

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan penyebab umum penyakit hati kronis di seluruh dunia. NAFLD merupakan spektrum penyakit yang ditandai dengan steatosis hati ketika tidak ada penyebab lain untuk penumpukan lemak hati sekunder (misalnya, konsumsi alkohol berlebihan) yang dapat diidentifikasi. NAFLD merupakan istilah umum untuk penyakit hati yang ditandai terutama oleh penyimpanan lemak makrovesikular berlebih (>5% dari hepatosit) karena adanya gangguan mekanisme homeostasis yang mengatur sintesis dan pemanfaatan lemak di hati. NAFLD berkisar dari kondisi *non-alcoholic fatty liver* (NAFL) yang lebih jinak hingga *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), yang berada pada spektrum yang lebih parah. NAFLD dapat berkembang menjadi fibrosis dan sirosis pada tahap akhir (Mitra, De and Chowdhury, 2020; Pouwels *et al.*, 2022).

Pada populasi umum, kejadian NAFLD telah meningkat dari waktu ke waktu, diperkirakan bahwa kondisi tersebut ditemukan pada 32% populasi dewasa. Perkiraan kejadian NAFLD global adalah 47 kasus per 1.000 populasi dan lebih tinggi pada pria daripada wanita. Prevalensi NAFLD secara keseluruhan di Asia sekitar 30% (Teng *et al.*, 2023). Angka prevalensi bervariasi dari 12,5–38% di Tiongkok Daratan, 23–26% di Jepang, 27% di Korea, 12–51% di Taiwan, 28% di Hongkong, 9–32% di India, dan 5–30% di wilayah lain di Asia Selatan dan Timur serta tenggara (Srilanka, Malayasia, Srilanka, dan Indonesia) (Mitra, De and Chowdhury, 2020).

Deteksi dini NAFLD dapat berguna untuk mengidentifikasi individu dengan penyakit perlemakan hati yang berpotensi bersifat progresif, tetapi tanpa menunjukkan gejala. Diagnosis NAFLD memerlukan konfirmasi steatosis dengan pencitraan atau histologi tanpa adanya konsumsi alkohol dalam jumlah yang signifikan, yaitu <30 g/hari untuk pria dan <20 g/hari untuk wanita, serta berkaitan dengan penyebab steatosis lainnya dan penyakit hati kronis. Pemeriksaan pencitraan yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis NAFLD, meliputi ultrasonografi, Computed Tomography (CT) Scan, dan MRI.

Pemeriksaan ultrasonografi dianggap sebagai pencitraan lini pertama, karena sensitivitas yang cukup tinggi dan efisiensi biaya (Anjani, 2023).

Ultrasonografi transabdominal digunakan sebagai metode pencitraan utama pada pasien dengan dugaan NAFLD. Tanda dasar steatosis adalah peningkatan ekogenisitas parenkim hati dibandingkan dengan korteks ginjal kanan karena akumulasi vakuola lemak intraseluler yang memantulkan sinar ultrasonografi. Ultrasonografi B-mode adalah metode yang sangat baik untuk mendeteksi steatosis sedang dan berat pada pasien dengan NAFLD. Sensitivitas untuk mendeteksi steatosis bervariasi antara 62,5% dan 100%, spesifisitas mencapai 54% hingga 95% pada pemeriksaan USG transabdominal (Petzold, 2022)

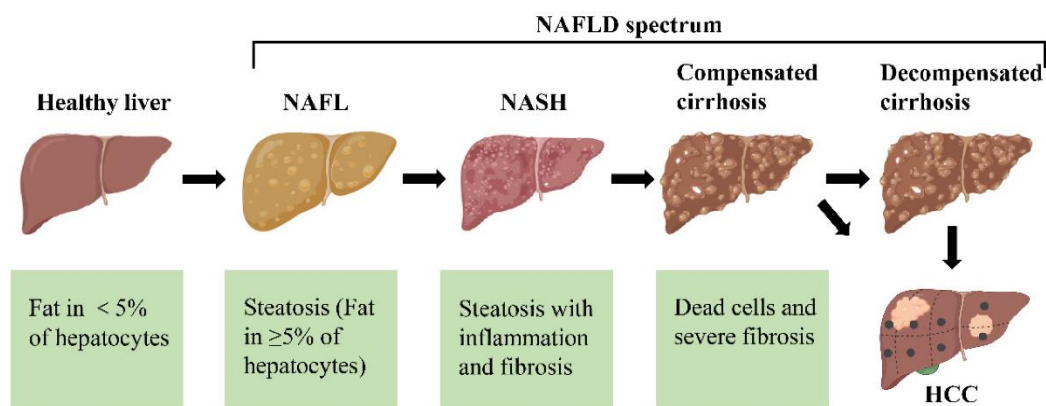
Usia yang lebih tua dan kelainan metabolik telah terungkap sebagai faktor independen penting yang berhubungan dengan perkembangan NAFLD. Penuaan secara intrinsik menginduksi perubahan kompleks dalam metabolisme sistemik, termasuk perubahan dalam metabolisme glukosa, lipid, asam amino, dan nukleotida (Lin *et al.*, 2022). Trombosit berperan dalam perekrutan sel imun dan kerusakan hati yang disebabkan oleh sitokin. Trombosit terlibat dalam patofisiologi NAFLD, sebagian besar dengan menjalankan aktivitas proinflamasi dan profibrotik, daripada menjalankan aktivitas trombogeniknya. Diduga bahwa toksisitas lipid menyebabkan penumpukan trombosit di hati, adhesi dan aktivasi trombosit, yang memicu reaksi imunoinflamasi dan aktivasi sel stellate (Dalbeni *et al.*, 2022). 2D Shear-Wave Elastography (2D-SWE) adalah teknik pencitraan berbasis ultrasonografi yang mengukur kekakuan jaringan secara non-invasif dengan menghasilkan pulsasi gaya dorong radiasi akustik dan memantau perambatan gelombang geser yang dihasilkan di beberapa titik yang dapat menunjukkan keberadaan dan tingkat keparahan fibrosis pada kondisi seperti NAFLD. Shear Wave Speed (SWS) (dalam m/s) atau modulus Young yang dihitung (dalam kPA) ditampilkan dalam gambar 2D-SWE yang menyediakan biomarker fibrosis hati secara real-time (Ozturk *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian di atas maka kami bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana kesesuaian grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi dengan grading fibrosis berdasarkan *shear wave elastography* pada pasien dengan *non-alcoholic fatty liver disease* di RS Wahidin Sudirohusodo

1.2 KAJIAN PUSTAKA

1.2.1 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

NAFLD merupakan gangguan hati dari sekumpulan kondisi yang terkait dengan disfungsi metabolik. NAFLD didefinisikan oleh adanya steatosis pada lebih dari 5% hepatosit yang terkait dengan faktor risiko metabolik (terutama obesitas dan diabetes tipe 2) dan tanpa konsumsi alkohol berlebihan (≥ 30 g per hari untuk pria dan ≥ 20 g per hari untuk wanita) atau penyakit hati kronis lainnya. Secara histologis, NAFLD mencakup rangkaian penyakit yang mencakup steatosis dengan atau tanpa inflamasi ringan (non-alcoholic fatty liver, NAFL) dan subtipe nekroinflamasi (NASH), yang juga ditandai dengan adanya cedera hepatoseluler (edema hepatosit). Meskipun steatosis dianggap sebagai penyakit “jinak”, tetapi mempunyai hubungan dengan fibrosis hati yang dapat menyebabkan perkembangan sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Powell, Wong and Rinella, 2021).



Gambar 1. 1 Berbagai tahap non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Pertama, hati yang sehat mengembangkan non-alcoholic fatty liver (NAFL) dengan steatosis hepatoseluler sebagai ciri utamanya. Jika tidak diobati, NAFL dapat berkembang menjadi bentuk non-alcoholic steatohepatitis (NASH) yang lebih parah, yang didefinisikan sebagai peradangan dan fibrosis selain steatosis hepatoseluler. Seiring perkembangan penyakit, NASH dapat berkembang menjadi sirosis dan bahkan karsinoma hepatoseluler (HCC) (Powell, Wong and Rinella, 2021).

