. Segment IV adalah segment medial lobus kiri. Segment II, III, dan IV secara kolektif membentuk lobus kiri fungsional dari hati. Lobus kanan fungsional hati terdiri dari segment V dan VIII, segment anterior, dan segment VI dan VII, segment posterior. Segment I, lobus kaudatus, terletak di posterior. (Sibulesky, 2013)

Aliran hati disediakan oleh pembuluh darah tiga hati. Vena hepatica kanan membagi lobus kanan hati menjadi segment anterior dan posterior. Vena hepatica tengah membagi hati menjadi lobus kanan dan kiri dan berjalan di bidang yang sama dengan vena cava inferior dan fossa kantong empedu. Vena hepatica kiri membagi hati kiri menjadi segment medial dan lateral. Vena portal membagi hati ke segment atas dan bawah. (Sibulesky, 2013)



**Gambar 2.** Permukaan anterior dan posterior hati menggambarkan pembagian secara fungsional hati menjadi lobus kiri dan kanan dengan klasifikasi *Couinaud's segmental* berdasarkan pada anatomi fungsional. (Sherife R.Z. Abdel-Misih dan Mark Bloomston, 2010)



**Gambar 3.** Pembuluh darah intrahepatik, dilihat dari anterior. (Sherif R.Z. Abdel-Misih dan Mark Bloomston, 2010).

## II. 2. Penyakit perlemakan hati non alkoholik /NAFLD

### II. 2.1. Definisi

Penyakit perlemakan hati non alkoholik /NAFLD didefinisikan sebagai penumpukan lemak dalam hati lebih dari 5% hepatosit yang mengandung trigliserida intrasel atau perlemakan mengenai minimal 5% dari volume atau berat hati pada pasien yang mengkonsumsi kurang dari 30 g (3 unit) alkohol perhari untuk laki-laki dan kurang dari 20 g (2 unit) alkohol perhari untuk perempuan. 1 unit alkohol (10 g) sama dengan 1 gelas bir (250 cc), 1 gelas wine (200 cc) atau 1 gelas whisky (30 cc). (Shehab M Abd El-Kader dan Eman M Salah El-Den Ashmawy, 2015)

*Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) terdiri dari *non-alcoholic fatty liver* (NAFL) dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). NAFL adalah steatosis hepar  $\geq 5\%$ , tanpa bukti kerusakan hepatoseluler (pembengkakan sel hepatosit) atau fibrosis. Sedangkan NASH adalah steatosis hepar  $\geq 5\%$  dengan inflamasi dan kerusakan hepatoseluler dengan atau tanpa fibrosis. NAFLD sekarang menjadi penyebab utama penyakit hati kronis di seluruh dunia. (Maurice, 2018; WangXJ, et al 2018; Ozougwu, 2017)

Menurut pedoman *American Association for study of Liver Disease* (AASLD) tahun 2018 definisi penyakit perlemakan hati non-alkohol adalah memerlukan persyaratan sebagai berikut: (a) harus ada bukti steatosis hati dengan pencitraan atau histologi dan (b) kurangnya penyebab sekunder akumulasi lemak di hati seperti konsumsi alkohol yang bermakna, penggunaan jangka panjang dari obat steatogenik atau gangguan heriditer monogenik. Penyakit perlemakan hati non-alkohol tidak menunjukkan gejala pada pasien yang mengalaminya dan dikaitkan dengan obesitas dan gambaran sindrom metabolik, yaitu hipertensi, dislipidemia, adipositas sentral dan resistensi insulin atau diabetes. Istilah penyakit perlemakan hati non-alkohol mencakup spektrum yang luas, dari akumulasi sederhana lemak ('perlemakan hati' atau steatosis) menjadi steatohepatitis, fibrosis dan sirosis dengan konsekuensi klinisnya. (Buzzetti, 2016; Chalasani, 2018).

## II.2.2. Insidensi dan Epidemiologi

*Non alcoholic fatty liver disease/NAFLD* merupakan penyakit yang paling umum di antara gangguan hati kronis di negara maju dan berkembang. Diperkirakan NAFLD bersama dengan epidemi obesitas, akan menjadi penyebab utama terkait hati morbiditas dan mortalitas pada tahun 2030. Menurut hasil penelitian sebelumnya di berbagai belahan dunia, prevalensi NAFLD adalah 36,8% di wilayah Mediterania, 5% –24% di Cina, 20% –40% di Eropa, 9%-30% di Jepang, 16% –32% di daerah perkotaan India, dan 9% di daerah pedesaan India. Tingkat prevalensi paling rendah di negara-negara Asia adalah 5% pada Singapura. (Moghaddasifar, 2016)

Prevalensi NAFLD terkait dengan beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin, etnis, dan gangguan sistem endokrin (mis; hipotiroidisme, hipopituitarisme, hipogonadisme, dan sindrom ovarium polikistik). Penelitian spesifik tentang NAFLD belum dilakukan di Indonesia. Beberapa penelitian NAFLD diperkirakan dengan angka kejadian sekitar 30,6%. Hal ini juga sangat terkait dengan obesitas, resistensi insulin, diabetes mellitus tipe 2, dan sindrom metabolik. Prevalensi NAFLD meningkat dengan bertambahnya usia dan lebih sering terjadi di antara pria berusia 45-65 tahun. Hal ini juga meningkat dengan cepat di antara anak-anak bersama dengan epidemi obesitas. Dalam satu studi, prevalensi NAFLD di antara orang gemuk dilaporkan 80%, sementara hanya 16% orang dengan indeks massa tubuh normal (BMI) tanpa semua

faktor risiko metabolik yang diderita NAFLD. Selain itu, lebih dari dua pertiga pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki penyakit perlemakan hati non-alkohol. (Moghaddasifar, 2016; Riani, 2017)

### **II.2.3. Etiologi dan Faktor risiko**

NAFLD didefinisikan oleh pencitraan atau adanya bukti histologi steatosis hepar dan tidak adanya penyebab sekunder akumulasi lemak di hepar seperti konsumsi alkohol yang signifikan dan etiologi lain. Obesitas dan komponen sindrom metabolik lainnya sering ditemui pada pasien dengan NAFLD. Pasien dengan obesitas, sindrom metabolik, dyslipidemia, dan diabetes memiliki risiko lebih tinggi terkena NAFLD. Kondisi lain yang terkait antara lain sindrom polikistik ovarian, hipotiroid, *obstructive sleep apnea*, hipopituitarisme, hipogonadisme, reseksi pankreatikoduodenal, dan psoriasis. (Wang XJ,et al,2013; Ismail A,et al,2019)

