

EVIDENCE BASED CLINICAL REVIEW

Penggunaan transient elastography untuk staging dan grading pada pasien NAFLD

Stevent Sumantri MD

**Internal Medicine Resident
Hepatology Division
Department of Internal Medicine
University of Indonesia – Cipto Mangunkusumo National Hospital
Jakarta, October 2010**

Daftar Isi

Pendahuluan	3
Ilustrasi kasus.....	6
Pertanyaan klinis.....	7
Metode dan hasil penelusuran	7
Pembahasan.....	8
Kesimpulan.....	13
Referensi	14

Pendahuluan

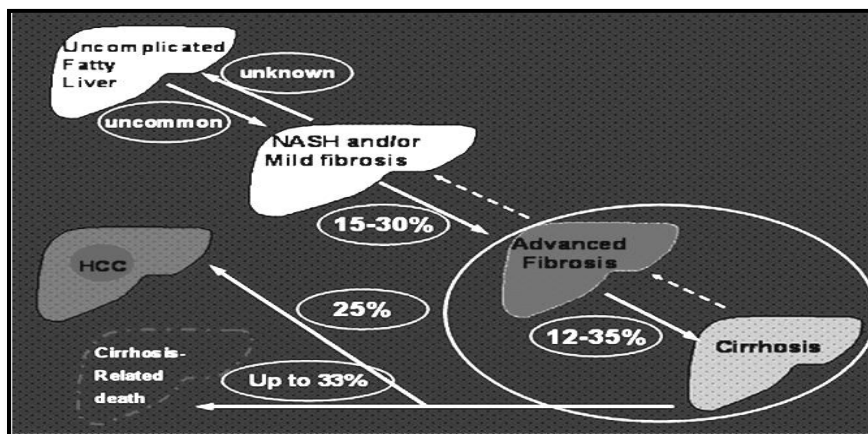
Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), termasuk keseluruhan spektrum mulai dari steatosis sederhana sampai non alcoholic steatohepatitis progresif (NASH) dengan atau tanpa sirosis dan hepatocellular carcinoma (HCC), merupakan permasalahan kesehatan relevan oleh karena bebannya secara epidemiologik. NAFLD merupakan penyakit hati kronik terbanyak di dalam populasi umum dan diduga akan meningkat pada masa depan sebagai akibat dari populasi yang semakin menua, perbaikan kendali terhadap penyakit hati kronik lainnya serta peningkatan obesitas dan diabetes. Di Indonesia sendiri, prevalensi NAFLD diperkirakan sekitar 30% (tabel 1), berdasarkan suatu studi yang dilakukan di lingkungan urban, lebih tinggi dari sebagian besar negara-negara Asia lainnya.¹

Tabel 1. Perbandingan prevalensi NAFLD di negara-negara Asia.¹

Country	Individuals with NAFLD (%)
Japan	9–30%
China	5–24%
Korea	~18%
India	5–28%
Indonesia	~30%
Malaysia	17%
Singapore	5%

Details are contained in references.

Dari sudut pandang sumber daya kesehatan, pasien dengan NAFLD mempunyai peningkatan biaya kesehatan lebih besar 26% dari pasien umum, oleh karena sebab langsung dan tidak langsung dari perlemakan hati. Sedangkan dari sudut pandang klinis, NAFLD sangat relevan oleh karena risiko evolusi ke arah sirosis, kegagalan hati dan risiko ke arah HCC (gambar 1).²