Prevalensi NAFLD secara global telah meningkat dari waktu ke waktu, dengan meta-analisis terbaru memperkirakan bahwa 32% dari populasi dewasa menderita NAFLD. Perkiraan kejadian NAFLD global adalah 47 kasus per 1.000

populasi dan lebih tinggi pada pria daripada wanita. Hal ini terjadi bersamaan dengan meningkatnya epidemi obesitas dan diabetes global. Prevalensi NAFLD di Asia sangat bervariasi karena mencakup negara-negara dengan spektrum etnis dan faktor sosial ekonomi yang luas. Prevalensi NAFLD secara keseluruhan di Asia sekitar 30%. Di Asia Tenggara, Li et al. melaporkan bahwa prevalensi NAFLD adalah 38,5% di Malaysia, 40,43% di Singapura, dan 51,04% di Indonesia (Teng et al., 2023).

Faktor risiko utama yang menyebabkan NAFLD adalah obesitas, resistensi insulin, infeksi virus hepatitis B, stres oksidatif, sitokin proinflamasi, dislipidemia, dan diabetes tipe 2 (Akter, 2022). Steatosis (seperti NAFLD) dan hepatitis virus kronis memiliki efek sinergis dalam memperparah cedera hati melalui kerusakan oksidatif, sehingga keduanya dapat meningkatkan fibrosis hati dan karsinoma hepatoseluler (Azarkar et al., 2019). Obesitas atau indeks massa tubuh yang lebih tinggi berhubungan erat dengan NAFLD, dengan sekitar 20% peningkatan risiko terkena NAFLD untuk setiap peningkatan satu unit indeks massa tubuh (Ko, Yoon and Jun, 2023). Pasien yang terkena NAFLD dan NASH sering mengalami dislipidemia, yang berhubungan dengan trigliserida serum yang lebih tinggi dan kolesterol lipoprotein densitas rendah yang lebih tinggi. Dislipidemia pada NAFLD dikaitkan dengan produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang berlebihan di hati dan berkurangnya eliminasi lipoprotein dari sirkulasi. Perkembangan NAFLD muncul dari perbedaan antara masuknya dan perkembangan asam lemak dan pemanfaatan asam lemak untuk oksidasi atau sekresi sebagai trigliserida VLDL. Pada orang dengan lemak hati berlebih, insulin tidak mampu mengatur pembentukan VLDL yang mengakibatkan jumlah partikel VLDL yang lebih tinggi dalam darah. Diabetes melitus tipe 2, resistensi insulin, dan NAFLD memiliki hubungan yang erat, karena pengiriman insulin langsung ke vena porta setelah sekresinya, melalui rute yang sama dengan glukosa yang diserap (Akter, 2022).

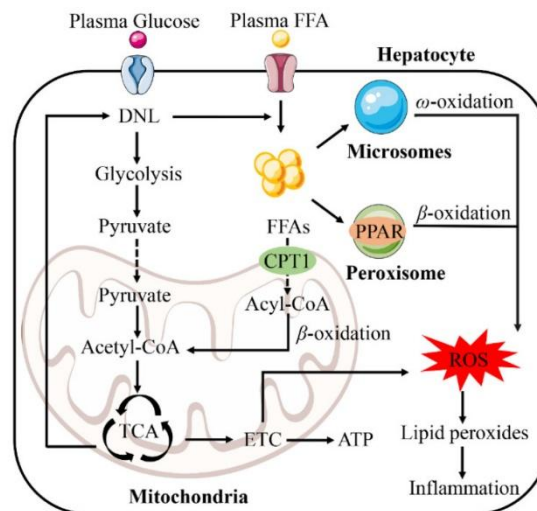
Predisposisi genetik dan faktor lingkungan juga berperan dalam patogenesis NAFLD. Patogenesis NAFLD atau NASH bersifat kompleks dan melibatkan berbagai faktor patogen, seperti adipositas, lipotoksisitas, resistensi insulin atau variasi genetik, yang bekerja secara bersamaan. Polimorfisme nukleotida tunggal merupakan salah satu faktor penting yang perlu diperhatikan. Selain itu, keragaman etnis dan predisposisi genetik menunjukkan bahwa

polimorfisme nukleotida tunggal pada NAFLD memainkan peran penting dalam patogenesisnya (Ko, Yoon and Jun, 2023).

Steatosis hati pada NAFLD dipicu oleh sintesis trigliserida yang berlebihan pada hepatosit, dengan 60% substrat untuk sintesis ini berasal dari jaringan adiposa putih, 26% dari lipogenesis de novo dan 15% dari konsumsi makanan tinggi lemak dan/atau tinggi gula. Lebih jauh, disfungsi jaringan adiposa juga merupakan faktor penting dalam perkembangan NAFLD. Jaringan adiposa memediasi penyimpanan dan mobilisasi lemak, dan berfungsinya proses ini berkaitan erat dengan keseimbangan dinamis adipokin dan sitokin. Penumpukan lemak yang berlebihan, inflamasi jaringan adiposa, dan fibrosis menyebabkan terganggunya sekresi sitokin dan adipokin (adiponektin dan leptin), yang tidak dapat menjaga keseimbangan dinamis sintesis dan degradasi lemak dengan baik, yang bermanifestasi sebagai disfungsi jaringan adiposa. Jaringan adiposa memediasi penyimpanan dan mobilisasi lemak, dan berfungsinya proses ini berkaitan erat dengan keseimbangan dinamis adipokin dan sitokin. Penumpukan lemak yang berlebihan, peradangan jaringan adiposa, dan fibrosis menyebabkan terganggunya sekresi sitokin dan adipokin (adiponektin dan leptin), yang tidak dapat menjaga keseimbangan dinamis sintesis dan degradasi lemak dengan baik, yang bermanifestasi sebagai disfungsi jaringan adiposa (Zhong, 2024).

Lipotoksisitas adalah efek toksik dari konsentrasi lipid dan metabolit tinggi yang berkelanjutan yang disimpan secara berlebihan di jaringan nonadiposa, yang menyebabkan kerusakan pada jaringan tersebut. Ketika kadar asam lemak bebas yang tinggi memasuki sirkulasi dan hati dapat mengaktifkan kinase serin/treonin c-JNK dan I κ B di hati, yang terlibat dalam proses resistensi insulin hati, dan lipotoksisitas yang terjadi bersamaan membawa kerusakan langsung dan respons inflamasi ke hati. Karena timbulnya cedera, ada aktivasi berkelanjutan jalur NF- κ B dan produksi berlebihan faktor inflamasi seperti Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) dan Interleukin-6 (IL-6), yang menunjukkan respons inflamasi berkelanjutan. Ketika zat lipotoksik dalam hepatosit secara konsisten meningkat melebihi kemampuan hepatosit untuk mengangkut kerusakan hepatosit, penyakit berkembang menjadi progresif. Pada NAFLD, resistensi insulin menyebabkan peningkatan signifikan dalam asam lemak bebas plasma, dan kelebihan oksidasi asam lemak dalam hepatosit menyebabkan kerusakan mitokondria, menghasilkan