**Tabel 2.1.** Penyebab yang sering ditemukan pada steatosis hepar sekunder. (Ismail A,et al,2019)

<b><i>Common causes of secondary hepatic steatosis</i></b>
<p><b>Macrovesicular Steatosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Significant alcohol consumption</li> <li>- Hepatitis C (especially genotype 3)</li> <li>- Wilson's Disease</li> <li>- Lipodystrophy</li> <li>- Starvation</li> <li>- Parenteral nutrition</li> <li>- Abetalipoproteinemia</li> <li>- Medication(e.g., amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids, mipomersen, lomitapide)</li> </ul>
<p><b>Microvesicular Steatosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reye's syndrome</li> <li>- Acute fatty liver of pregnancy</li> <li>- HELLP syndrome</li> <li>- Metabolic disorders (e.g., lecithin-cholesterol-acyltransferase (LCAT) deficiency, cholesterol ester storage disease, Wolman's disease)</li> <li>- Medications (e.g., valproate, antiretroviral drugs)</li> </ul>

Telah dilaporkan bahwa prevalensi NAFLD meningkat seiring dengan usia (20% pada pasien usia kurang dari 20 tahun) hingga lebih dari 40% pada pasien dengan usia lebih dari 60 tahun. Tidak hanya prevalensinya yang meningkat seiring usia, insidens NASH dan sirosis juga meningkat pada pasien usia diatas 50 tahun. Sayangnya, peran jenis

kelamin dalam perkembangan NAFLD memiliki kesimpulan yang berbeda di beberapa literatur. Beberapa studi menunjukkan bahwa prevalensinya lebih tinggi pada pria. Sedangkan berdasarkan review epidemiologi Lonardo dkk, NAFLD lebih sering ditemukan pada pria dan meningkat pada usia lebih muda hingga usia pertengahan dengan penurunan yang nyata setelah usia 50-60 tahun. Sebaliknya, NAFLD menunjukkan angka yang lebih kecil pada wanita pre-menopause dan insidensnya meningkat setelah usia 50 tahun dengan puncaknya 60-69 tahun, dan bukti dominan menunjukkan bahwa NASH secara histologi lebih parah ketimbang pria. (Benedict W,et al,2017)

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. (Pappachan JM,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. (Pappachan JM, et al. 2017)

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 independent untuk onset NAFLD. Konsumsi rokok meningkatkan predisposisi perkembangan resistensi insulin. Gaya hidup kurang aktifitas fisik juga meningkatkan derajat keparahan NAFLD. (Pappachan JM, et al. 2017)

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 melitus tipe 2. Hiperandrogenisme pada pasien dengan PCOS diperburuk dengan resistensi insulin menyebabkan pasien berisiko mengalami NAFLD. (Pappachan JM,et al. 2017)

*Obstructive Sleep Apnea (OSA)* adalah obstruksi jalan napas komplit atau parsial akibat kolaps faringeal saat tidur. Penyakit ini terkait dengan diabetes melitus, sindrom metabolik, dan penyakit kardiovaskular. Studi oleh Tanné dkk, pasien dengan 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 metabolic hingga akhirnya menjadi resistensi insulin. (Pappachan JM,et al. 2017)

**Tabel 2.2.** Faktor risiko NAFLD (Dyson JK,et al,2013)

<b>Risk Factors For NAFLD</b>	
<b>Age</b>	Higher risk with increasing age
<b>Metabolic syndrome</b>	70-90% of patients have NAFLD metabolic syndrome is an independent predictor of fibrosis
<b>Gender</b>	Commoner in men Women are at hiher risk of advanced fibrosis
<b>Certain ethnic groups</b>	High risk in Hispanics Lower risk in blacks
<b>Dietary factors</b>	High cholesterol and saturated fats High fructose intake Low carbohydrates
<b>Obstructive sleep apnoe</b>	Increased risk of hepatic fibrosis
<b>Genetic factors</b>	Patatin-like phospholipase domain-containing (PNPLAS3) gene
<b>NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease</b>	

**Tabel 2.3.** Kondisi yang Berhubungan dengan Risiko Steatosis Hepatis  
(Puri P, et al, 2012)

Conditions Associated With the Risk of Hepatic Steatosis	
<b>Insulin Resistace</b>	
-	Obesity
-	Sedentary lifestyle
-	Type 2 diabetes mellitus
-	Hypertension
-	Dyslipidemia
<b>Drugs</b>	
-	Tamoxifen
-	Corticosteroids
-	Amiodarone
-	Methotrexate
-	Esterogens
-	Valproic acid
-	Antiretroviral medications
<b>Carbohydrate excess (e.g., diet and total parenteral nutrition)</b>	
<b>Rapid wight loss</b>	
<b>Altered small bowel anatomy</b>	
-	Obesity surgery (e.g., jejunioileal bypass)
-	Pancreaticoduodenal resection
-	Short gun
<b>Metabolic diseases (resulting in a NASH-like histology)</b>	
-	Hypobetalipoproteinemia
-	Abetalipoproteinemia
-	Wilson's disease
-	Lipodystrophies
-	Andersen disease
-	Weber-Christian syndrome
<b>Infections</b>	
-	Chronic hepatitis C virus, mainly genotype 3
-	Human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome
<b>Emerging associations</b>	
-	Polycystic ovarian syndrome
-	Hypothyroidism
-	Obstructive sleep apneu
-	Hypopituitarism
-	Hypogonadism