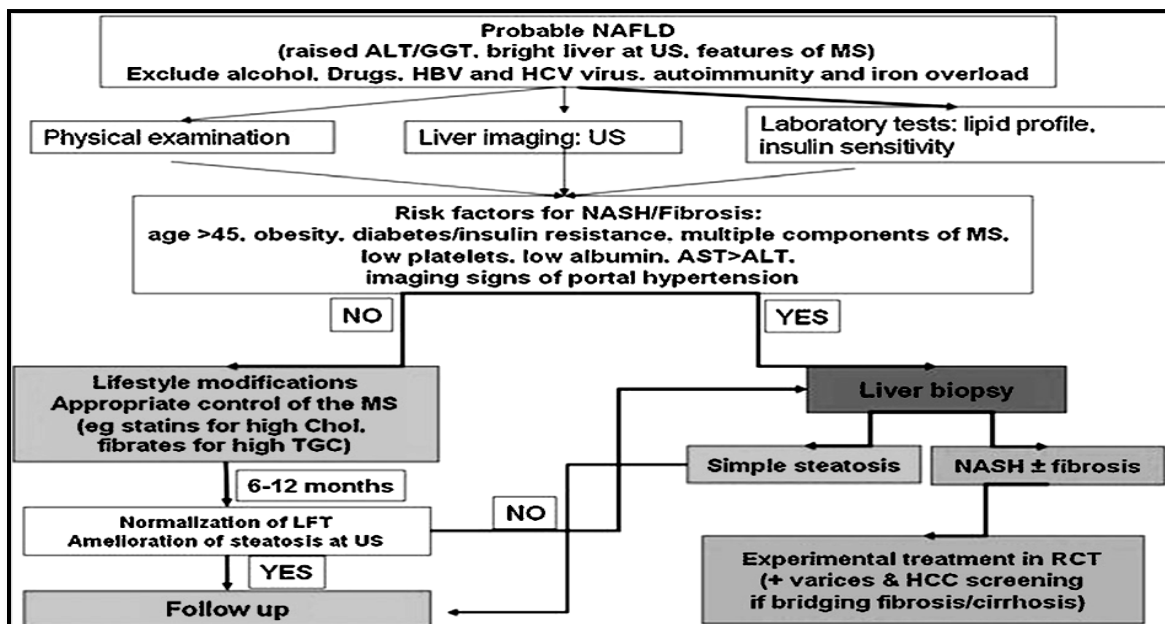
Gambar 1. Perjalan klinis alamiah dari NAFLD.

Salah satu permasalahan utama dalam penatalaksanaan NAFLD, adalah perlemakan hati (awal dari NAFLD), seringkali terdiagnosis pada pasien asimtomatik saat pemeriksaan rutin. Salah satu tanda yang paling umum, seringkali adalah peningkatan transaminase serum dan gamma GT persisten yang tidak dapat dijelaskan. Diagnosis seringkali juga dibuat pada pemeriksaan ultrasonografi rutin dan sering disertai dengan hasil laboratorium yang normal.

Tabel 2. Grading dan Staging NAFLD, menurut sistem Brunt.³

Grading NAFLD	
1. Macrovesicular steatosis	
Grade 0: None	
Grade 1: Up to 33%	
Grade 2: 33%–66%	
Grade 3: > 66%	
2. Necroinflammatory activity	
Grade 1 (mild)	Steatosis up to 66%, occasional ballooned hepatocyte (mainly zone 3), scattered intra-acinar neutrophils (PMN) ± lymphocytes, no or mild portal inflammation
Grade 2 (moderate)	Steatosis of any degree, obvious zone III ballooning degeneration, intra-acinar PMNs, zone III perisinusoidal fibrosis may be present, mild to moderate, portal and intra-acinar inflammation
Grade 3 (severe)	Panacinar steatosis, widespread ballooning, intra-acinar inflammation, PMNs associated with ballooned hepatocytes, mild to moderate portal inflammation
Staging NAFLD	
1. Stage 1	Zone III perisinusoidal/pericellular fibrosis; focally or extensively present
2. Stage 2	Zone III perisinusoidal/pericellular fibrosis with focal or extensive periportal fibrosis
3. Stage 3	Zone III perisinusoidal/pericellular fibrosis and portal fibrosis with focal or extensive bridging fibrosis
4. Stage 4	Cirrhosis
Data from Brunt et al. ²⁷	