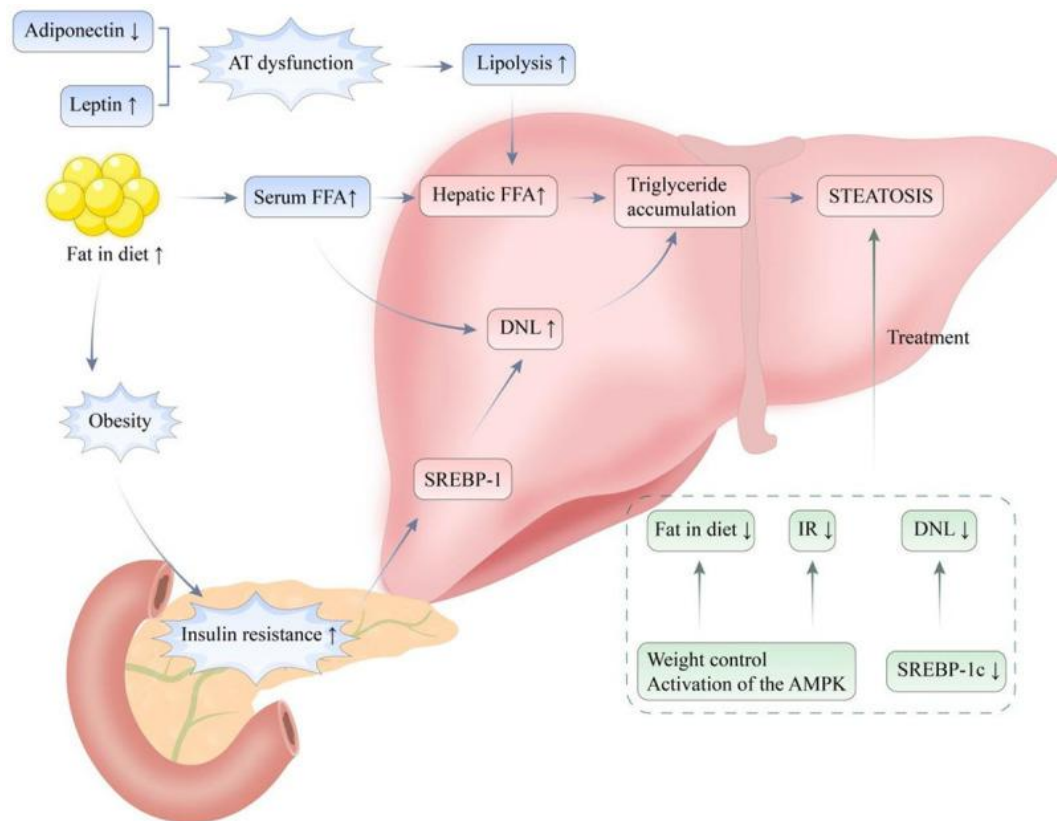
sejumlah besar *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menyebabkan stres retikulum endoplasmik, stres oksidatif, dan respons inflamasi. Berbagai efek lipotoksitas dari asam lemak bebas memainkan peran penting dalam perkembangan NASH dan mendorong perkembangan penyakit lebih lanjut (Guo *et al.*, 2022; Zhong, 2024).



Gambar 1. 2 Sistem oksidasi asam lemak pada NAFLD. oksidasi asam lemak terdiri dari peroksisom, mitokondria, dan mikrosom. Mitokondria memainkan peran penting dalam oksidasi asam lemak dan pasokan energi. Glukosa meningkatkan glikolisis dan meningkatkan kandungan piruvat melalui jalur de novo lipogenesis (DNL). Piruvat memasuki mitokondria dan diubah menjadi asetil-KoA. Sebagian asetil-KoA memasuki siklus Tricarboxylic Acid (TCA) dan kemudian mensintesis Free Fatty Acid (FFA) melalui jalur DNL. Asam lemak bebas yang disintesis memasuki mitokondria bersama dengan FFA plasma melalui karnitin palmitoiltransferase 1 (CPT1) dan diubah menjadi asil-KoA. Asil-KoA diubah menjadi asetil-KoA melalui β -oksidasi dan memasuki TCA untuk menghasilkan energi. Komponen rantai pernapasan mitokondria direduksi secara abnormal oleh elektron dan bereaksi dengan oksigen, menghasilkan sejumlah besar Reactive Oxygen Species (ROS). ROS selanjutnya mengoksidasi endapan lipid untuk membentuk lipid peroksida, yang memicu reaksi inflamasi (Guo *et al.*, 2022).

Inflamasi intrahepatik yang tidak terkontrol menyebabkan kerusakan inflamasi langsung, sebagaimana dibuktikan oleh perubahan histologis langsung, seperti mikrogranuloma lobular yang tersebar (agregat sel Kupffer) dan granuloma lemak di sekitar hepatosit, dan dalam kasus yang parah akan terjadi fibrosis. Pada tingkat sel, inflamasi ini dimanifestasikan oleh edema, apoptosis, atau nekrosis lisis. Inti besar yang rusak biasanya terlihat di dalam sel, sering kali disertai dengan nukleolus yang berbeda, vesikel lamelar cincin Mallory, giant mitokondria, progenitor glukosa, dan presipitat feritin. Pada titik ini, lingkungan intrahepatik

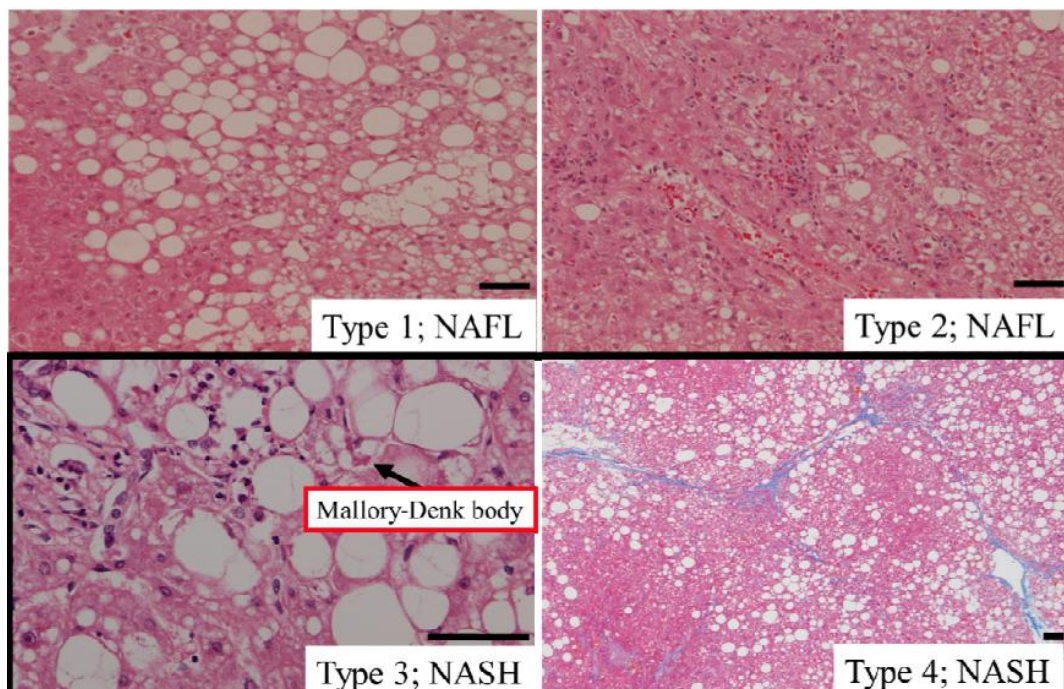
sangat memburuk, perkembangan NASH telah memasuki stadium lanjut, dan fibrosis hati yang lebih parah atau karsinoma hepatoseluler sangat mungkin terjadi bersamaan dengannya (Zhong, 2024).



Gambar 1. 3 Mekanisme yang mendasari NAFLD meliputi disfungsi jaringan adiposa, obesitas, peningkatan kadar asam lemak bebas hati, gangguan β -oksidasi, dan resistensi insulin. Disfungsi jaringan adiposa menyebabkan rendahnya kadar adiponektin dan tingginya kadar leptin, yang menyebabkan resistensi insulin hati dan peningkatan lipolisis. Peningkatan lipolisis pada jaringan adiposa dan konsumsi lemak berlebihan dalam makanan menyebabkan peningkatan asam lemak bebas di hati. Resistensi insulin hati menyebabkan peningkatan lipogenesis de novo dan peningkatan kadar trigliserida. AT, adipose tissue; DNL, de novo lipogenesis; FFAs, free fatty acids; IR, insulin resistance; TG, triglycerides; AMPK, AMP-activated protein kinase (Zhong, 2024).