#### **II.2.4. Patogenesis**

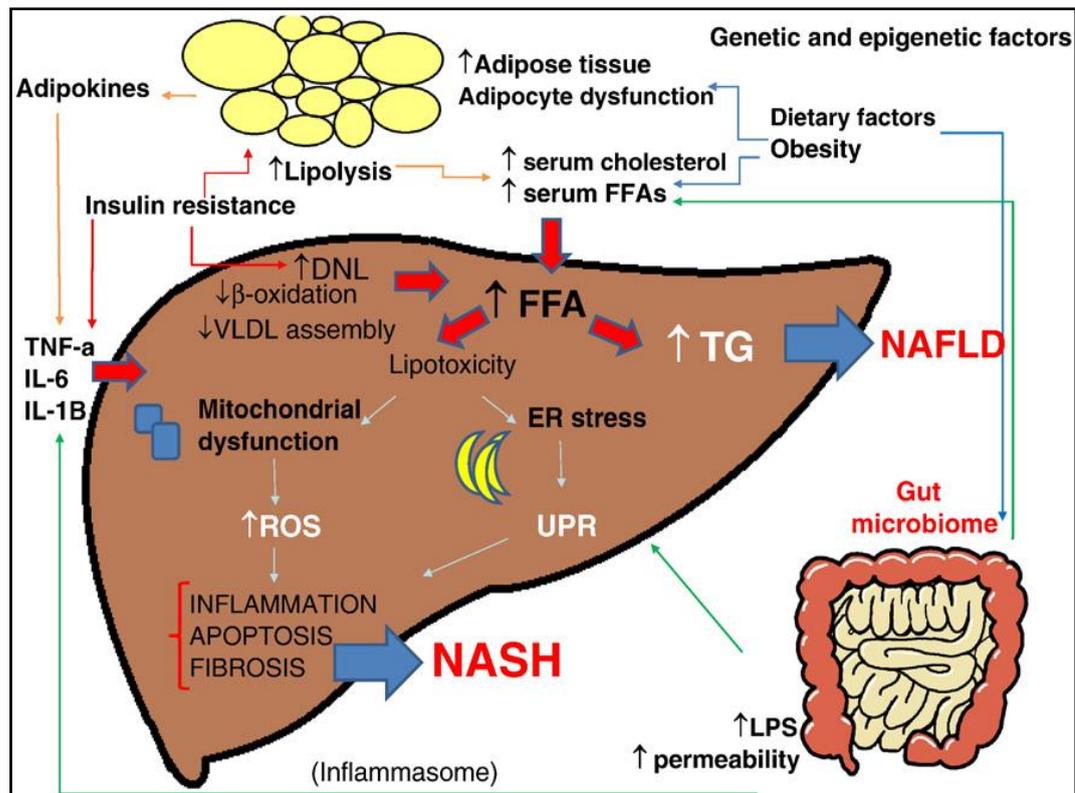
Mekanisme yang mendasari untuk perkembangan NAFLD merupakan hal yang kompleks dan multifaktorial. Berbeda teori telah dirumuskan, mengarah pada awalnya ke 'two-hit hypothesis'. 'Hit' pertama adalah terbentuknya perlemakan hati atau steatosis, kemudian terjadi peningkatan sensitifitas hati terhadap 'hit' kedua, dimana terjadi inflamasi dan kerusakan sel hati, yang selanjutnya terjadi fibrosis hati. 'First Hit' pada jaringan hati adalah penumpukan lemak di hepatosit yang disebabkan oleh beberapa keadaan seperti dislipidemia, diabetes dan obesitas. Dalam keadaan normal, asam lemak bebas masuk ke hati melalui sirkulasi darah, kemudian dalam hati akan dimetabolisme lebih lanjut seperti re-esterifikasi menjadi trigliserid atau digunakan untuk pembentukan lemak lainnya. Adanya lemak dalam tubuh yang berlebih, misalkan peningkatan jaringan lemak tubuh, khususnya obesitas sentral akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk dalam hepatosit. Hal ini akan diikuti peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak. Proses ini terfokus pada mitokondria sel hati sehingga akhirnya terjadi kerusakan mitokondria. Proses tersebut merupakan 'Second Hit'. (Buzzetti, 2016)

Peningkatan stress oksidatif sendiri dapat juga terjadi karena resistensi insulin, serta terjadi berbagai peningkatan antara lain: kadar endotoksin dihati, aktifitas protein mitokondria, aktifitas sitokrom P-450 2E1, cadangan besi. Disamping itu juga terjadi penurunan aktifitas dari

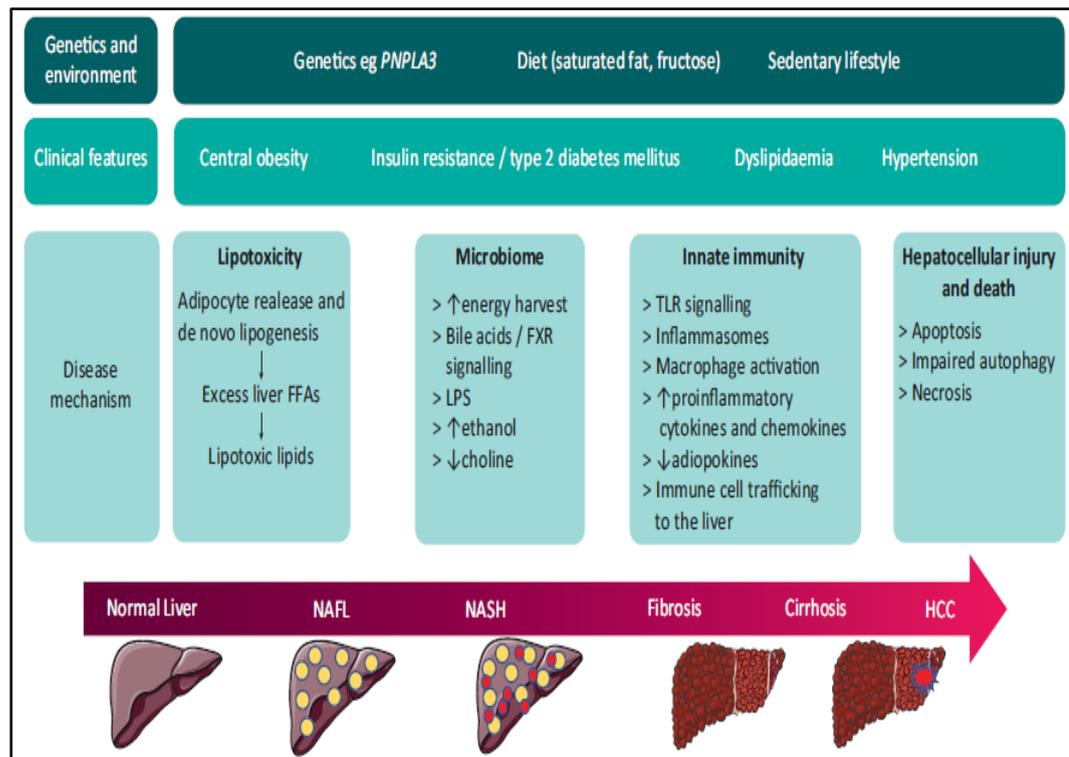
anti-oksidan. Karena stress oksidatif yang terjadi melebihi kemampuan perlawanan dari anti-oksidan, maka terjadi aktivasi sel stelata dan sitokin pro-inflamasi yang akan berlanjut dengan inflamasi yang progresif, pembengkakan sel hati dan kematian sel, pembentukan badan Mallory, serta fibrosis. (Buzzetti, 2016)

