

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Fibrosis hati adalah suatu kondisi yang ditandai dengan penumpukan jaringan parut (jaringan fibrosa) di hati sebagai respon terhadap cedera atau peradangan hati kronik. Penyakit ini merupakan proses progresif yang dapat menyebabkan gangguan fungsi hati secara signifikan dan jika tidak ditangani dapat berkembang menjadi sirosis hati, gagal hati dan kanker hati.<sup>1</sup>

Penyebab umum terjadinya fibrosis hati adalah infeksi hepatitis virus kronik (hepatitis B dan hepatitis C), penyakit hati terkait alkohol dan non alkohol (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) disertai penyakit metabolik (MAFLD), penyakit hati dengan riwayat genetik (seperti hemochromatosis dan penyakit Wilson), penyakit saluran empedu (seperti kolangitis bilier primer dan kolangitis sklerosis primer), dan paparan kronis terhadap racun atau obat-obatan tertentu.<sup>2</sup>

Pada hepatitis B, patogenesis fibrosis dipicu oleh replikasi virus dan respon imun inang. Hepatosit yang terinfeksi hepatitis B menjadi sasaran sitotoksik limfosit T, yang melepaskan sitokin proinflamasi seperti *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) dan *Transforming Growth Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ). Hal ini mengaktifkan sel stelata hati (*Hepatic Stellate Cells/HSCs*) menjadi bentuk miofibroblas yang memproduksi kolagen dan komponen matriks lainnya, sehingga memicu fibrosis progresif hingga sirosis hati bila infeksi berlangsung lama tanpa pengendalian imun yang efektif.<sup>3</sup>

Pada *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* (MAFLD), fibrosis terutama disebabkan oleh faktor-faktor metabolik. Resistensi insulin, dislipidemia, dan kelebihan asupan lemak memicu steatosis hepatoseluler dan lipotoksitas. Lipid yang teroksidasi merangsang stres oksidatif, yang memicu pelepasan sitokin inflamasi dan aktivasi HSCs



melalui jalur inflamasi seperti NLRP3 inflammasom, TLR4, dan NF- $\kappa$ B. Proses ini tidak hanya memperburuk peradangan tetapi juga menciptakan lingkaran setan yang mempertahankan aktivasi fibrogenik.<sup>4</sup>

Analisis multivariat menunjukkan bahwa fibrosis hati berhubungan dengan beberapa faktor risiko, yaitu diabetes (OR=2.43, 95% CI=1.8 hingga 3.28), obesitas (OR=1.77, 95% CI=1.35 hingga 2.32) (semua  $p < 0.001$ ), sindrom metabolik (OR=1,4, 95% CI=1,05 hingga 1,87) ( $p=0,024$ ), HBsAg positif (OR=3,49, 95% CI=2,55 hingga 4,79), dan tes fungsi hati abnormal (OR=1,9, 95% CI=1,49 hingga 2,42).<sup>5</sup>

Penelitian oleh Hong dkk mengemukakan bahwa pasien dengan hepatitis B yang disertai MAFLD lebih banyak mengalami fibrosis hati yang signifikan (35,5% vs 23,5%,  $p < 0,001$ ) dibandingkan kelompok yang menderita hepatitis B saja. MAFLD secara signifikan meningkatkan resiko kejadian fibrosis hati pada pasien yang menderita hepatitis B (OR : 2.055, 95 % CI 1.635–2.584;  $p < 0.001$ ).<sup>6</sup>

## 1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah yang diajukan adalah bagaimana pengaruh hepatitis B dengan atau tanpa MAFLD terhadap kejadian fibrosis hati.

## 1.3 Tujuan penelitian

- Mengetahui perbandingan jumlah pasien hepatitis B dengan atau tanpa MAFLD
- Mengetahui insiden fibrosis hati pada pasien hepatitis B dengan atau tanpa MAFLD
- Mengetahui risiko fibrosis hati pada pasien hepatitis B dengan atau tanpa MAFLD

## 1.4 Manfaat penelitian



at Akademis

an ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menerangkan pengaruh ngan atau tanpa MAFLD terhadap kejadian fibrosis hati.

## 1.4.2 Manfaat Klinisi

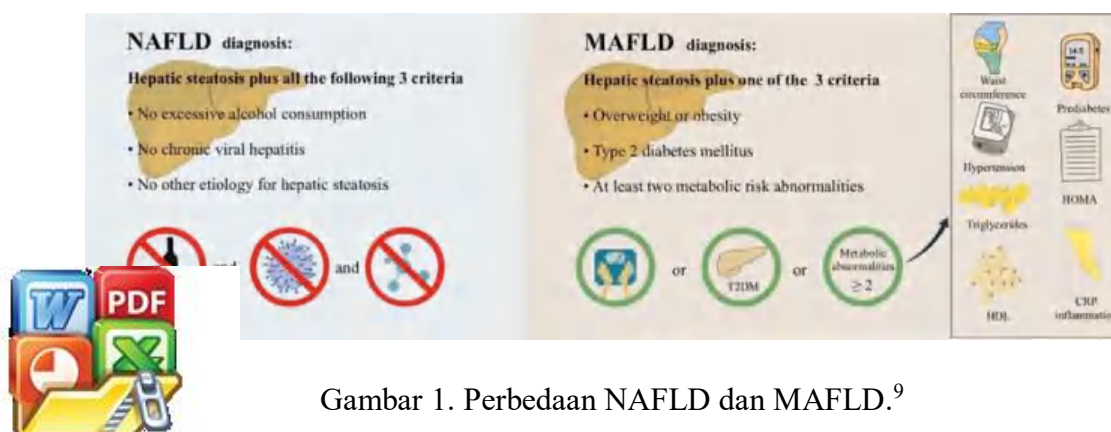
Dengan mengetahui pengaruh hepatitis B dengan atau tanpa MAFLD terhadap kejadian fibrosis hati diharapkan dapat menjadi referensi dalam menilai insidensi, risiko dan *outcome* (morbiditas hingga mortalitas) penyakit.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)