Biopsi hati merupakan standar emas untuk diagnosis NASH atau NAFLD. Keterbatasan biopsi hati adalah variabilitas kesalahan pengambilan sampel, variabilitas antar dan intra-pengamat, serta risiko dan komplikasi serta masalah dengan diagnosis patologis yang dapat menyebabkan kesalahan diagnosis dan ketidakakuratan penentuan stadium. Dalam kebanyakan kasus, ciri histologis NAFLD tidak dapat dibedakan dari ciri

penyakit hati. Untuk tujuan diagnostik, ahli patologi membagi NAFLD menjadi NAFL (steatosis makrovesikular yang dominan dengan atau tanpa inflamasi nonspesifik) dan NASH. NAFL, atau perlemakan hati nonalkohol, secara histologis ditandai oleh adanya lemak (steatosis) di dalam sel-sel hati (hepatosit), biasanya dalam bentuk steatosis makrovesikular. Ini berarti lemak terakumulasi sebagai tetesan besar yang menggeser nukleus ke tepi sel. Steatosis adalah ciri khas NAFL dan dibedakan dari NASH (steatohepatitis nonalkohol) dengan tidak adanya peradangan signifikan dan kerusakan sel hati (balooning). Ciri histologis NASH meliputi steatosis makrovesikular, degenerasi hepatosit yang membesar, inflamasi yang tersebar (terutama lobular) dan badan apoptotik, dan badan Mallory-Denk (MDB). Berbeda dengan NAFL, NASH adalah pola cedera hati spesifik yang dapat dikenali bahkan jika muncul bersama penyakit hati lainnya. Pada tahap awal penyakit, perubahan histologis memiliki distribusi yang khas dengan perubahan paling parah di zona asinus (Brown and Kleiner, 2016).



Gambar 1. 4 Temuan histologis NAFLD. Spesimen biopsi hati pasien NAFLD ditunjukkan. Tipe 1: steatosis saja ($\times 100$, pewarnaan Hematoxylin dan eosin (H dan E)); Tipe 2: steatosis dengan inflamasi lobular ($\times 100$, pewarnaan H dan E); Tipe 3: steatosis dengan hepatosit yang membesar ($\times 200$, pewarnaan H dan E) dan korpus Mallory-Denk; Tipe 4: tipe 3 ditambah badan Mallory-Denk dan fibrosis ($\times 40$, pewarnaan Azan). Skala: 50 μm (Takaki, Kawai and Yamamoto, 2014)

Dikarenakan kompleksitas penyakit yang melekat dan spektrum temuan yang luas, sistem penilaian dirancang untuk membantu ahli patologi dalam menilai tingkat keparahan NAFLD. Pada tahun 1999, Brunt dkk mengusulkan sistem penilaian dan stadium untuk NASH. Mereka menggabungkan fitur histologis, seperti steatosis, degenerasi balon, dan inflamasi untuk menilai penyakit dan menggunakan pola dan lokasi fibrosis untuk menentukan stadiumnya. Sistem yang diusulkan membagi grade menjadi kategori ringan, sedang, dan berat, dikombinasikan dengan 4 kemungkinan stadium fibrosis (Brown and Kleiner, 2016).

Tabel 1. 1 Sistem Brunt untuk Pemingkatan dan Stadium Steatohepatitis (Brown and Kleiner, 2016)

Grade of steatohepatitis					Staging Fibrosis	
Grade	Steatosis	Ballooning	Lobular Inflamm.	Portal Inflamm.	Stage	Fibrosis
Mild	Involves up to 2/3rds	Occasional, zone 3	Scattered, mild acute and chronic	None or mild	0	None
Moderate	Any degree	Obvious, zone 3	Mild, associated with ballooning	Mild to moderate	1	Zone 3 perisinusoidal fibrosis only
Severe	Typically more than 2/3rds	Marked, mainly zone 3	Mild to moderate	Mild to moderate	2	Zone 3 perisinusoidal fibrosis and periportal fibrosis
					3	Bridging fibrosis
					4	Cirrhosis

Mayoritas pasien dengan NAFLD tidak mengalami gejala apa pun, namun beberapa dari mereka mungkin mengeluhkan kelelahan, ketidaknyamanan kuadran kanan atas, hepatomegali, akantosis nigrikans, dan lipomatososis. Sejumlah besar pasien dengan sirosis dapat menunjukkan dengan penyakit hati stadium akhir. Sekitar 48-100% NASH dapat bersifat asimtomatik dan sangat sering ditemukan selama evaluasi medis karena alasan lain. Meskipun stigma klinis gagal hati kronis jarang terlihat pada populasi ini, satu penelitian menunjukkan bahwa pada saat diagnosis splenomegali terjadi pada 25% pasien (Powell, Wong and Rinella, 2021).

Nilai laboratorium dapat membantu dalam mendiagnosis NAFLD. Kadar albumin dan bilirubin mungkin tinggi pada pasien yang telah mengalami penyakit kronis progresif. Pada pasien sirosis, pengukuran laboratorium waktu pembekuan darah dapat menjadi tidak normal. Sebagian besar pasien yang telah mengalami sirosis memiliki waktu protrombin yang memanjang, trombositopenia, dan neutropenia bersamaan. Penanda serum seperti aminotransferase (AST, ALT), meningkat ringan hingga sedang. Namun, kadar

AST dan ALT bisa tidak spesifik pada pasien dengan NAFLD atau kondisi terkait. Kadar feritin serum yang meningkat umumnya meningkat pada pasien dengan NAFLD, dan peningkatan saturasi transferin ditemukan pada 6–11% pasien (Powell, Wong and Rinella, 2021).

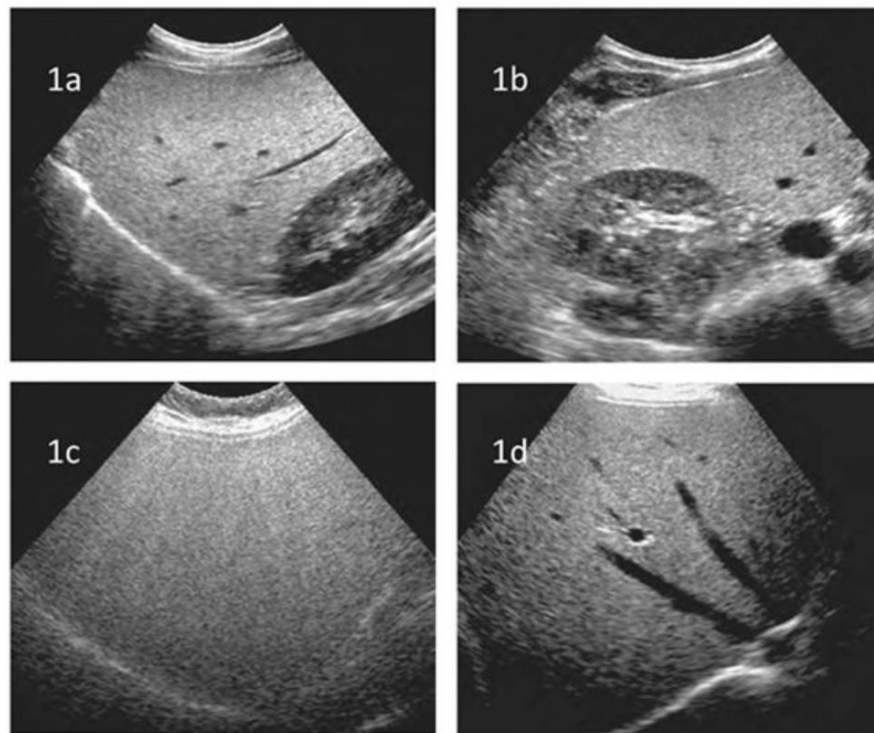
Pada penyakit hati seperti NAFLD dan NASH, berbagai modalitas pencitraan dapat digunakan untuk mendukung diagnosis, namun tidak satu pun dari modalitas tersebut yang secara rutin digunakan untuk membedakan antara subtype (histologis) NAFLD atau NASH. Computed tomography (CT) scans, abdominal ultrasonografi (US), atau Magnetic Resonance Imaging (MRI) dapat mendeteksi penyakit hati ini. Temuan pencitraan pada pasien dengan NAFLD meliputi peningkatan ekogenisitas pada USG, penurunan atenuasi hati pada CT, dan peningkatan sinyal lemak pada MRI. CT, MRI, dan spektroskopi resonansi magnetik (MRS) merupakan modalitas pencitraan yang mampu mendeteksi steatosis, tetapi kurang sensitif untuk mendeteksi proses inflamasi atau fibrotik pada hati. Secara umum, sensitivitas CT, MRI, dan MRS untuk mendeteksi steatosis hati masing-masing adalah 33, 50, dan 88%. Spesifisitas ketiganya untuk mendeteksi steatosis hati masing-masing adalah 100, 83, dan 63% (Powell, Wong and Rinella, 2021).