Sel-sel Stellata menghasilkan berbagai peptida yang penting dalam respons luka, dan di samping itu, beberapa peptida vasoaktif yang mungkin penting dalam hipertensi portal. Di antara peptida yang paling menonjol adalah endothelin-1. Mekanisme yang mendasari up-regulasi sintesis endotelin-1 tampaknya didasarkan pada regulasi enzim yang mengubah prekursor endotelin-1 menjadi endotelin-1 matur (endothelin-converting enzyme-1). Selanjutnya, TGF- $\beta$  tampaknya mengendalikan produksi endotelin-1 dengan cara modulasi enzim konversi-1 endothelin.

Temuan terakhir ini menekankan mekanisme kompleks dimana endotelin, dan peptida lain, diatur selama fibrogenesis. Angiotensin II adalah contoh lain dari peptida vasoaktif yang diproduksi oleh sel stellate dan yang memiliki efek penting pada sel stellate. Angiotensin II tampaknya penting sebagai peptida vasoaktif di hati, tetapi juga mungkin penting dalam fibrogenesis. (Rockey, 2006)



**Gambar 4.** Hipotesis multipel hit untuk perkembangan NAFLD. Faktor diet dan lingkungan, bersama dengan obesitas, menyebabkan peningkatan kadar serum asam lemak (FFA) dan kolesterol (CH), perkembangan resistensi insulin, proliferasi dan disfungsi adiposit dan perubahan mikrobioma usus. Resistensi insulin bekerja pada jaringan adiposa yang memburuknya disfungsi adiposit, menginduksi lipolisis dan pelepasan adipokine dan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, yang juga berkontribusi untuk mempertahankan keadaan resistensi insulin. Di hati, resistensi insulin memperkuat DNL. Meningkat fluks FFA hati yang berasal dari proses di atas dan dari aktivitas mikrobioma usus yang berubah mengarah ke dua situasi yang berbeda: sintesis dan akumulasi trigliserida (TG) dan kadar asam lemak 'toksik', kolesterol bebas dan metabolit lipid lainnya yang menyebabkan disfungsi mitokondria dengan stres oksidatif dan produksi ROS dan stres endoplasma retikulum (ER) dengan aktivasi UPR, semua mengarah ke peradangan hati. Juga, permeabilitas usus kecil bisa ditingkatkan dengan meningkatnya kadar sirkulasi molekul yang berkontribusi pada aktivasi inflammasome dan stres ER, seperti LPS, dan pelepasan sitokin proinflamasi. Faktor genetik atau modifikasi epigenetik memengaruhi kandungan lemak hepatosit, proses enzimatik dan lingkungan inflamasi hati, sehingga memengaruhi risiko perkembangan inflamasi dan fibrosis (NASH) atau persistensi dalam stadium penyakit yang stabil (NAFLD). Singkatan: FFA, asam lemak bebas; DNL, lipogenesis de novo; VLDL, lipoprotein densitas sangat rendah; CH, kolesterol; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; IL-6, interleukin 6; TG, trigliserida; ROS, spesies oksigen reaktif; ER, retikulum endoplasma; UPR, respons protein unfolded; LPS, lipopolysaccharide; NAFLD, penyakit perlemakan hati non-alkohol; NASH, steatohepatitis non-alkohol. (Buzzetti, 2016).



**Gambar 5.** Patomekanisme penyakit perlemakan hati *non-alcoholic*. (Maurice, 2018)

## II.2.5. Gejala Klinis

Pasien dengan NAFLD biasanya asimtomatik dan kondisi ini sering ditemukan tidak sengaja ketika terdapat peningkatan enzim hepar pada pemeriksaan laboratorium rutin atau steatosis hepar yang tampak pada pemeriksaan pencitraan. Apabila ada gejala, biasanya berkaitan adanya penyakit hepar lanjut atau kondisi yang sebelumnya ada dan biasanya tidak spesifik. (Iser D, 2013)

Kebanyakan pasien dapat bermanifestasi dengan gejala yang tidak spesifik seperti ketidaknyamanan pada quadran kanan atas atau rasa lelah. (Karem Hasan et al, 2014; Shehab M Abd El-Kader dan

Eman M Salah El-Den Ashmawy, 2015)

Pada pemeriksaan fisik ditemukan kelebihan berat badan dan hepatomegali. Pada pemeriksaan fisik sangat berguna untuk memeriksa faktor resiko NAFLD seperti peningkatan indeks masa tubuh (IMT), berat badan dan kenaikan tekanan darah. (Irsan Hasan,2014; Karem Hasan et al, 2014)

Kelebihan berat badan (overweight) dan obesitas untuk orang dewasa diatas 18 tahun diukur berdasarkan indeks masa tubuh (IMT) yang memiliki korelasi kuat dengan lemak tubuh. Ini adalah cara sederhana yang mudah digunakan, tetapi IMT memiliki kekurangan karena IMT diukur berdasarkan rasio berat badan (kg) terhadap tinggi badan kuadrat ( $m^2$ ) tetapi tidak memperhitungkan komposisi lemak tubuh. Individu yang kurus tetapi memiliki otot yang bagus, tanpa memiliki lemak berlebihan bisa saja memiliki  $IMT > 25 \text{ kg}/m^2$ , tetapi ini merupakan masalah kecil dalam perbatasan kategori, sehingga tetap praktis untuk digunakan.( Guyton dan Hall, 2010; RISKESDAS, 2013; Gandy et al, 2011 )