*Metabolic Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) adalah perlemakan hati yang berhubungan dengan kelainan metabolik. Diagnosis MAFLD ditegakkan apabila terdapat perlemakan hati (terutama trigliserida) atau steatosis hati  $\geq 5\%$  disertai salah satu dari tiga kriteria yakni diabetes melitus tipe 2, obesitas, dan sindrom metabolik. Istilah awal yang digunakan bukanlah MAFLD tetapi NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). NAFLD adalah perlemakan hati/steatosis hati  $\geq 5\%$  tanpa penyebab karena konsumsi alkohol dan eksklusi penyebab sekunder dari penyakit hati. Oleh karena istilah NAFLD memerlukan kriteria eksklusi berbagai komponen, maka pada tahun 2020 para ahli sepakat untuk mengubah istilah NAFLD menjadi MAFLD dengan kriteria yang lebih sederhana.<sup>7,8</sup>



Gambar 1. Perbedaan NAFLD dan MAFLD.<sup>9</sup>



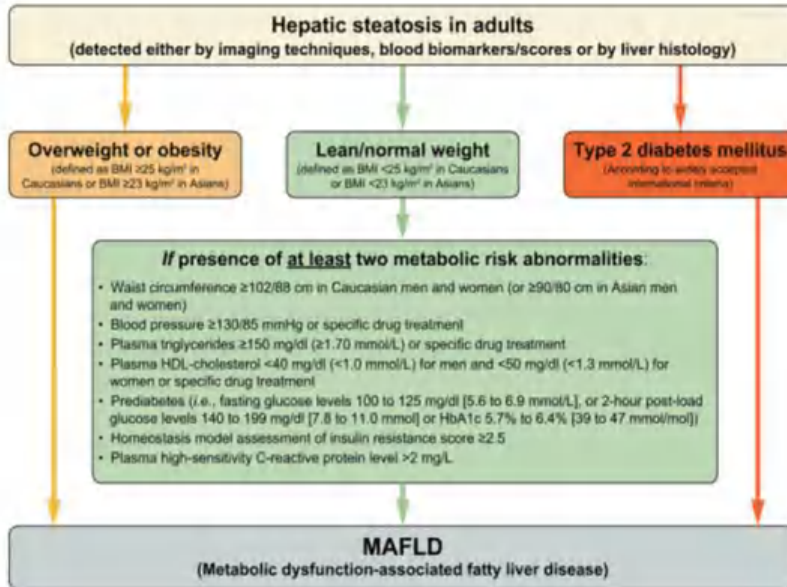
MAFLD merupakan penyebab tersering dari penyakit hati kronik/*Chronic Liver Disease* (CLD) yang mempengaruhi lebih dari sepertiga populasi umum dengan perkiraan prevalensi sebesar 50,7%. MAFLD lebih sering terjadi pada pria daripada wanita. Kejadian MAFLD berbeda pada setiap daerah yang prevalensinya akan terus meningkat setiap tahun seiring dengan meningkatnya diabetes melitus tipe 2 dan obesitas. Insiden MAFLD di negara Asia adalah 50,8 kasus per 1000 orang per tahun. MAFLD diperkirakan akan menjadi penyebab utama gagal hati dan membutuhkan transplantasi hati pada tahun 2030.<sup>10</sup>

Studi terbaru menunjukkan bahwa MAFLD memengaruhi sekitar 30% populasi orang dewasa di kawasan Asia-Pasifik, sejalan dengan tingkat prevalensi global. Khususnya, sebagian besar kasus ini terjadi pada individu yang tidak mengalami obesitas, menyoroti fenotipe unik dari MAFLD tanpa lemak yang lazim terjadi di Asia. Kondisi ini sering dikaitkan dengan disfungsi metabolisme seperti resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2.<sup>11</sup>

Diagnosis MAFLD ditegakkan apabila terdapat perlemakan hati (terutama trigliserida) atau steatosis hati  $\geq 5\%$  disertai salah satu dari tiga yakni diabetes melitus tipe 2, obesitas dan sindrom metabolik yakni  $\geq 2$  dari 7 kriteria. MAFLD jika terdapat steatosis hati dari hasil pemeriksaan histologi hati, radiologi ataupun biomarker non-invasif lainnya. MAFLD kebanyakan asimtomatik, umumnya ditemukan secara kebetulan saat dilakukan pemeriksaan kesehatan atau pasien datang dengan komplikasi sirosis seperti asites, perdarahan varises, dan hepatoma.<sup>12</sup> Pada MAFLD ditemukan kadar enzim hati yang normal atau abnormal pada pemeriksaan laboratorium maupun *fatty liver* dari pemeriksaan radiologi seperti USG, CT-scan, MRI, dan TE. Ultrasonografi (USG) merupakan alat skrining yang direkomendasikan sebagai lini pertama dan biasanya cukup untuk mengetahui adanya perlemakan hati, namun