Sesuai dengan perjalanan klinis alamiah di atas, tidak semua pasien dengan perlemakan hati akan menuju ke arah NASH dan fibrosis. Sebagian besar pasien akan mengalami perlemakan hati sederhana tanpa evolusi ke arah fibrosis dan sirosis, serupa dengan pasien hepatitis virus kronik. Keadaan ini membuat *grading* dan *staging* dengan menggunakan biopsi hati menjadi penting (tabel 2), untuk membedakan antara pasien yang membutuhkan terapi intensif menggunakan obat-obatan farmakologik atau pasien-pasien steatosis sederhana yang hanya memerlukan terapi perubahan gaya hidup (gambar 2).^{2, 4, 5}



Gambar 2. Panduan tatalaksana pasien dengan NAFLD.

Namun demikian, hingga saat ini biopsi tetap kontroversial, terutama dari segi efektivitas dan efisiensi. Lebih jauh lagi, terutama di negara-negara Asia, keengganan dan ketakutan masih menjadi faktor

penghalang utama dalam prosedur biopsi hati. Beberapa pemeriksaan telah dicoba untuk membantu pasien-pasien yang membutuhkan biopsi hati, namun demikian sebagian besar pemeriksaan tersebut rumit dan mahal serta kurang spesifik untuk menjangkau pasien-pasien dengan NASH atau fibrosis. Pemeriksaan-pemeriksaan tersebut juga belum divalidasi secara prospektif, sehingga belum dapat digunakan untuk menghindari keperluan biopsi pada pasien-pasien NAFLD dengan faktor risiko.²⁻⁴

Pemeriksaan pencitraan, terutama ultrasonografi abdomen, telah menjadi pilihan utama untuk menjangkau pasien-pasien dengan perlemakan hati. Namun permasalahan utama dari pemeriksaan ini adalah rendahnya sensitivitas untuk mendeteksi perubahan lemak minor, rendahnya akurasi pada pasien obesitas dan meteorismus, tidak mampu untuk membedakan antara steatosis sederhana dengan NASH/fibrosis dan ketergantungan pada operator.

Salah satu pemeriksaan lain yang menjanjikan adalah *transient elastography* (Fibroscan™), dengan kelebihan telah terbukti dapat membedakan fibrosis dan mungkin steatosis. Pemeriksaan dengan Fibroscan™ telah divalidasi pada pasien-pasien dengan hepatitis C, dan telah menunjukkan hasil yang konsisten untuk membedakan derajat fibrosis pada pasien hepatitis C kronik. Pada beberapa kasus tertentu, seperti pasien yang menolak dilakukan biopsi hati, pemeriksaan dengan Fibroscan™ telah dapat digunakan untuk menentukan keputusan memberikan terapi. Pada *evidence based clinical review* ini, akan coba dibahas kemampuan Fibroscan™ untuk melakukan *staging* dan *grading* pada pasien NAFLD, sehingga diharapkan mampu untuk menjadi alternatif biopsi hati pada pasien-pasien yang menolak tindakan ini.