#### **II.2.6. Diagnosis**

Diagnosis NAFLD mensyaratkan adanya bukti steatosis hati pada pencitraan atau histologi, dan penyebab penyakit hati lainnya. NAFLD biasanya tanpa gejala, diagnosis biasanya mengikuti temuan insidental abnormal enzim hati atau steatosis pada pencitraan. Bila ditemukan nilai fungsi enzim hati meningkat, biasanya transaminase ( $ALT > \text{aspartate}$

transaminase (AST)) dan / atau gamma-glutamyltransferase. Namun, ~80% dari pasien memiliki tingkat ALT kisaran normal (pria <40 IU / L dan wanita <31 IU / L), dan bahkan jika meningkat, ALT biasanya turun (dan AST dapat naik) sebagai fibrosis berkembang menjadi sirosis. Nilai ALT tidak berkorelasi dengan temuan histologis dan tidak membantu baik diagnosis NAFLD dan menentukan beratnya penyakit. klinisi terlalu mengandalkan enzim hati yang abnormal untuk mengidentifikasi pasien dengan NAFLD, demikian juga pasien dengan penyakit hati yang signifikan dapat diabaikan, berpotensi peluang yang hilang untuk intervensi. Telah berulang kali menunjukkan bahwa 70–80% subjek dengan obesitas sentral dan 50-80% pasien dengan tipe 2 diabetes memiliki bukti NAFLD pada pencitraan. Karena itu, diperlukan pendekatan baru untuk menggunakan faktor risiko enzim untuk mengidentifikasi subjek dengan NAFLD / NASH daripada mengandalkan kelainan enzim hati. (Dyson,2013)

### **II.3. Diagnosis Penentuan Fibrosis Hati**

#### **II.3.1. Metode Invasif**

##### **Biopsi Hati**

Biopsi hati merupakan standar pemeriksaan baku emas untuk evaluasi diagnostik NAFLD. Biopsi tidak hanya mengkonfirmasi diagnosis, tapi menyediakan informasi seberapa luas fibrosis dan steatosis, nekro-inflamasi, dan distorsi arsitektur. Tetapi, pemeriksaan biopsi tidak diindikasikan untuk semua pasien dengan kecurigaan penyakit NAFLD.

Prosedur ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu bersifat invasif dimana memiliki risiko prosedural perdarahan, cedera visceral dan bahkan kematian. Biopsi ini juga hanya menilai sebagian kecil (1 / 50.000) dari seluruh parenkim hati. Sementara steatosis itu sendiri difus, distribusi dan derajat steatohepatitis / fibrosis dalam hati bisa heterogen, oleh karena itu, pengambilan sampel dan pementasan yang tidak akurat dapat terjadi. dan mengingat sifat semi-kuantitatif dari penilaian histologis, masih ada potensi untuk variabilitas antar pengamat. Selanjutnya, mengingat sejumlah besar pasien dengan NAFLD dan NASH secara potensial, biopsi hati tidak dapat diterapkan sebagai alat skrining atau untuk investigasi lini pertama dalam pendekatan terhadap NAFLD. (Cheah MC,2017)

Biopsi hati perlu dipertimbangkan pada seluruh pasien dengan kadar aminotransferase yang meningkat secara persisten dimana diagnosis masih belum jelas. Biopsi juga penting untuk menyingkirkan adanya penyakit hati konkomitan lain seperti keadaan dimana kadar serum ferritin meningkat atau adanya autoantibodi. Lebih lanjut, biopsi memiliki nilai prognostik pada NAFLD karena adanya NASH dan/atau fibrosis memberikan informasi risiko di masa depan mengenai perkembangan menjadi sirosis dan risiko mortalitas terkait hepar. (Spengler EK,et al,2015)

### **II.3.2. Metode non invasif**

Stadium fibrosis sangat penting pada semua pasien dengan NAFLD untuk mengidentifikasi subyek dengan fibrosis lanjut yang berada di risiko komplikasi terkait hati. Disfungsi hepatoseluler dan hipertensi portal merupakan hasil dari lanjutan fibrosis hati. Hal ini mungkin tercermin dalam tes darah 'rutin' seperti tes fungsi hati (albumin rendah), hitung darah lengkap (trombositopenia) dan profil koagulasi (waktu protrombin berkepanjangan). Tes-tes ini memberikan ukuran tidak langsung fibrosis dan berpotensi menarik penanda fibrosis non-invasif karena tidak mahal dan dilakukan pada semua pasien dengan penyakit hati. Dengan meningkatkan fibrosis hati, serum ALT biasanya turun dan AST tetap stabil atau naik, dan sebagai hasilnya AAR meningkat dan dapat menjadi metode sederhana yang berguna untuk mengidentifikasi pasien dengan fibrosis lanjut. (Dyson,2013)

## **II.4. Penilaian Radiologis pada Fibrosis Hati**

### **II.4.1. Elastografi**

Elastografi ultrasonografi, bertujuan untuk menggantikan biopsi hati, sebagai alat non-invasif yang cocok untuk evaluasi fibrosis hati. Karena USG elastografi dipengaruhi oleh tingkat fibrosis hati pada penyakit hati kronis, hal ini dapat diadopsi untuk mengukur sifat mekanik jaringan hati. Elastografi dapat dilakukan dengan transduser ultrasonik dalam kombinasi dengan teknik gelombang geser, seperti *transient elastography* (TE), *point shear wave elastography* (pSWE) dan *two-*

*dimensional shear wave elastography (2D SWE)*. Meskipun pengukuran yang didapatkan dengan metode-metode di atas saling berkorelasi satu sama lain serta berkorelasi dengan stadium fibrosis secara patologi, namun metode-metode ini juga memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. (Jiang,2018; Barr, 2015)

**Tabel 2.4.** Perbandingan antar modalitas Elastografi (Barr,2015)

Parameter	TE	pSWE	2D SWE	MR Elastography
Advantages	Point of care for clinician, technique well defined, rapid learning curve, repeatable, presently not recommended for spleen measurements	Can be an independent procedure or an add-on during liver US, direct visualization of liver region being insonated, can be used to assess spleen	Can be add-on during liver US, direct visualization of the liver region being insonated, color display of a large FOV, can be used to assess spleen	Closest correlation to adequate liver biopsy, no depth dependence of measurement, can be used to assess spleen, can performed in obesity or ascites patients
Expense	Inexpensive	Inexpensive	Inexpensive	Expensive
Frequency	40-50 Hz	100-500 Hz	100-500 Hz	60-Hz standard
Limitations	Needs dedicated machine, probe needs recalibration, failures due to ascites and obesity, lower performance compare with ARFI techniques	Less published owing to shorter time in use	Less published owing to shorter time in use	Failures due to iron overload, failures due to claustrophobia, not as widely available as TE
Location	Right intercostal space	Most often segment VII or VIII	Most often segment VII or VIII	Right lobe of the liver in four sections
ROI size	About 4 cm <sup>3</sup>	About 0,5-1cm <sup>3</sup>	About 20 cm <sup>3</sup>	About 250 cm <sup>3</sup>
Value Reported	Median of 10 measurement	Median of 10 measurement	Median of 10 measurement	Mean or median of ROI measurement in four section