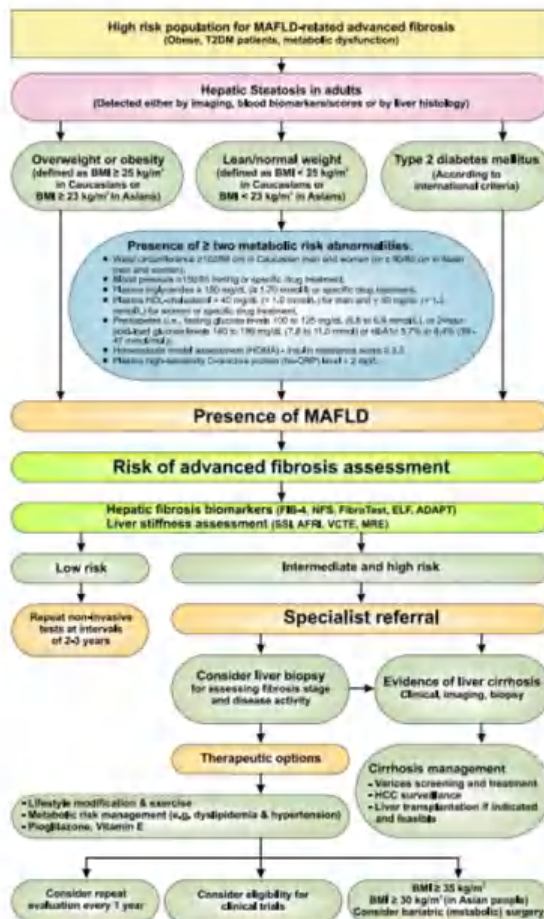
batas ketika perlemakan hati  $< 20\%$  hepatosit dan tidak mampu membedakan perlemakan hati sederhana dengan steatohepatitis.<sup>10</sup>



Gambar 2. Kriteria Diagnosis MAFLD.<sup>9</sup>

Biopsi hati merupakan *gold standard*, namun terdapat keterbatasan seperti tidak dilakukan secara rutin untuk skrining, mahal dan bersifat invasif sehingga dilakukan pendekatan non-invasif yang sederhana dan murah untuk menilai staging MAFLD.<sup>13</sup>





Gambar 3. Alur Diagnosa MAFLD.<sup>13</sup>

Pada USG, MRI dan CT-Scan memiliki sensitifitas yang baik dalam mendeteksi perlemakan hati non alkoholik dengan deposisi lemak di hati >30%, tapi tidak mampu membedakan perlemakan hati sederhana dari steatohepatitis. Oleh karena itu, penentuan staging MAFLD dilanjutkan dengan pemeriksaan non-invasif lainnya seperti biomarker untuk skoring steatosis serta *transient elastography* (TE).<sup>13</sup> Metode skoring untuk menilai steatosis yang direkomendasikan yaitu *Fatty Liver Index* (FLI), *Hepatic Steatosis Index* (HSI), *Non Alcoholic Fatty Liver Disease – Liver Fat Score* (NAFLD-LFS), *steatotest*, *Visceral Adiposity Index* (VAI). Skoring ini memiliki sensitifitas 75,5% dan spesifitas 70,3% sehingga bisa

i tahap awal diagnosis MAFLD. Kombinasi metode skoring dan radiologi gkatkan nilai prediksi untuk mengetahui total steatosis hepatis menggunakan



MRI using proton density fat fraction (MRIPDF), Magnetic Resonance Elastography (MRE), dan TE (FibroScan).<sup>14</sup>

Tabel 1. Metode Skoring Steatosis Hati pada MAFLD.<sup>15</sup>

| Variabel       | Definisi   |
|----------------|--|
| Skor FLI       | $(e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times IMT + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times LP - 15.745}) / (1 + e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times IMT + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times LP - 15.745}) \times 100$ |
| Skor HSI       | $8 \times ALT/AST + BMI$ (+ 2, jika DM tipe 2; + 2, jika perempuan)  |
| Skor NAFLD-LFS | $- 2.89 + 1.18 \times \text{sindrom metabolik (yes = 1/no = 0)} + 0.45 \times \text{DM tipe 2 (yes = 2/no = 0)} + 0.15 \times \text{insulin(mU/L)} + 0.04 \times \text{AST} - 0.94 \times \text{AST/ALT}$            |
| Steatotest     | ALT, $\alpha$ 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, bilirubin total, GGT, kolesterol total, TG, glukose, usia, jenis kelamin, IMT   |
| Skor VAI       | Pria : $[LP/39.68 + (1.88 \times IMT)] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL)$<br>Wanita: $[LP/36.58 + (1.89 \times IMT)] \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL)$  |

Skor FLI merupakan skoring yang paling sering digunakan untuk diagnosis awal steatosis pada MAFLD. Skoring FLI  $\geq 60$  menunjukkan steatosis hati, FLI  $< 30$  menyingkirkan steatosis hati. Skor FLI memiliki hubungan paling kuat dengan risiko penyakit kardiovaskuler. Pada penelitian retrospektif menyatakan bahwa pasien MAFLD dengan skor FLI  $\geq 60$  memiliki kemungkinan 2,59 kali lebih besar memiliki risiko kardiovaskuler dan meningkatkan mortalitas.<sup>15</sup>

Tabel 2. Interpretasi Skor FLI<sup>26</sup>

| Index FLI | Risiko        |
|-----------|---------------|
| $< 30$    | Low           |
| 30-60     | Indeterminate |
| $\geq 60$ | High          |

Tabel 3. Penyetaraan Biopsi Hati, USG Abdomen, dan Skor FLI.<sup>16</sup>

| Staging Steatosis | Biopsi Hati             | USG Abdomen   | Skor FLI |
|-------------------|-------------------------|---|----------|
|                   | $< 5\%$ perlemakan hati | -   | $< 60$   |
|                   | 6-33% perlemakan hati   | Ekogenisitas hati lebih besar daripada korteks ginjal | $< 60$   |



|                  |                        |   |           |
|------------------|------------------------|---|-----------|
| Grade 2 (sedang) | 34-66% perlemakan hati | Ekogenisitas hati mengaburkan dinding ekogenik cabang vena porta                              | $\geq 60$ |
| Grade 3 (berat)  | >66% perlemakan hati   | Dinding diafragma dan dinding vena porta tidak terlihat karena meningkatnya ekogenisitas hati | $\geq 60$ |