Ilustrasi kasus

Tuan HS, 64 tahun, datang ke poli Hepatologi RSCM dengan keluhan utama adanya perlemakan hati dari hasil ultrasonografi (USG) abdomen yang dilakukan 1 bulan sebelumnya. Pasien sebelumnya merupakan pasien rutin di poli umum Penyakit Dalam RSCM dengan hipertensi dan dislipidemia. Saat ini pasien mengatakan tidak ada keluhan. Satu bulan sebelumnya, pasien dilakukan USG abdomen sebagai bagian dari pemeriksaan rutin dan belum pernah menjalani prosedur ini sebelumnya. Hasil pemeriksaan USG abdomen menunjukkan adanya perlemakan hati berat dengan hepatomegali, sehingga pasien dirujuk ke poli Hepatologi. Pasien berobat di poli IPD RSCM sejak 5 tahun SMRS, mendapatkan pengobatan dengan Lisinopril 1 x 10mg dan amlodipin 1 x 5mg untuk hipertensi dan simvastatin 1 x 20 mg untuk dislipidemia.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit ringan, tidak ada tanda-tanda kegelisahan dan kegawatan. Tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 80 x/mnt, suhu afebris dan pernapasan 14 x/mnt. Pasien nampak obese dengan BB 87 kg, TB 170 cm dan BMI 30,1. Pemeriksaan mata didapatkan konjungtiva anememis dan sklera anikterik. Pemeriksaan leher menunjukkan JVP 5-2 cmH₂O, tidak ada pembesaran KGB. Pemeriksaan paru menunjukkan pergerakan simetris statis dan dinamis, suara napas vesikular, tanpa ronki dan wheezing. Pemeriksaan jantung menunjukkan adanya kardiomegali, dengan S1 dan S2 regular, tidak ada bising dan irama derap. Pemeriksaan abdomen menunjukkan abdomen buncit, supel, tanpa nyeri tekan, hepar teraba 2 jari BAC, tumpul, kenyal, permukaan rata, tanpa nyeri tekan, lien tidak teraba, bising usus normal dan tidak ada *shifting dullness*. Pemeriksaan ekstremitas tidak ada edema dan akral hangat.

Pemeriksaan laboratorium (24/9/2010) yang relevan menunjukkan data-data demikian: Hb 13,6 g/dL; Ht 41%, Leu 7600 sel/mcL; Tromb 178.000 sel/mcL; diff 0/0/1/62/28/9. Profil lipid Total Kolesterol 226 g/dL; LDL 121 g/dL; HDL 43 g/dL; TG 256 g/dL. Ureum 40 g/dL; Creatinin 1,1 g/dL. HbA1C 6,3 g%; GDS 143 g/dL; SGOT 42 g/dL; SGPT 35 g/dL; GGT 90 U/L; ALP 68 U/L; albumin 4,3 g/dL.

Pemeriksaan EKG (20/9/2010) menunjukkan LAD, sinus ritmis, rate 86 x/mnt. Terdapat *Left Ventricular Hypertrophy* (LVH), tidak ada kelainan segment ST atau gelombang T. Pemeriksaan thorax PA (10/8/2010) menunjukkan paru dalam batas normal dengan kardiomegali dan elongasio aorta. Pemeriksaan USG hepatologi (22/8/2010) menunjukkan hepatomegali dengan tepi tumpul, permukaan rata, bright liver, vena hepatika terputus-putus, vena porta tidak melebar, organ lain tidak ada kelainan. Kesan dari USG abdomen didapatkan fatty liver berat.

Pada pasien ditegakkan diagnosis fatty liver berat, hipertensi gr. II dengan Hypertensive Heart Disease (HHD) terkontrol, Impaired Fasting Glucose (IFG), dislipidemia dan obesitas. Saat ini pasien mendapatkan terapi dengan amlodipin 1x5 mg, lisinopril 1x10mg dan simvastatin 1x20mg. Keputusan dilakukan untuk tindakan biopsi hati, oleh karena pasien mempunyai risiko tinggi mendapatkan NASH (usia di atas 45 tahun, obesitas, dislipidemia dan hipertensi), namun pasien menolak tindakan. Pasien kemudian disarankan untuk melakukan pemeriksaan Fibroscan™ untuk melihat apakah ada fibrosis di parenkim hati.

Pertanyaan klinis

Berdasarkan permasalahan di atas, maka diajukan pertanyaan klinis sebagai berikut:

1. Dapatkah pemeriksaan *transient elastography* (Fibroscan™) digunakan untuk melakukan *staging* pada pasien dengan NAFLD?
2. Dapatkah pemeriksaan *transient elastography* (Fibroscan™) digunakan untuk melakukan *grading* pada pasien dengan NAFLD?
3. Apakah pemeriksaan dengan *transient elastography* (Fibroscan™) digunakan untuk menentukan keputusan terapi pada pasien NAFLD?