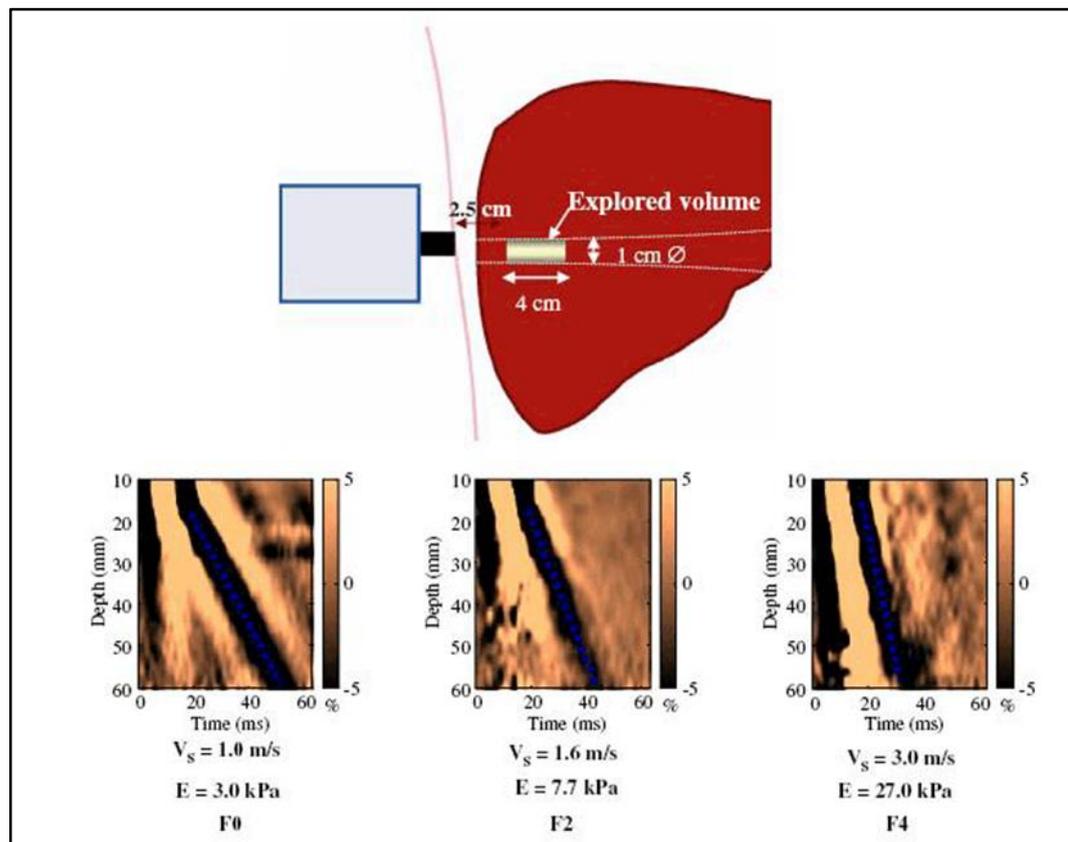
#### II.4.2. Teknik TE (Fibroscan)

Transient elastografi dilakukan dengan menggunakan perangkat Fibroscan® (Echosens, Paris). Transduser perangkat ditempatkan di ruang interkostal, di atas lobus kanan, di titik maksimal *hepatic dullness* (biasanya ruang intercostal 9-11, pada garis midaxillary). Vibrator mekanis dipasang pada sumbu transduser; vibrator menghasilkan getaran tanpa rasa sakit, mendorong gelombang elastis, yang merambat melalui kulit dan jaringan subkutan ke hati. Sejalan dengan getaran, transduser melakukan akuisisi ultrasound, pada frekuensi 4 kHz. Dengan membandingkan sinyal ultrasonografi yang diperoleh, deformasi jaringan, yang disebabkan oleh perambatan gelombang elastis, dapat ditarik. Waktu yang diperlukan untuk gelombang untuk merambat di sepanjang bidang, serta kecepatan perambatan, direkam. Oleh karena itu kekakuan hati dapat dihitung dengan menggunakan rumus:  $E = 3\rho V_s^2$  ( $E$  — modulus elastisitas;  $\rho$  — kerapatan, 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. Pada jaringan yang lebih kaku, kecepatan perambatan gelombang lebih tinggi. Nilai yang lebih rendah menunjukkan hati yang lebih elastis. (Lupsor-Platon, 2017)

Nilai batas untuk prediksi fibrosis yang dihasilkan dari berbagai penelitian sangat berbeda pada pasien NAFLD, karena perbedaan prevalensi tahapan fibrosis pada kelompok yang dianalisis, serta tujuan

analisis (sensibilitas > 90% atau spesifisitas > 90% atau akurasi diagnostik maksimal). Oleh karena itu, batas batas yang diusulkan berkisar antara 5,3 dan 7 kPa (untuk  $F \geq 1$ ), dengan sensitivitas 61,7-93,48% dan spesifisitas 68-100%, 5,8–11 kPa (untuk  $F \geq 2$ ), dengan sensitivitas 52,5–91,1% dan spesifisitas 50,3–91,7%, 7,8–12 kPa (untuk  $F \geq 3$ ), dengan sensitivitas 75-100% dan spesifisitas 78–96,87% dan antara 10,2 dan 20 kPa (untuk prediksi sirosis), dengan sensitivitas 70-100% dan 68- 96,6% spesifisitas. Studi telah menunjukkan bahwa kinerja Fibroscan lebih baik untuk sirosis daripada untuk fibrosis yang signifikan. (Lupsor-Platon, 2017)

Fibroscan, teknik non-invasif yang paling banyak digunakan dan divalidasi, menawarkan beberapa keuntungan yakni teknik ini mudah digunakan, tidak bergantung pada mesin, dan tidak menyakitkan, memiliki durasi pemeriksaan yang pendek dan tidak memerlukan koreksi untuk dibuat untuk penguatan, frekuensi, fokus atau sinar. Teknik ini sangat dapat direproduksi, memiliki kriteria kualitas yang jelas dan memungkinkan penilaian simultan kekakuan hati (untuk fibrosis) dan CAP (untuk steatosis) di wilayah hati yang sama. Dibandingkan dengan biopsi hati, teknik ini kurang rentan terhadap kesalahan pengambilan sampel karena mengeksplorasi volume hati sekitar 100 kali lebih besar. Selain itu, metode ini juga memiliki beberapa aplikasi klinis untuk pasien dengan NAFLD. (Lupsor-Platon, 2017)