Perjalanan penyakit MAFLD dipengaruhi oleh derajat penyakit. Stadium pada MAFLD menggunakan biopsi hati. Secara histopatologis, *staging* ditandai dengan steatosis hati, inflamasi lobuler, kerusakan hepatosit, fibrosis, sirosis, hingga karsinoma hati. Stadium ini perlu diketahui untuk penatalaksanaan yang tepat dan prognosis penyakit.<sup>17</sup>

## 2.2 Hepatitis B

Hepatitis B adalah infeksi virus sistemik yang menyerang hati, disebabkan oleh Hepatitis B virus (HBV), anggota famili Hepadnaviridae. Infeksi HBV dapat bersifat akut maupun kronis, dengan potensi menyebabkan komplikasi jangka panjang seperti sirosis hati, gagal hati, dan hepatoseluler karsinoma (HCC). Penularan HBV terjadi melalui paparan darah dan cairan tubuh, seperti melalui hubungan seksual, penggunaan jarum suntik bersama, atau dari ibu ke anak saat kelahiran. Berdasarkan EASL Clinical Practice Guidelines 2024, sekitar 296 juta orang di seluruh dunia hidup dengan infeksi HBV kronik, menjadikannya masalah kesehatan global utama.<sup>18</sup>

Secara klinis, gejala hepatitis B bervariasi tergantung pada fase infeksi. Infeksi akut dapat menimbulkan gejala nonspesifik seperti malaise, anoreksia, nyeri perut kanan atas, dan ikterus. Namun, mayoritas pasien terutama anak-anak dan orang dewasa muda tidak menunjukkan gejala (asimtomatik). Pada infeksi kronik, pasien biasanya tetap asimtomatik hingga terjadi



atau kanker hati, yang ditandai dengan penurunan berat badan, edema, asites, arises. Oleh karena itu, pemantauan rutin menjadi kunci dalam mendeteksi

Diagnosis hepatitis B ditegakkan berdasarkan pemeriksaan serologis dan virologis. Pemeriksaan serologi mencakup HBsAg (penanda infeksi aktif), anti-HBc (penanda infeksi sebelumnya atau sekarang), dan HBeAg (indikasi replikasi aktif virus). Pemeriksaan kuantitatif HBV DNA penting untuk menilai aktivitas virus dan menjadi indikator utama dalam keputusan terapi. Selain itu, penilaian fungsi hati melalui AST, ALT, dan albumin, serta non-invasif fibrosis score (seperti FibroScan dan FIB-4), juga direkomendasikan dalam evaluasi komprehensif pasien hepatitis B.<sup>18</sup>

Kriteria pengobatan berdasarkan panduan EASL dan AASLD melibatkan kombinasi antara tingkat HBV DNA, nilai ALT, dan status fibrosis. Terapi direkomendasikan untuk pasien dengan HBV DNA tinggi (>2000 IU/mL), ALT meningkat, dan bukti fibrosis hati. Antiviral seperti entecavir, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), dan tenofovir alafenamide (TAF) menjadi lini pertama karena potensi supresi virus yang tinggi dan profil resistensi rendah. EASL 2024 juga mulai memperkenalkan pendekatan “finite therapy” untuk pasien HBeAg-positif dengan konversi serologis yang stabil, sebagai alternatif terapi seumur hidup.<sup>18</sup>

Mekanisme hepatitis B yang menyebabkan fibrosis berawal dari hepatitis B virus menginfeksi hepatosit melalui reseptor NTCP dan membentuk *cccDNA* di inti sel. Meskipun HBV bukan virus sitopatik langsung, respons imun tubuh terhadap sel terinfeksi menyebabkan cedera hepatosit. Aktivasi sel T sitotoksik dan pelepasan sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  memicu nekrosis dan apoptosis hepatosit, menghasilkan peradangan hati kronik. Kematian hepatosit dan inflamasi menyebabkan pelepasan mediator seperti TGF- $\beta$  dan ROS, yang mengaktifkan *hepatic stellate cells* (HSCs). Sel stellata yang aktif berubah menjadi miofibroblas, memproduksi kolagen dan matriks ekstraseluler. Proses ini menyebabkan

n parut di ruang Disse yang mengganggu arsitektur normal hati, menandai



## 2.3 Fibrosis Hati

Fibrosis hati, merupakan proses penyembuhan luka yang ditandai dengan akumulasi protein matriks ekstraseluler (ECM) terutama kolagen tipe I dan III, serta peningkatan konstituen matriks ekstraseluler lainnya seperti proteoglikan, fibronektin, dan laminin sebagai respon terhadap cedera hati. Fibrosis hati adalah efek dari beragam kerusakan hati seperti infeksi hepatitis virus kronik, etanol, penyakit saluran empedu, besi, tembaga.<sup>20</sup>

Biopsi hati adalah *gold standard* untuk penilaian fibrosis hati. Namun, metode ini merupakan prosedur invasif yang menyebabkan komplikasi parah pada 1–3% kasus dan angka kematian sekitar 1 dalam 10.000 pasien. Karena aspek-aspek tersebut, belum lagi tingginya biaya prosedur, menjadi jelas bahwa alternatif non-invasif, berulang, dan idealnya lebih murah untuk penilaian fibrosis hati lebih dipilih. Alternatif non-invasif ini terutama tersedia dalam bentuk tes berbasis darah atau teknik berbasis radiologi.<sup>21</sup>

### 1) Pemeriksaan non invasif

Pemeriksaan laboratorium (Tes darah, Fib-4 Score, APRI Score) dan pemeriksaan radiologi (USG, CT scan abdomen, MRI) dapat digunakan dalam penegakan diagnosis fibrosis hati.