1.2.2 Pemeriksaan USG pada pasien dengan NAFLD

Modalitas pencitraan utama pada pasien yang diduga menderita NAFLD adalah USG. Pemeriksaan USG mempunyai beberapa kelebihan yakni murah, tersedia secara luas, bebas efek samping, dapat diulang sesering yang diperlukan, dan memiliki tingkat penerimaan pasien yang tinggi. USG semakin berkembang dalam beberapa tahun terakhir, sehingga selain sonografi B-mode yang sudah dikenal, tersedia pula teknik yang lebih baru, seperti elastografi atau penentuan lemak kuantitatif (Petzold, 2022).

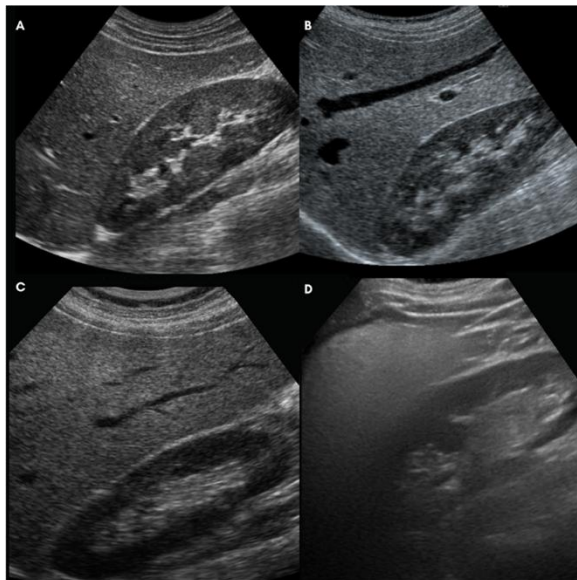
Akurasi diagnostik yang tinggi dapat dicapai melalui USG ketika fitur USG yang unik untuk NAFLD distandarisi dan digunakan untuk membantu diagnosis. Echo hati yang cerah, peningkatan ekogenisitas hepatorenal, dan pengaburan pembuluh darah vena porta atau vena hepatica telah diklasifikasikan sebagai fitur USG unik untuk NAFLD (Petzold, 2022).

Ketebalan jaringan subkutan, diukur sebagai jarak antara permukaan kulit dan permukaan hati, telah terbukti menjadi temuan sonografi karakteristik lainnya. Jika dibandingkan dengan penyakit hati non-NAFLD lainnya, pasien NAFLD memiliki jaringan subkutan yang lebih tebal, dengan ukuran rata-rata $25,6 \pm 5,6$ mm. Sebagai perbandingan, pasien non-NAFLD memiliki ketebalan jaringan subkutan rata-rata $19,5 \pm 5,2$ mm. Bersamaan dengan ketebalan jaringan subkutan, Riley dkk, mendefinisikan lima temuan sonografi karakteristik untuk NAFLD yang dapat diidentifikasi oleh dokter: (1) atenuasi gambar dengan cepat dalam kedalaman 4-5 cm, membuat struktur yang lebih dalam sulit untuk diuraikan; (2) kecerahan difus ekogenik tetapi sangat penting untuk dicatat dalam kedalaman 2-3 cm pertama; (3) hati secara seragam heterogen; (4) kedalaman subkutan tebal (> 2 cm); dan (5) hati mengisi seluruh bidang tanpa tepi yang terlihat (dilihat sebagai hal yang membantu tetapi tidak diperlukan untuk diagnosis) (Khov, 2014).



Gambar 1. 5 (a, b) Gambar USG mode-B hepar menunjukkan peningkatan echogenitas ringan dibandingkan dengan ginjal. (c, d) Gambar USG mode-B hepar menunjukkan infiltrasi lemak difus derajat III dengan peningkatan echogenitas yang mencolok dibandingkan ginjal serta tidak tampaknya batas-batas pembuluh darah intrahepatik, diafragma, dan bagian posterior lobus kanan hati.(Khov, 2014).

Tanda dasar steatosis adalah peningkatan ekogenisitas parenkim hati dibandingkan dengan korteks ginjal kanan karena akumulasi vakuola lemak intraseluler memantulkan sinar USG. Klasifikasi steatosis biasanya dinilai sebagai berikut: tingkat 0: ekogenisitas lobus hati kanan normal dibandingkan dengan korteks ginjal kanan; tingkat 1: peningkatan echo halus yang sedikit dan menyebar di parenkim hati dengan visualisasi diafragma dan batas pembuluh darah intrahepatik yang normal; tingkat 2: peningkatan echo halus yang sedang dan menyebar dengan visualisasi pembuluh darah intrahepatik dan diafragma yang sedikit terganggu; tingkat 3: peningkatan echo halus yang nyata dengan visualisasi yang buruk atau tidak ada sama sekali dari batas pembuluh darah intrahepatik, diafragma, dan lobus kanan posterior hati (Petzold, 2022).



Gambar 1. 6 Penilaian steatosis hati berdasarkan USG: (A) Hepar normal; (B) Steatosis ringan; (C) Steatosis sedang; (D) Steatosis berat (Volpe et al., 2022).

Sensitivitas USG B-mode untuk mendeteksi steatosis hepatic bervariasi antara 53–76%, spesifisitasnya antara 76–93%. Dengan adanya kriteria sonografi steatosis tingkat tinggi (misalnya, gangguan visualisasi diafragma, kemungkinan adanya steatosis hepatic hampir 100%. Di sisi lain, sensitivitas USG B-mode buruk dalam kasus steatosis yang agak parah (<20–30%), sehingga NAFLD tidak dapat disingkirkan dengan pasti jika kriteria B-mode yang disebutkan tidak ada. Deteksi pengurangan lemak fokal dikaitkan dengan

peningkatan koefisien atenuasi dan dengan demikian merupakan ekspresi degenerasi lemak hepatik tingkat tinggi (Petzold, 2022).

Prevalensi NAFLD meningkat seiring bertambahnya usia, dan meskipun mungkin tampak jinak pada orang yang lebih tua, kondisi ini dapat dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, terutama pada mereka yang berusia 60-74 tahun. Orang dewasa yang lebih tua dengan NAFLD juga cenderung memiliki penyakit hati yang lebih parah, termasuk fibrosis lanjut dan NASH, dan mungkin memiliki faktor risiko non-klasik. Penuaan dan kelainan metabolik telah terungkap sebagai faktor independen penting yang berhubungan dengan perkembangan NAFLD di berbagai model prediksi. Namun, penuaan secara intrinsik menginduksi perubahan kompleks dalam metabolisme sistemik, termasuk perubahan dalam metabolisme glukosa, lipid, asam amino, dan nukleotida (Lin *et al.*, 2022).

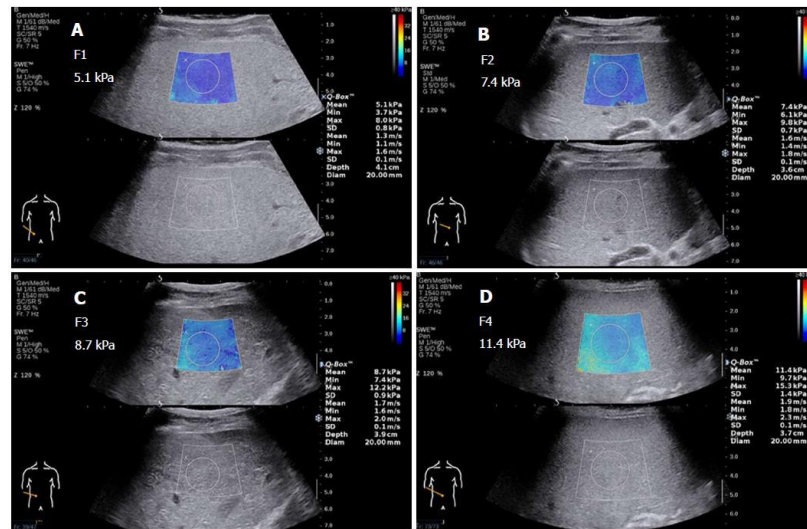
Estimasi prevalensi NAFLD pada orang dewasa yang lebih tua berkisar dari 32,8%, dari sebuah studi di Rotterdam, Belanda (usia rata-rata $66,0 \pm 7,6$ tahun) hingga 50,1%, dari sebuah studi berbasis rumah sakit di Taiwan, Tiongkok (usia rata-rata $70,3 \pm 4,6$ tahun). Prevalensi global NAFLD, menurut meta-analisis tahun 2016 yang menggunakan stratifikasi usia, melaporkan angka sebesar 28,9% pada usia 60–69 tahun dan 34,0% pada usia 70–79 tahun. Studi yang melibatkan individu yang lebih tua dengan usia yang lebih lanjut melaporkan peningkatan prevalensi seiring bertambahnya usia dan penurunan prevalensi pada usia yang lebih lanjut. Sebuah studi Rotterdam melaporkan prevalensi NAFLD sebesar 39,6%, 32,1%, dan 21,1% pada usia 75–79, 80–84, dan >85 tahun (Pitisuttithum and Treeprasertsuk, 2022).