Metode dan hasil penelusuran

Penelusuran dilakukan dengan menggunakan mesin pencari Medline, Google, Springerlink, EBSCO dan ProQuest. Penelusuran dilakukan untuk artikel-artikel yang menggunakan bahasa Inggris dan tersedia *link* download secara online. Kata kunci yang digunakan adalah *transient elastography*, *fibroscan*, NAFLD, NASH dan *fatty liver*. Artikel dipilih yang berkualitas tinggi dengan kriteria yang disukai adalah artikel penuh, metodologi dijelaskan dengan baik, *randomized clinical trial* dan metaanalisis. Apabila tidak tersedia, maka digunakan poster-poster ilmiah yang dipublikasikan dalam event internasional, *peer reviewed* dan dapat dilakukan kontak untuk konfirmasi dengan pelaku penelitian.

Dari hasil penelusuran awal menggunakan pubmed dan google, didapatkan artikel sebanyak 27 buah, dimana 10 diantaranya (2 meta-analisis) memenuhi kriteria artikel full dan merupakan RCT. Penelusuran lanjutan dengan menggunakan mesin pencari Springerlink, EBSCO dan Proquest mendapatkan 6 artikel tambahan berupa poster ilmiah dengan kriteria seperti di atas. Penelaahan jurnal lebih lanjut, menemukan 4 jurnal yang membahas *transient elastography* pada NAFLD, 1 jurnal membahas mengenai *transient elastography* pada ALD dan 1 jurnal membahas mengenai *transient elastography* pada pasien hepatitis kronis campuran. Penelusuran poster mendapatkan 1 poster yang berhasil dihubungi penulisnya dan didapatkan kontak serta informasi mengenai prosedur penelitian. Total didapatkan 6 artikel yang akan dimasukkan ke dalam EBCR kali ini.

Pembahasan

Dapatkan pemeriksaan *transient elastography* (Fibroscan™) digunakan untuk melakukan *staging* pada pasien dengan NAFLD?

Staging dari NAFLD, menurut sistem Brunt, dibagi menjadi 4 stadium sesuai dengan sistem metavir yang membagi menjadi F0-F4 (F0 tanpa fibrosis, F4 sirosis). Beberapa penelitian telah mencoba untuk menilai kesesuaian antara staging NAFLD pada biopsi dengan *transient elastography* (TE), berikut adalah hasil-hasilnya.

- a. Studi oleh Wong et al (2010) pada 246 pasien NAFLD, yang telah menjalani pemeriksaan TE dan biopsi hati, menunjukkan bahwa kemampuan TE dalam menilai pasien dengan F2 (5.8-9.0 kPa) atau lebih, F3 (7.9-9.6 kPa) atau lebih dan F4 (10.3-11.5 kPa) adalah baik, dengan nilai AUROC sebesar 0.84, 0.93 dan 0.95 (tabel 3). Studi ini mempunyai validitas yang baik, oleh karena dilakukan oleh patologis ahli, tersamar dan menggunakan kriteria biopsi hati serta pengukuran TE ketat. Hasil dari studi ini menunjukkan prediksi fibrosis dari TE lebih baik dibandingkan dengan pengukuran non-invasif lainnya seperti rasio AST/ALT, *AST-to-platelet ratio index* (APRI), FIB-4, NAFLD *fibrosis score*, dan skor BARD. Studi ini juga menunjukkan hasil dari prediksi fibrosis TE tidak dipengaruhi oleh steatosis, nekroinflamasi dan BMI, hanya hasil biopsi hati <20mm yang terbukti menyebabkan perbedaan hasil signifikan antara biopsi dan TE.⁶

Tabel 3. Hasil kesesuaian prediksi fibrosis oleh TE dibandingkan dengan biopsi hati, Wong et al.⁶