#### a) Pemeriksaan darah sederhana

Pemeriksaan darah sederhana dapat digunakan untuk deteksi awal kemungkinan adanya fibrosis pada hati. Pemeriksaan ini dapat dilakukan pada semua pasien rawat jalan. Beragam parameter dan kombinasinya telah digunakan untuk menilai kondisi fibrosis hati, di antaranya kadar aminotransferase (AST), alanin-aminotransferase (ALT), dan bilirubin.

Kekurangan terbesar metode ini adalah sifatnya yang tidak spesifik pada hati, sehingga ditas kurang baik.<sup>21</sup>



Fibrosis-4 (FIB-4) adalah uji fibrosis hati dengan pemeriksaan laboratorium darah sederhana berdasarkan kadar AST, ALT, trombosit, dan usia. Hasil skor FIB-4 dengan ambang minimal 1,30 memiliki *negative predictive value* (NPV) cukup baik untuk eksklusi kemungkinan diagnosis fibrosis hingga 90%. Namun demikian, uji ini memiliki *positive predictive value* (PPV) yang kurang baik berdasarkan ambang maksimal (2,67) karena hanya dapat mendeteksi fibrosis pada 60-70% kasus saja.<sup>21</sup>

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (in years)} \times \text{AST} \left( \frac{\text{IU}}{\text{L}} \right)}{\text{Platelet} \left( 10^9 / \text{L} \right) \times \sqrt{\text{ALT} \left( \frac{\text{IU}}{\text{L}} \right)}}$$

c) NAFLD Fibrosis Score

*NAFLD Fibrosis Score* (NFS) adalah salah satu alat non-invasif yang paling banyak divalidasi untuk menilai tingkat keparahan fibrosis hati pada pasien dengan Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Skor ini dikembangkan berdasarkan model regresi logistik yang menggabungkan enam variabel klinis yang mudah diakses, yaitu usia, indeks massa tubuh (BMI), hiperglikemia/diabetes, rasio AST/ALT, jumlah trombosit, dan kadar albumin. Tujuan utamanya adalah mengklasifikasikan pasien ke dalam tiga kategori risiko fibrosis: rendah, menengah, atau tinggi, sehingga memungkinkan dokter menghindari biopsi hati pada banyak pasien dengan risiko rendah.<sup>22</sup>

Dalam konteks penelitian klinis, NFS telah digunakan secara luas untuk stratifikasi subjek, baik dalam uji klinis pengobatan NAFLD maupun studi observasional jangka panjang. Sebagai contoh, dalam studi Framingham Heart Study, NFS digunakan untuk menunjukkan hubungan antara fibrosis hati subklinis dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.<sup>23</sup> Sementara itu, dalam studi kohort, NFS digunakan untuk membandingkan efikasi penilaian fibrosis terhadap modalitas pencitraan seperti FibroScan



oleh karena itu, NFS tidak hanya efisien secara ekonomi, tetapi juga dasar kuat bagi pengambilan keputusan klinis dan rancangan penelitian.<sup>24</sup>

d) APRI score

*AST to Platelet Ratio Index* (APRI score) adalah sistem skoring sederhana untuk prediksi fibrosis hati. Perhitungan skor APRI hanya membutuhkan pemeriksaan laboratorium darah sederhana yang relatif mudah dilakukan dimana saja, yaitu jumlah platelet dan kadar enzim transaminase AST.<sup>25</sup>

$$APRI = \frac{\frac{AST\ Level\ (\frac{IU}{L})}{AST\ Upper\ limit\ of\ normal\ (\frac{IU}{L})}}{Platelet\ Count\ (10^9/L)}$$

Skor APRI memiliki sensitivitas yang cukup baik (80%), sayangnya spesifisitasnya tidak cukup baik (41,82%). Secara umum, akurasi dari APRI skor untuk prediksi fibrosis hati hanya 50%.<sup>25</sup>

e) USG

Ultrasonografi (USG) telah dikembangkan untuk diagnosis fibrosis hati. USG dapat dibagi 2 berdasarkan cara kerjanya, yaitu *vibration controlled transient elastography* (VCTE) dan *shear wave elastography* (SWE). Elastografi mengukur kekakuan, yang merupakan sifat jaringan yang meningkat seiring dengan semakin tingginya derajat fibrosis. Meskipun banyak proses fisiologis dan patologis di hati mempengaruhi kekakuan jaringan, seperti kondisi peradangan, aliran darah, tekanan portal, kongesti vena hepatic, dan kolestasis, fibrosis hati merupakan faktor dominan pada sebagian besar pasien.

*Vibration controlled transient elastography* (VCTE) adalah teknik USG satu dimensi yang menghasilkan impuls mekanis frekuensi rendah (50 Hz) pada dinding perut. Gelombang geser yang dihasilkan dilacak dengan gelombang ultrasonik dalam silinder jaringan yang berdiameter kira-kira 1 cm dan panjang 4 cm, volumenya kira-kira 100 kali



ripada yang dievaluasi dengan biopsi hati namun masih mewakili sebagian volume hati.