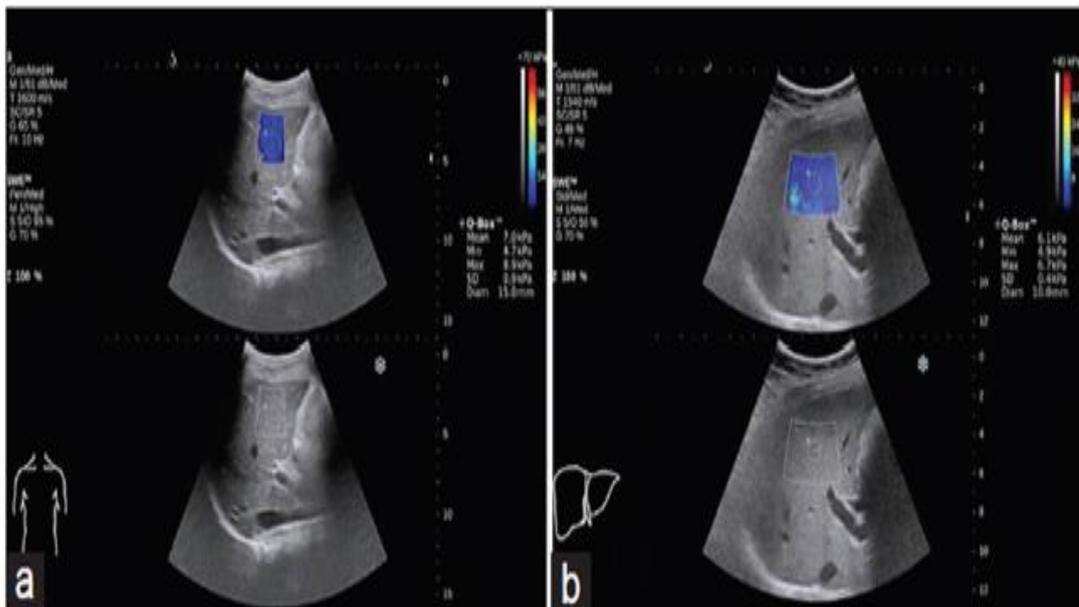
**Gambar 6.** Contoh pengukuran kekakuan hati.  $V$  = kecepatan,  $E$  = Modulus elastis, dan dihitung sebagai  $E = 3\rho V^2$ . (Kemp, 2013)

## Teknik 2D SWE

Pada 2D SWE, didasarkan pada kombinasi kekuatan radiasi yang diinduksi dalam jaringan oleh sinar ultrasonik terfokus dan urutan pencitraan ultrasound kecepatan frame yang sangat tinggi yang mampu menangkap secara real time propagasi sementara dari gelombang geser yang dihasilkan. Kecepatan gelombang geser diperkirakan oleh akuisisi seperti Doppler di atas *region of interest* (ROI) dan digunakan untuk menghitung kekakuan jaringan. Hubungan antara modulus Young ( $E$ ) dan gelombang geser ( $c$ ) adalah  $E = 3\rho c^2$  ( $\rho$  = kepadatan jaringan). Elastisitas

ditampilkan menggunakan gambar kode warna pada gambar B-mode: jaringan kaku warna merah dan lunak di biru. Peralatan ini memungkinkan visualisasi hasil dalam kPa dan dalam m / s, dengan nilai maksimum mencapai 300 kPa (10 m / s). (Lupsor-Platon, 2017)

Keunggulan teknik ini adalah mampu dilakukan dengan pencitraan *real time*, sehingga massa maupun pembuluh darah besar bisa dihindari dan artifact juga bisa teridentifikasi. Teknik ini juga bisa digunakan untuk menilai regio multipel di hati. Area pengukuran yang besar memungkinkan ROI yang lebih besar pula untuk mengambil nilai rata-rata pengukuran. Lebih jauh lagi, 2D SWE real time memungkinkan operator untuk melihat pengukuran elastografi yang terakumulasi dalam area warna yang ditampilkan. (Barr, 2015)



**Gambar 7.** Shear wave elastography. Gambar sonoselastografi (a) menunjukkan liver normal dimana nilai kekakuan hati 0,7 kilopascal (b) fatty liver grade 1 menunjukkan penurunan nilai kekakuan hati menjadi 6,1 kilopascal (Singh D,2013)

**Tabel 2.5.** Penelitian GE memperlihatkan kemampuan *shear-wave elastography* untuk mengevaluasi perubahan *stiffness* pada hati sehubungan dengan fibrosis. Data di atas didapatkan dengan menggunakan USG LOGIQ E9 dan probe C1-6-D.

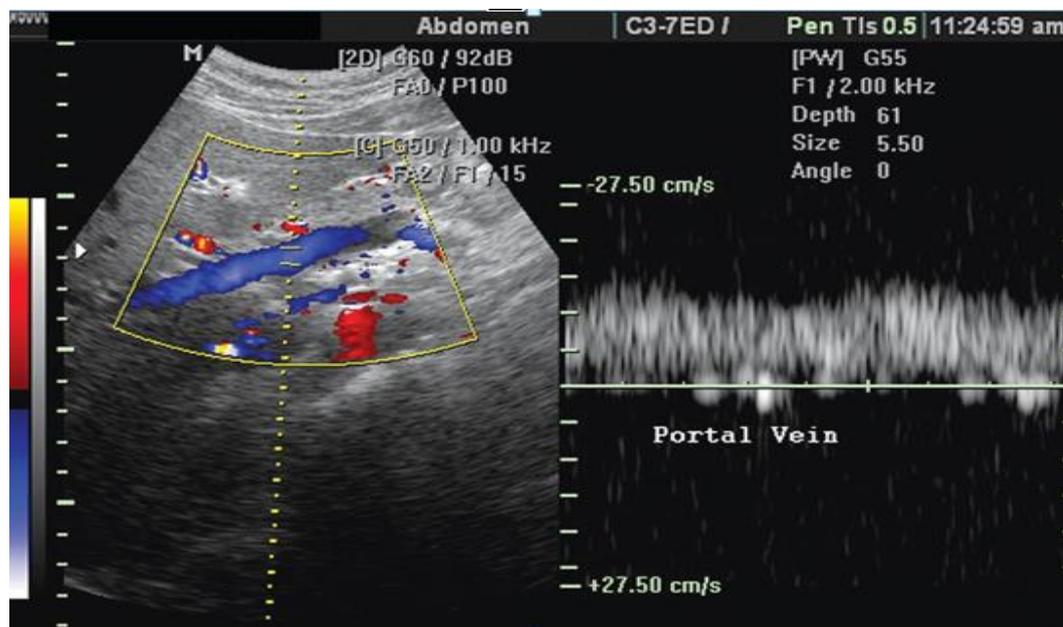
Liver Fibrosis Staging	Metavir Score	Kpa	m/s
Normal	F0	<5,48	<1,35
Normal-Mild	F1	5,48-8,29	1,35-1,66
Mild-Moderate	F2	8,29-9,40	1,66-1,77
Moderate-Severe	F3	9,40-11,9	1,77-1,99
Cirrhosis	F4	>11,9	>1,99