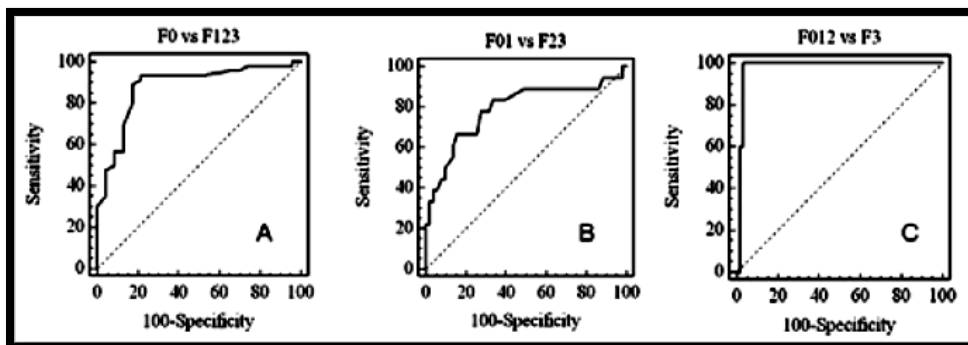
Stage	AUROC	Cutoff (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
≥F2	0.84 (0.79-0.90)	5.8	91.1	50.3	56.1	89.0	1.8	0.18
		7.0	79.2	75.9	69.6	84.0	3.3	0.27
		9.0	52.5	91.7	81.5	73.5	6.3	0.52
≥F3	0.93 (0.89-0.96)	7.9	91.1	75.3	52.0	96.6	3.7	0.12
		8.7	83.9	83.2	59.5	94.6	5.0	0.19
		9.6	75.0	91.6	72.4	92.6	8.9	0.27
F4	0.95 (0.91-0.99)	10.3	92.0	87.8	46.0	99.0	7.5	0.091
		10.3	92.0	87.8	46.0	99.0	7.5	0.091
		11.5	76.0	91.0	48.7	97.1	8.4	0.26

- b. Studi oleh Lupsor et al (2010), dengan jumlah sampel 72 orang, memberikan hasil yang kurang lebih serupa dengan studi Wong. Walaupun dengan jumlah sampel yang lebih kecil, sehingga interpretasinya harus dilakukan secara hati-hati, studi ini memberikan sudut pandang yang berbeda. Studi oleh Lupsor et al ini menunjukkan nilai ambang batas untuk pasien dengan F0 dan F1, yang tidak dicantumkan oleh studi Wong et al. Studi ini, lebih lanjut, menunjukkan bahwa TE dapat digunakan dengan meyakinkan untuk membedakan pasien-pasien tanpa fibrosis (F0 vs F1-F3) dan antara fibrosis ringan sedang dengan berat (F012 vs F3) (tabel 4 dan gambar 3). Studi ini menunjukkan bahwa aktivitas nekroinflamasi (peningkatan kadar AST) mempengaruhi hasil dari TE, namun temuan ini dibantah oleh studi oleh Wong et al. Kekurangan studi ini adalah jumlah sampelnya yang kecil dan tidak adanya pasien dengan sirosis, sehingga tidak bisa dilakukan validasi terhadap F4.⁷

Tabel 4. Hasil kesesuaian prediksi fibrosis oleh TE dibandingkan dengan biopsi hati, Lupsor et al.⁷