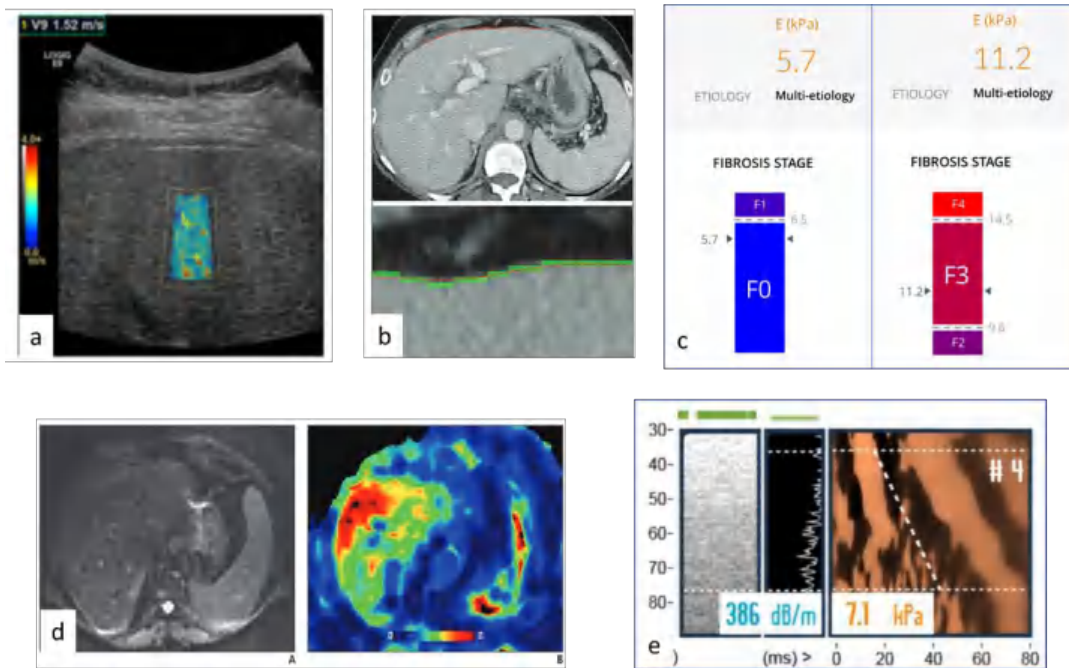
Computed tomography (CT) scan adalah salah satu modalitas radiologi yang menjanjikan dan mampu menentukan stadium fibrosis dan sirosis hati secara akurat. *Liver surface nodularity score* (LSN) CT berhubungan dengan pita fibrotik dan nodul regeneratif yang meningkat dalam ukuran dan kuantitas seiring dengan memburuknya derajat fibrosis hati. Skor LSN biasanya berkisar antara 1,5 hingga 5,0, namun sirosis lanjut dengan LSN parah dapat memiliki skor LSN yang lebih tinggi. Kisaran akurasi CT scan (AUC) untuk membedakan fibrosis dini ( $\geq$  F2), fibrosis lanjut ( $\geq$  F3), dan sirosis (F4) masing-masing adalah 0,88–0,90, 0,89–0,93, dan 0,90–0,96, jauh lebih baik jika dibandingkan USG.<sup>26</sup>

Skor CT LSN adalah biomarker fibrosis dengan presisi tinggi. CT LSN memiliki korelasi yang sangat tinggi ( $r = 0,810-0,960$ ) antara gambar CT *unenhanced* dan *contrast-enhanced* pada pasien yang sama dengan pemeriksaan CT hati multifasik. Skor LSN juga memiliki kemampuan pengulangan yang tinggi (koefisien korelasi intrakelas [ICC], 0,79-0,99).<sup>26</sup>

f) MRI

*Magnetic resonance imaging* (MRI) umumnya digunakan untuk mengkarakterisasi lesi hati yang tidak dapat ditentukan pada pasien dengan fibrosis atau sirosis lanjut. MR elastografi (MRE) adalah metode terkemuka berbasis MRI untuk menentukan stadium fibrosis hati. MRE adalah metode untuk mengukur kekakuan hati secara non-invasif. Kekakuan hati meningkat akibat fibrosis hati. MRE dapat dilakukan pada pemindai 1,5 atau 3-T dari berbagai produsen tetapi memerlukan perangkat lunak dan perangkat keras khusus. Akurasi MRI untuk membedakan fibrosis dini ( $\geq$  F2), fibrosis lanjut ( $\geq$  F3), dan sirosis (F4) pada GRE MRE dan SE-EPI MRE berturut-turut adalah 0,93 berbanding 0,94, 0,95 berbanding 0,94, 0,94 berbanding 0,95, dan 0,92 berbanding 0,93.<sup>26</sup>





Gambar 4. a. Contoh hasil pencitraan fibrosis hati dengan SWE, b. Contoh penggunaan CT-scan untuk mengetahui LSN, c. Contoh hasil my fibroscan, d. Contoh MRI dalam diagnosis fibrosis hati, e. Contoh hasil fibroscan

## 2) Pemeriksaan invasif

Meskipun pemeriksaan non-invasif seperti marker serum dan teknik pencitraan non-invasif seperti elastografi telah banyak digunakan dalam diagnosis fibrosis hati, biopsi hati diikuti dengan pemeriksaan histologis, tetap menjadi standar emas untuk mengukur dan menentukan stadium fibrosis hati dan untuk mendiagnosis sirosis hati. Biopsi memiliki keunggulan dalam memvisualisasikan kondisi patologis pada jaringan hati.<sup>13,27</sup>