Perlemakan hati merupakan manifestasi hepatik dari sindrom metabolik. Keadaan peradangan subklinis terjadi pada pasien dengan perubahan metabolik seperti resistensi insulin, diabetes tipe-2, obesitas, hiperlipidemia, dan hipertensi. Trombosit berperan dalam perekrutan sel imun dan kerusakan hati yang diinduksi oleh sitokin. Dihipotesiskan bahwa toksisitas lipid menyebabkan akumulasi trombosit di hati, adhesi dan aktivasi trombosit, yang memicu reaksi imunoinflamasi dan aktivasi sel stellate (Dalbeni *et al.*, 2022b). Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa perubahan parameter trombosit berhubungan dengan perkembangan NAFLD dan NASH. Seperti penyakit hati

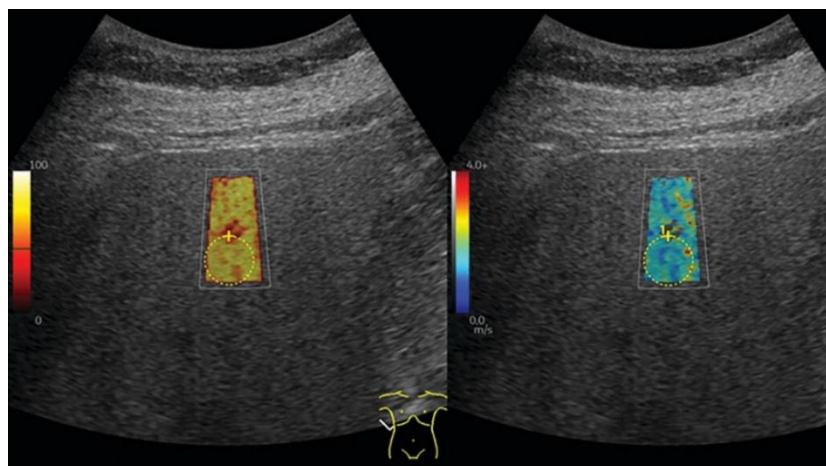
lainnya, NAFLD juga ditemukan memiliki jumlah trombosit yang rendah. Lebih lanjut, penurunan jumlah trombosit ini berhubungan dengan tingkat infiltrasi lemak di jaringan hati pada NAFLD (Malladi *et al.*, 2023).

Perubahan kekakuan jaringan hati diketahui terjadi pada fibrosis hati. Tahap fibrosis hati pada saat diagnosis telah terbukti menjadi penanda prognosis utama, dengan tingkat kelangsungan hidup yang menurun seiring dengan peningkatan tahap fibrosis. Stadium fibrosis pada saat diagnosis merupakan biomarker prognostik utama untuk kebutuhan transplantasi hati dan kematian pada NASH (Ozturk *et al.*, 2020b).

2D Shear-wave Elastography (2D-SWE) adalah teknik elastografi ultrasonik yang tervalidasi dengan berbagai keunggulan. 2D-SWE merupakan metode non-invasif yang baru dikembangkan untuk mengevaluasi kekakuan hati dan pertama kali diperkenalkan pada tahun 2005. 2D-SWE mengukur kecepatan perambatan gelombang geser yang dihasilkan secara akustik dalam jaringan dan mengevaluasi kekakuan hati secara langsung, karena gelombang geser dihasilkan oleh denyut USG dengan pencitraan USG B-mode anatomis secara bersamaan. Pengukuran kecepatan gelombang geser menghasilkan estimasi elastisitas jaringan secara kualitatif dan kuantitatif. Dan gambar elastisitas kuantitatif ditampilkan sebagai peta warna 2D, di mana setiap warna mengkode elastisitas (kPa) sebagai hasil kuantitatif. Teknik ini menyediakan regions of interest (ROI) yang tepat dan memantau perubahan aliran darah untuk pengukuran yang akurat. Pengukuran kekakuan jaringan hati yang diperoleh melalui elastografi transien juga digunakan untuk menilai risiko kanker hati (Yoon, Lim and Hwang, 2023; Jiang *et al.*, 2024). Tahap fibrosis ditetapkan berdasarkan SWE LSM2D sebagai berikut: F0, < 6,430 kPa; F1, 6,430–7,249 kPa; F2, 7,250–8,408 kPa; F3, 8,409–10,046; F4, $\geq 0,047$ kPa. Nilai batas 7,250 kPa untuk membedakan fibrosis F1 dan F2 konsisten dengan nilai batas 8,0 kPa untuk membedakan fibrosis F1 dan F2 melalui transient elastography dalam pedoman European Association for the Study of the Liver (Kumada *et al.*, 2022).



Gambar 1. 7. Tingkatan 2D SWE. A: Stadium F1, rata-rata = 5,1 kPa; B: Stadium F2, rata-rata = 7,4 kPa, C: Stadium F3, rata-rata = 8,7 kPa, D: Stadium F4, rata-rata = 11,4 kPa (Xie et al., 2018).

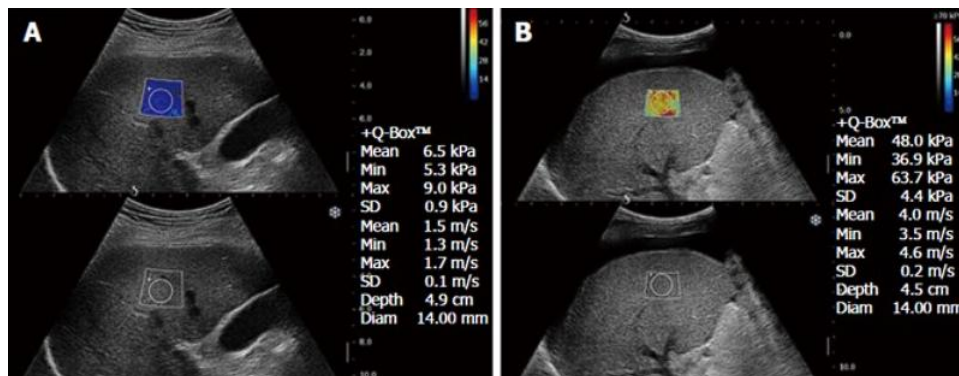


Gambar 1. 8 Pria berusia 54 tahun dengan NAFLD. Contoh estimasi berlebihan pengukuran kekakuan hati dengan elastografi gelombang geser (SWE) 2D pada pasien dengan steatosis parah. Gambar 2D SWE menunjukkan peta warna 2D (kiri) dan kualitas (kanan). Pengukuran kekakuan hati adalah 7,387 kPa, konsisten dengan fibrosis F2. Garis luar yang solid menunjukkan kotak analisis dan lingkaran putus-putus adalah ROI (Kumada et al., 2022).