#### **II.4.3. Spectral Doppler Vena porta pada *Non-Alcoholic fatty liver disease***

Vena porta adalah pembuluh darah yang mudah diakses pada sistem porta. Seluruh panjang pembuluh darah vena porta dapat diperiksa dari pendekatan keseluruhan subkostal, menggunakan paramedian yang tepat, dengan potongan sedikit obliq. (Bhargava SK, 2010)

Sekitar 25% suplai aliran darah ke hati adalah arteri hepatica, sisanya berasal dari vena porta. Aliran vena porta normal adalah hepatopetal dan biasanya monofasik dengan beberapa fluktuasi karena respirasi dan aktivasi jantung. Dengan demikian ketika aliran color Doppler digunakan menilai vena porta, aliran ke hati secara konvensional akan muncul (Bhargava SK,2010)

Saat USG Doppler dilakukan pada vena porta, didapatkan gelombang monofasik, dengan variasi kecepatan yang disebabkan oleh pernafasan. Arah normal aliran yaitu hepatopetal, dengan sedikit undulasi dan laminar, dengan variasi tergantung dari dinamika pernafasan. Nilai 15 cm/sec dipertimbangkan sebagai *cut off* terbaik dalam memprediksi hipertensi porta awal dengan sensitivitas 88% dan spesifitas 96% (Leao J, 2012)



**Gambar 8.** USG Doppler duplex menunjukkan gelombang normal vena porta. (Bhargava SK, 2010)

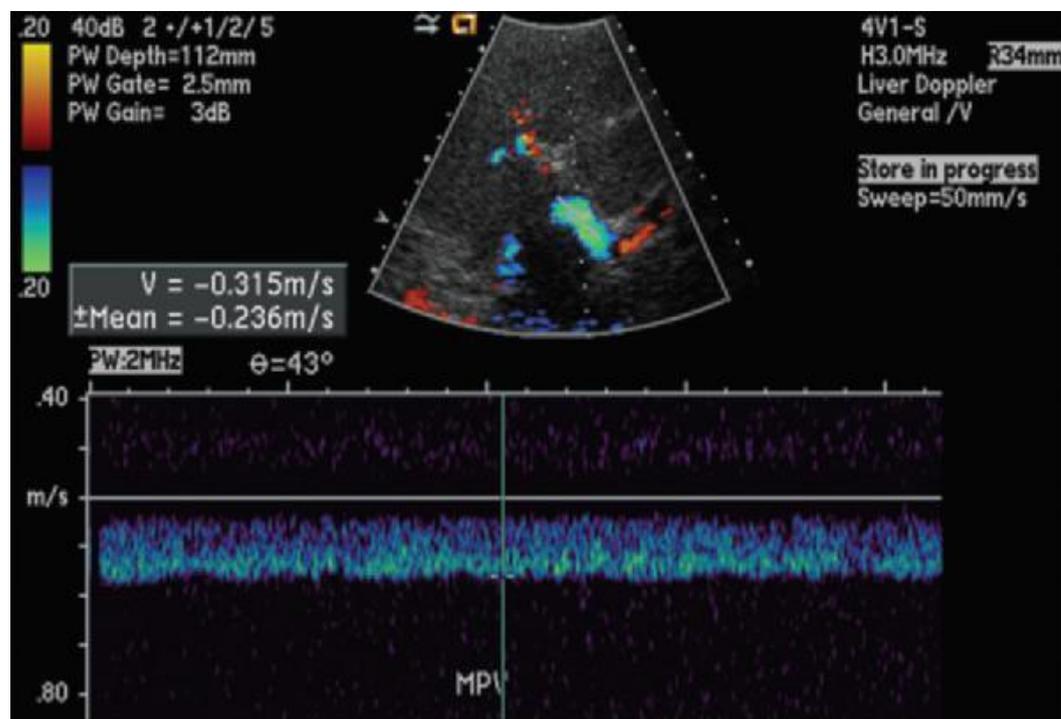
Penurunan kecepatan rata-rata vena porta menunjukkan peningkatan resistensi parenkim yang mungkin terjadi yang disebabkan oleh fibrosis hati. (Leao J, 2012)

Kecepatan rata-rata aliran darah vena porta menurun yang disebabkan peningkatan derajat perlemakan hati. Pemeriksaan kecepatan vena porta menggunakan ultrasonografi (US) pada pasien dengan NAFL

mengindikasikan bahwa nilai Doppler denyut vena porta sangat bermanfaat untuk memonitor respon pengobatan. Kecepatan vena porta utama pada pasien dengan NAFL lebih rendah dibandingkan pada subyek sehat. (Serife Ulusan et al, 2011)

Perlemakan hati mempengaruhi vena portal lebih awal dibandingkan arteri hepatica. (Mehmet Karasin et al, 2014)

Aliran hepatofugal (retrograde) terjadi ketika terjadi tekanan balik melebihi tekanan masuk. Hal tersebut mengakibatkan satu bentuk gelombang dibawah garis dasar (baseline). Temuan ini adalah diagnosa hipertensi portal dengan penyebab apapun. (Dean,et al,2011)



**Gambar 9.** Aliran vena porta hepatofugal. Pencitraan ultrasonografi *Spectral Doppler* menunjukkan aliran retrograde (hepatofugal) pada vena porta utama, yang digambarkan dengan warna biru pada pencitraan ultrasonografi *color Doppler* dan terletak dibawah garis dasar (*baseline*) pada bentuk gelombang spectral. (Dean Alexander McNaughton dan Monzer M.Abu-Yousef, 2011)