Tabel 4. Derajat fibrosis hati berdasarkan beberapa sistem skoring. Sistem skoring Ishak lebih detail dibandingkan sistem skoring lain, namun kompleksitasnya lebih tinggi dibandingkan sistem skoring lain.<sup>27</sup>

| Ishak Score (Stage)             | METAVIR Fibrosis Level                                    | Batts-Ludwing Stage   |
|---------------------------------|---|---|
| 0 (no fibrosis)                 | F0 (no fibrosis)  | Stage 0 (no fibrosis)   |
| 1 (mild fibrosis)               | F1 (mild to moderate fibrosis)                            | Stage 1 (mild fibrosis)   |
| 2 (mild to moderate fibrosis)   | Either or between F1 and F2                               | Either or between stage 1 and stage 2 (mild to moderate fibrosis) |
| 3 (moderate fibrosis)           | F2 (moderate fibrosis)                                    | Stage 2 (moderate fibrosis)                                       |
| 4 (moderate to severe fibrosis) | F3 (severe fibrosis)                                      | Stage 3 (severe fibrosis)   |
| 5 (incomplete cirrhosis)        | Either or between F3 or F4 (severe fibrosis or cirrhosis) | Either or between stage 3 or 4 (severe fibrosis or cirrhosis)     |
| 6 (cirrhosis)                   | F4 (cirrhosis)  | Stage 4 (cirrhosis)   |

Terdapat beberapa skor yang dapat digunakan untuk skoring derajat keparahan fibrosis hati, diantaranya Ishak score, METAVIR, dan Batts-Ludwig score. Secara umum, derajat fibrosis hati berdasarkan pemeriksaan histopatologis adalah F0-F1 (tidak ditemukan jaringan fibrosis atau ditemukan adanya fibrosis minimal), F2 (fibrosis derajat sedang), F3 (fibrosis berat), dan F4 (sirosis hati).<sup>13,27</sup>

Tabel 5. Modalitas pemeriksaan radiologi pada fibrosis hati.<sup>21</sup>

| Modalitas radiologi              | Kelebihan   | Kekurangan   |
|----------------------------------|---|--|
| CT-Scan                          | Deteksi fibrosis hati lebih awal, mampu memonitor angiogenesis patologis                    | Menghasilkan radiasi sehingga hanya dapat dilakukan sedikit pengulangan      |
| Ultrasonografi (USG)             | Memudahkan pengguna, hemat waktu, banyak digunakan, dan murah                               | Dipengaruhi banyak faktor seperti kondisi obesitas pasien dan intake makanan |
| Magnetic resonance imaging (MRI) | Lebih akurat dibandingkan dengan USG dan CT-scan, tidak menghasilkan radiasi yang berbahaya | Mahal, membutuhkan waktu lama  |



Tabel 6. Uji darah untuk diagnosis fibrosis hati.<sup>21</sup>

| Uji  | Kelebihan   | Kekurangan  |
|--|---|---|
| Tes darah sederhana: menggunakan basis kadar AST, ALT, platelet, usia, dan beberapa parameter tambahan seperti kadar glukosa darah, indeks massa tubuh (IMT), dan albumin.                                   | <i>Reproducibility</i> yang tinggi, murah, dilakukan pada rawat jalan                               | Parameter tidak bersifat spesifik pada jaringan hepar, hasil positif palsu fibrosis pada pasien berusia >65 tahun               |
| Tes darah spesifik: <i>enhanced liver fibrosis test</i> (ELF test), Fibrometer, Fibrotest: menggunakan biomarker prokolagen tipe III, hyaluronat, bilirubin, apolipoprotein, dan glutamyl gamma transferase. | <i>Reproducibility</i> yang tinggi, hasil tervalidasi dengan baik, dapat dilakukan pada rawat jalan | Harganya mahal, tidak spesifik pada kelainan intrahepatik, dapat bersifat positif palsu (misalnya pada pasien dengan hemolisis) |

## 2.4 Hubungan antara MAFLD dan Fibrosis hati

Kematian sel terutama akibat lipotoksisitas pada MAFLD merupakan peristiwa penting yang memicu terjadinya fibrosis. Lipotoksisitas memicu perekrutan sel-sel kekebalan tubuh dan akibatnya mendorong perkembangan penyakit menuju fibrosis hati. Di masa lalu, apoptosis, yang selama beberapa dekade merupakan sinonim dari kematian sel terprogram, dianggap sebagai pemicu utama terjadinya MAFLD. Namun, penelitian terbaru mengungkapkan bahwa molekul kunci nekroptosis—bentuk nekrosis terprogram—yang dimediasi oleh protein kinase yang berinteraksi dengan reseptor (RIPK) 1, RIPK3, dan *mixed lineage kinase domain-like pseudokinase* (MLKL)—merupakan kontributor utama dalam patofisiologi kematian jaringan hati dalam MAFLD, fibrosis dan perkembangan kanker hati.



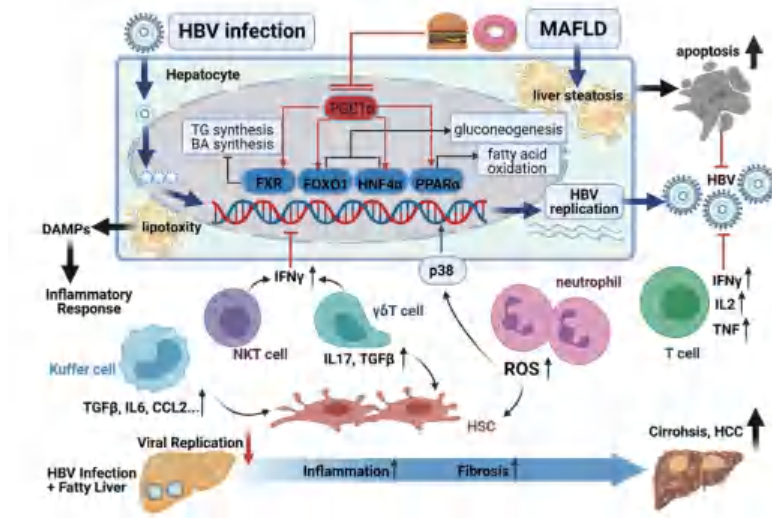
h jenis kematian sel yang ciri-cirinya mirip dengan apoptosis dan nekrosis. dimulai dengan pengikatan ligan pada *tumor necrosis factor receptor 1* yang membentuk kompleks spesifik dengan kapasitas untuk memulai kaskade