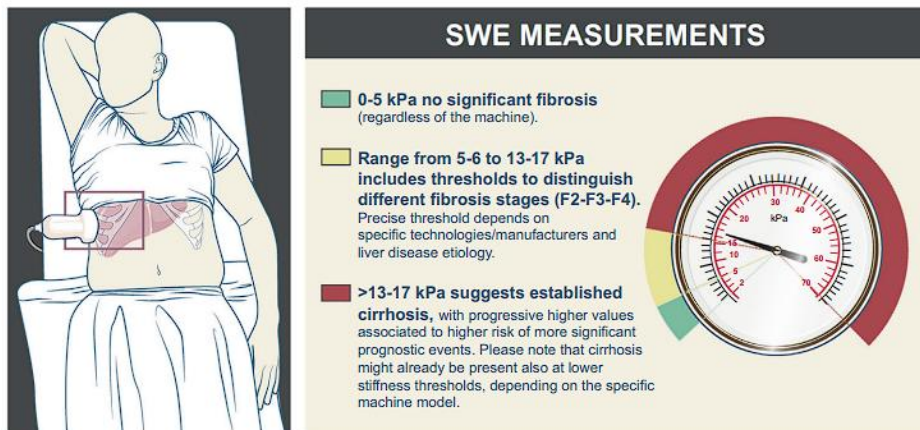
Hebelka dkk. melaporkan bahwa USG 2D SWE mampu membedakan fibrosis sedang/berat dan fibrosis ringan/tidak ada fibrosis pada pasien dengan penyakit hati dengan sensitivitas dan spesifisitas yang sangat baik. Untuk pasien dengan penyakit hati yang diduga atau dikonfirmasi, *liver stiffness measurement* (LSM) untuk setiap tahap fibrosis adalah sebagai berikut: 5,0 kPa untuk F0, 5,0 kPa untuk F1, 5,8 kPa untuk F2, 7,5 kPa untuk F3, dan 12,5 kPa untuk F4 (Yoon, Lim and Hwang, 2023).

1.2.3 Teknik Pemeriksaan Elastografi

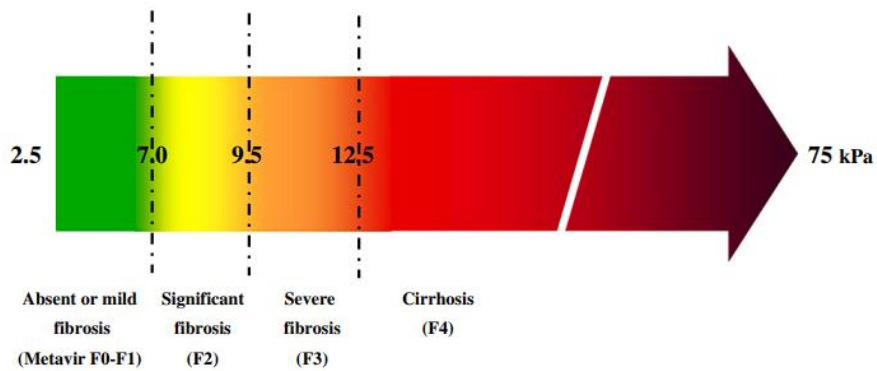
Pasien diperiksa dalam posisi supine atau sedikit left lateral decubitus (miring 30 derajat), tangan kanan diangkat ke atas kepala sehingga membuka intercostal space, memperbaiki acoustic window hepar. Karena hasil pengukuran sangat terpengaruh oleh gerakan, disarankan untuk melakukan pengukuran pada lobus kanan. Transducer diletakkan tegak lurus terhadap capsula hepar, ROI 4-5 cm dari permukaan kulit, dengan minimal parenkim hepar terambil 1-2 cm untuk membatasi refraksi gelombang. Area yang diambil harus bebas vascular, struktur biliar, atau bayangan costa. Pasien diminta menahan nafas saat akhir inspirasi atau ekspirasi normal, bukan ekspirasi dalam (dapat meningkatkan hasil pengukuran kekakuan). Pengukuran elastisitas dalam satuan kPa (kilopascal) dilakukan didalam kotak ROI sebanyak minimal 10 kali kemudian diambil nilai rata-ratanya. (Sharma and John 2024)



Gambar 1. 9 Contoh gambar USG shear wave elastografi yang menunjukkan kotak region of interest (ROI). A) Normal, B) pasien sirosis hepatis (Sigrist et al, 2017)



Gambar 1. 10 Kriteria hasil pengukuran SWE dalam kPa (Ferraioli, 2019)



Gambar 1. 11 Signifikansi klinis nilai cut-off stiffness. Pada rentang nilai antara 2.5 and 7 kPa, kecil kemungkinan terjadi fibrosis, sedangkan pada nilai diatas 12.5 kPa sangat mungkin didapatkan sirosis (Amalia dkk, 2023)

Tabel 1. 2 Beberapa penelitian terkait kesesuaian grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi dengan grading fibrosis berdasarkan shear wave elastography pada pasien dengan NAFLD.

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
(Yoon, Lim and Hwang, 2023).	156 peserta dengan usia rata-rata kelompok kontrol adalah $8,12 \pm 1,22$ dan NAFLD adalah $11,57 \pm 2,29$ tahun.	<i>Cross sectional</i>	Kelompok NAFLD dicirikan oleh LSM yang secara signifikan lebih tinggi ($4,40 \pm 0,90$ kPa) dibandingkan kelompok kontrol ($3,76 \pm 0,28$ kPa) ($P < 0,001$). SWE-2D berkorelasi secara signifikan dengan usia, tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh, glukosa, aspartat aminotransferase, alanin aminotransferase, kolesterol lipoprotein densitas tinggi, US-FLI, dan indeks trigliserida-glukosa ($P < 0,001$).
(Chen <i>et al.</i> , 2022)	351 pasien OSAHS dan NAFLD termasuk 283 laki-laki dan 68 perempuan, dengan usia rata-rata $51,32 \pm 13,65$ tahun	Kohort prospektif	Terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian NAFLD dan usia dengan nilai $p=0,002$ dan terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian NAFLD dan trombosit dengan nilai $p<0,001$ dimana trombosit ada pasien NAFLD cenderung lebih rendah.
(Sharpton <i>et al.</i> , 2021)	114 orang dewasa dengan usia rata-rata adalah 55 (45–64) tahun, dan 54% pasien adalah perempuan.	<i>Cross sectional</i>	2D SWE dapat mendeteksi stadium fibrosis 2, 3, atau 4 dengan AUROC 0,84 (95% CI, 0,76-0,92), 0,88 (95% CI, 0,81-0,96), dan 0,93 (95% CI, 0,86-0,99) pada pasien NAFLD

1.3 Rumusan Masalah

Apakah terdapat kesesuaian grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi dengan grading fibrosis berdasarkan *shear wave elastography* pada pasien dengan *non-alcoholic fatty liver disease* di RS Wahidin Sudirohusodo.

1.4 Tujuan Penelitian

1. 4. 1 Tujuan Umum

Tujuan utama penelitian ini adalah untuk menilai kesesuaian grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi dengan grading fibrosis berdasarkan *shear wave elastography* pada pasien dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* di RS Wahidin Sudirohusodo

1.4.2 Tujuan Khusus

- 1.4.1.1 Menentukan grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi pada pasien NAFLD.
- 1.4.1.2 Menentukan grading fibrosis berdasarkan *shear wave elastography* pada pasien NAFLD
- 1.4.1.3 Menganalisis kesesuaian grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi dengan grading fibrosis berdasarkan *shear wave elastography* pada pasien dengan NAFLD

1.5 Hipotesis Penelitian

Terdapat kesesuaian grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi dengan grading fibrosis berdasarkan *shear wave elastography* pada pasien dengan NAFLD

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat Teoritik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai kesesuaian grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi dengan grading fibrosis berdasarkan *shear wave elastography* pada pasien dengan NAFLD