	F \geq 1 F0vsF123	F \geq 2 F01vsF23	F3 F012vsF3
Cutoff value of liver stiffness (kPa)	5.3	6.8	10.4
Se (%)	93.48	66.67	100
95% CI	82.1-98.6	41-86.8	48-100
Sp (%)	78.26	84.31	96.87
95% CI	56.3-92.5	71.4-93.0	89.1-99.5
+LR	4.30	4.25	32.00
-LR	0.08	0.40	0
PPV	89.6	60.0	71.4
NPV	85.7	87.8	100
AUROC	0.879	0.789	0.978
SE	0.040	0.069	0.046
95% CI	0.779-0.945	0.674-0.878	0.910-0.997
P (Area=0.5)	0.0001	0.0001	0.0001
DA (%)	86.95	75.36	95.65

c. Studi yang ketiga, dilakukan oleh Gaia et al (2010) terhadap 219 pasien dengan penyakit hati kronis, di mana sepertiganya (n=72) merupakan pasien dengan NAFLD. Studi ini menunjukkan bahwa TE berkaitan dengan derajat fibrosis pada setiap kelompok (hepatitis C kronik: $\rho=0.596$, $p<0.001$; hepatitis B kronik: $\rho=0.418$, $p<0.001$; NAFLD: $\rho=0.573$, $p<0.001$), namun korelasinya nampak kurang kuat dibandingkan pada pasien dengan hepatitis C kronik. Pada pasien NAFLD dengan fibrosis lanjut (F3) dan steatosis berat (>33%)kehati-hatian juga harus diterapkan, karena nampaknya nilai TE lebih rendah dibandingkan dengan biopsi, dan kurang lebih sama dengan hasil pada pasien fibrosis awal (F1) dan steatosis ringan (<33%). Studi ini juga hasil nilai potong yang kurang lebih sama untuk setiap derajat fibrosis dengan studi-studi sebelumnya (tabel 5). Pada hasil analisis terhadap akurasi diagnostik, TE menunjukkan mampu untuk membedakan dengan baik pasien-pasien dengan fibrosis ringan dengan sedang berat (F01 vs F234) dan juga pasien fibrosis dengan sirosis (F0123 vs F4) (tabel 6).⁸



Gambar 3. Kurva AUROC kesesuaian diagnosis TE dengan biopsi hati, Lupsor et al.{}

Tabel 5. Hasil akurasi diagnostik TE dibandingkan dengan biopsi hati, Gaia et al.⁸

Groups of patients	Fibrosis	Cut off (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPA (%)	NPA (%)	Diagnostic accuracy (%)
NAFLD	F0vs F1,F2,F3,F4	5.5	84	57	80	62	75
	F0,F1vs F2,F3,F4	7	76	80	75	78	78
	F0,F1,F2 vs F3,F4	8	65	80	48	86	70
	F0,F1,F2,F3 vs F4	10.5	78	96	70	97	80

NPA, negative predictive accuracy. PPA, positive predictive accuracy.

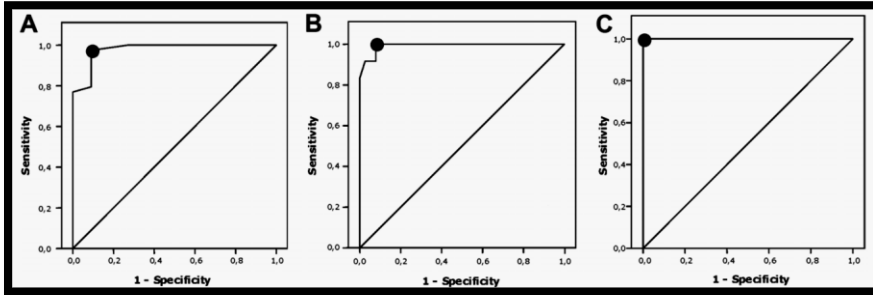
- d. Studi keempat dilakukan oleh Nobili et al (2008) terhadap 52 pasien anak-anak dengan NASH yang telah dibuktikan lewat biopsi (32 laki-laki, 20 perempuan, usia rerata $13,6 \pm 2,44$ tahun). Kurva AUROC untuk prediksi adanya fibrosis ($F \geq 1$), fibrosis signifikan ($F \geq 2$) dan fibrosis lanjut ($F \geq 3$) adalah 0.977, 0.992 dan 1 (gambar 4). Perhitungan lebih lanjut menunjukkan bahwa nilai TE < 5 , < 7 dan < 9 kPa menunjukkan adanya fibrosis “apapun”, fibrosis signifikan dan fibrosis lanjut. Nilai TE antara 5-7 kPa memperkirakan fibrosis derajat 1, namun dengan sedikit ketidakpastian. Nilai TE antara 7 dan 9 kPa dikaitkan dengan fibrosis derajat 1 dan 2, namun tidak bisa membedakan keduanya. Nilai TE paling tidak 9 kPa dikaitkan dengan adanya fibrosis lanjut.⁹