hilir yang berbeda dimana sel pecah dan membocorkan isinya ke dalam ruang antar sel. Nekroptosis memainkan peran penting dalam berbagai tahap penyakit hati termasuk penyakit hati kolestatik, penyakit hati alkoholik, MAFLD, infeksi hepatitis virus, dan kanker hati.<sup>28</sup>

Pada infeksi hepatitis kronik, perkembangan fibrosis merupakan proses yang dinamis. *Hepatic Stellate Cells* (HSC), kontributor terpenting fibrosis hati, merespon berbagai protein virus dan faktor inang. Hepatitis B Virus (HBV) adalah virus non-sitopatik dan kerusakan hati terutama disebabkan oleh respon imun pejamu. Paparan virus yang terus-menerus mengaktifkan sel-sel kekebalan yang berbeda, menghasilkan banyak sitokin proinflamasi dan mediator fibrogenik, dan merekrut sel-sel kekebalan lain ke hati sehingga memicu peradangan hati. Protein virus serta mediator pro-fibrogenik merangsang aktivasi HSC dan selanjutnya menginduksi perkembangan fibrosis. Selain itu, peradangan hati yang terus menerus menyebabkan deposisi *extracellular matrix* (ECM). Sebuah penelitian melaporkan bahwa kombinasi DNA HBV serum, tingkat alanine aminotransferase dan jenis kelamin dapat secara efektif mengidentifikasi pasien yang berisiko lebih tinggi terkena fibrosis. Kumpulan data lain mengungkapkan DNA HBV (*cut-off* 4,91 log IU/mL) sebagai prediktor fibrosis signifikan pada pasien infeksi hepatitis B kronik dengan HBeAg negatif.<sup>2</sup>

Patomekanisme fibrosis hati yang dipengaruhi oleh MAFLD maupun infeksi hepatitis B secara umum dijelaskan pada gambar 1 di bawah ini.





Gambar 5. Patomekanisme fibrosis hati oleh infeksi hepatitis B dan MAFLD.<sup>29</sup>

Cedera hati kronis yang dimediasi oleh berbagai faktor mengaktifasi beberapa sel parenkim dan non-parenkim dan menginduksi jalur seluler dan molekuler yang mendorong peradangan hati dengan memproduksi banyak mediator inflamasi. Peradangan ektrim mendorong aktivasi HSC, yang kemudian berubah menjadi matriks proliferatif dan ekstraseluler yang memproduksi myofibroblast yang menyebabkan fibrosis dan disfungsi hati.<sup>2</sup>

Proses awal pada fibrosis hati berhubungan dengan aktivitas siklus sel beberapa entitas sel hati termasuk hepatosit, sel stelata hati atau HSC, sel endotel dan lain-lain. Hepatosit yang mati digantikan melalui proliferasi hepatosit kompensasi. Selain itu, kematian sel hepatosit dan cedera jaringan memicu aktivasi dan proliferasi HSC serta jenis sel hati lainnya. HSC yang teraktivasi bertransdiferensiasi menjadi miofibroblas, yang terus berproliferasi dan menghasilkan matriks ekstraseluler, yang merupakan dasar terjadinya jaringan parut hati akibat fibrogenesis dan risiko perkembangan penyakit menjadi sirosis serta karsinoma sel hati (KSH). Dengan demikian, proliferasi hati merupakan peristiwa penting selama inisiasi fibrosis hati dan menargetkan aktivitas siklus sel di hati dapat menjadi pendekatan pengobatan anti-fibrotik



Infeksi HBV dan MAFLD bekerja secara sinergistik dalam patogenesis fibrosis hati. Pasien infeksi hepatitis B kronik dengan sindroma metabolik, yang merupakan kriteria diagnostik MAFLD, mengalami progresi fibrosis hati yang lebih cepat. Kondisi tersebut terjadi secara independent terhadap *viral load* HBV dan kadar enzim aminotransferase. Hipotesis lain menyatakan bahwa adanya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang diinduksi MAFLD diduga memfasilitasi replikasi HBV, sehingga mempercepat progresi menuju fibrosis pada pasien dengan infeksi HBV kronik.<sup>29</sup>

Mekanisme yang menjelaskan hubungan sinergistik antara infeksi HBV dan MAFLD dengan progresi fibrosis hati masih belum jelas. Terdapat beberapa mekanisme yang diduga berperan. Peningkatan kerusakan hepatosit yang terjadi pada MAFLD memicu keluarnya *damage-associated molecular patterns* (DAMP) yang meningkatkan respon peradangan. Sinyal biokimia tersebut kemudian akan menginduksi infiltrasi sel radang, seperti neutrofil, monosit, dan sel T sitotoksik. Sel-sel tersebut kemudian akan menghasilkan sitokin pro inflamasi di antaranya yaitu TGF- $\beta$ , IL-13, dan IL-33. Adanya sitokin peradangan kemudian menginduksi pembentukan dan deposisi kolagen pada jaringan hati, yang menghasilkan fibrosis hati.<sup>2</sup>