1.6.2 Manfaat aplikatif

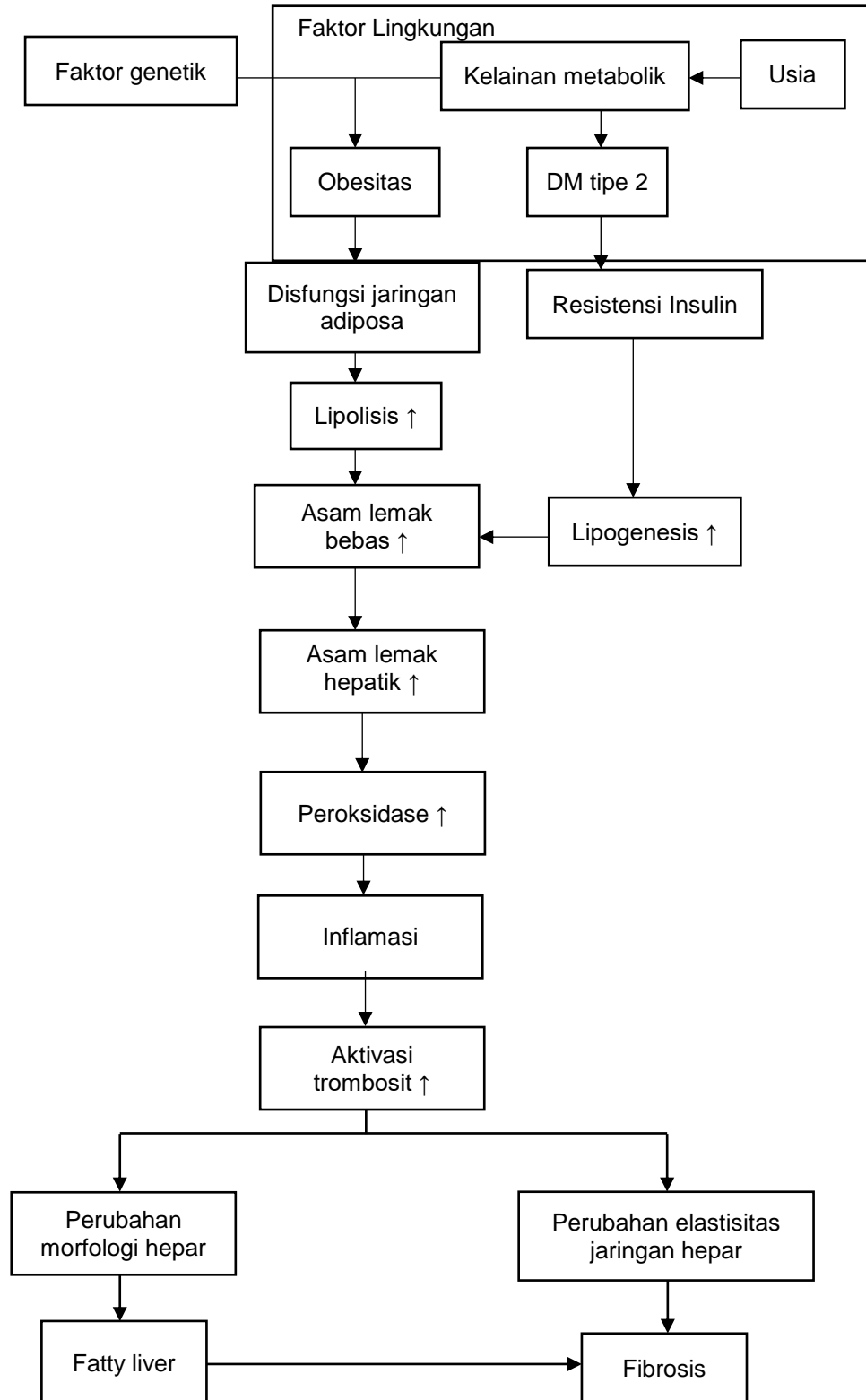
Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan acuan dan memberikan masukan bagi klinisi dalam diagnosis dini, optimalisasi penanganan lebih lanjut serta menentukan prognosis penderita dengan NAFLD.

1.6.3 Manfaat metodologi

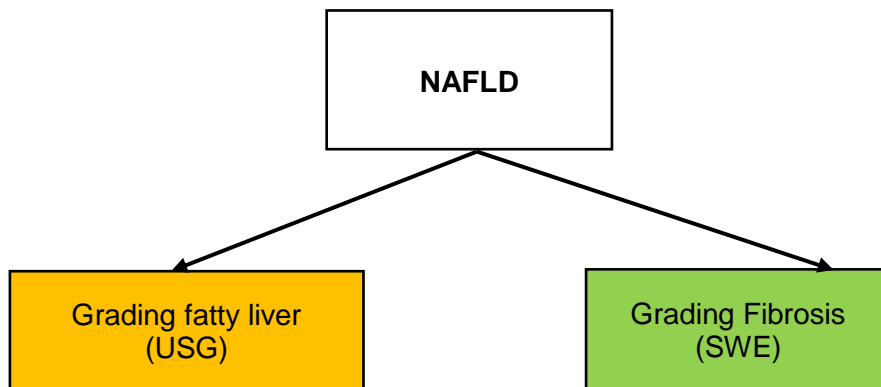
Data penelitian juga diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai grading fibrosis sebagai salah satu pemeriksaan yang penting pada penderita dengan NAFLD.

BAB II. KERANGKA PENELITIAN

2.1 Kerangka Teori



2.2 Kerangka Konsep



Variabel independen :

Variabel dependen :

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian dengan metode *cross-sectional* untuk menganalisis kesesuaian grading fatty liver berdasarkan gambaran ultrasonografi dengan grading fibrosis berdasarkan *shear wave elastography* pada pasien dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* di RS Wahidin Sudirohusodo

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan instalasi radiologi RS Wahidin Sudirohusodo, pada bulan Juli-Oktober 2025.

3.3 Populasi Penelitian

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah penderita NAFLD yang telah menjalani pemeriksaan USG dengan hasil Fatty liver dan menjalani pemeriksaan 2D SWE di bagian Radiologi RS Wahidin Sudirohusodo.

3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian adalah semua populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Sampel dilakukan dengan cara *consecutive* sampling yaitu semua penderita yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam sampel penelitian sampai besar sampel yang diperlukan terpenuhi.

3.5 Perkiraan Besar Sampel

Besar sampel (n) ditentukan berdasarkan rumus :
maka :

$$n = \frac{\sigma^2 (Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_0 - \mu_a)^2} ;$$

$$\sigma^2 = Sp^2 = \frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)}$$

Keterangan:

n = Besaran sampel

Z_{α} = Derivat baku alfa (=1,64)

$Z_{1-\beta}$ = Derivat baku beta (=1,28)

$\mu_0 - \mu_a$ = Perkiraan perbedaan rata-rata (penelitian sebelumnya) (=0,5)

σ = Varian gabungan (=0.79)

Berdasarkan hasil perhitungan diperoleh jumlah sampel minimal adalah 30 orang.

3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi :

1. Pasien dengan diagnosa NAFLD yang telah melakukan pemeriksaan USG dan 2D SWE
2. Pasien bersedia menjadi subjek penelitian

Kriteria eksklusi :

1. Pasien dengan nodul hepar
2. Pasien dengan riwayat hepatitis B dan atau C
3. Pasien dengan hasil pemeriksaan USG dan 2D SWE dengan data yang tidak lengkap.

3.7 Izin Penelitian dan Ethical Clearance

Sebelum penelitian ini dijalankan, usulan penelitian dikirim ke komisi etik penelitian, unit penelitian dan pengembangan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin untuk mendapatkan kelayakan etik, kemudian dimintakan izin untuk mulai melaksanakan penelitian. Segala informasi yang dibutuhkan dalam penelitian ini berasal dari data sekunder yang terekam di Electronic Medical Record (EMR) di RS Wahidin Sudirohusodo. Semua data dari sampel penelitian yang masuk penelitian akan diakses dengan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedik.

3.8 Cara Kerja

3.8.1 Alokasi subyek

Subjek dalam penelitian ini adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian dan menjalani pemeriksaan USG dan SWE.

3.8.2 Prosedur Penelitian

Prosedur pelaksanaan penelitian sebagai berikut :

1. Melakukan pendataan pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Peneliti menggunakan data yang sudah ada, dimana peneliti menggunakan data klinis baik poli dan perawatan melalui rekam medis dan ekspertisi USG serta 2D SWE hepar.
2. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi, kemudian dilihat data pencitraan USG serta 2D SWE hepar RS Wahidin Sudirohusodo.
3. Pada hasil pencitraan USG, identifikasi grading fatty liver.
4. Hasil pengukuran elastisitas hepar untuk menentukan grading liver fibrosis
5. Mencatat hasil penilaian dalam format penelitian.
6. Melakukan pengolahan dan analisis data.
7. Membuat laporan penelitian

3.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel

3.9.1 Identifikasi Variabel

Identifikasi variabel penelitian ini adalah :

1. Variabel dependen: grading fatty liver
2. Variabel independen: grading liver fibrosis

3.9.2 Klasifikasi variabel

- a. grading fatty liver (data ordinal)
- b. grading liver fibrosis (data ordinal)