Tabel 6. Hasil AUROC TE dibandingkan dengan biopsi hati, Gaia et al.⁸

Fibrosis	NAFLD			
	AUR OC	CI	SE	p
F0 vs F1234	0.776	0.667- 0.884	0.055	<0.001
F01 vs F234	0.803	0.701- 0.906	0.052	<0.001
F012 vs F34	0.755	0.617- 0.893	0.072	0.002
F0123 vs F4	0.942	0.881- 1.003	0.031	<0.001

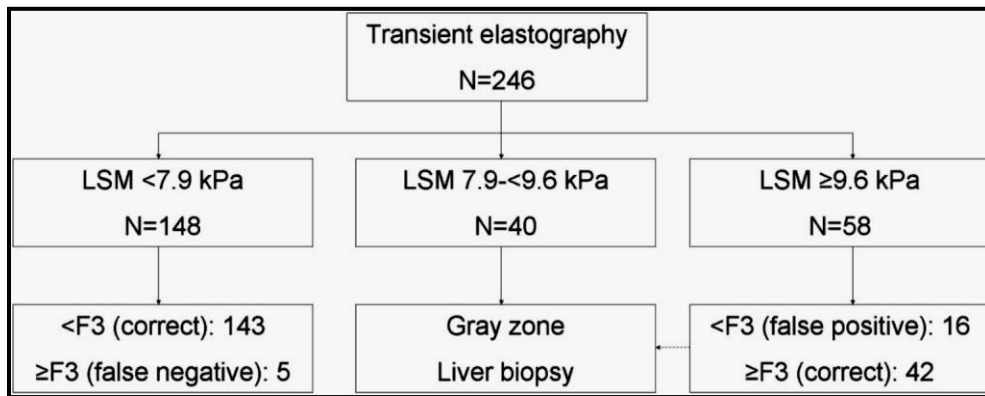
- e. Studi kelima oleh Friedrich-Rust (2010), memberikan sudut pandang yang berbeda, studi ini menilai kemampuan probe XL untuk pasien-pasien obesitas yang sebelumnya gagal dilakukan pengukuran TE dengan probe standar. Beberapa studi sudah menggarisbawahi bahwa BMI > 28 dikaitkan dengan risiko kegagalan pengukuran TE, studi oleh Wong menunjukkan keberhasilan pengukuran 75% pada pasien dengan BMI > 30 kg/m². Keadaan ini menyebabkan 25% pasien obese tidak mempunyai pilihan untuk diagnosis non-invasif. Studi ini melibatkan 50 pasien dengan BMI rerata 29 ± 5.5 kg/m², untuk dinilai secara konsekutif menggunakan probe standar, probe XL dan histologi. Hasil dari studi ini menunjukkan akurasi diagnostik (AUROC) untuk diagnosis fibrosis signifikan ($F \geq 2$) untuk probe standar dan XL adalah 0.80 dan 0.82 ($p=0.68$). Sedangkan untuk menilai fibrosis berat ($F \geq 3$) adalah 0.75 dan 0.84 ($p=0.22$). Lebih lanjut, AUROC

untuk diagnosis sirosis hati adalah 0.91 dan 0.95 ($p=0.28$). Hasil ini menunjukkan bahwa probe standar dan probe XL dapat digunakan secara meyakinkan untuk meningkatkan keberhasilan diagnostik pada pasien obese dengan BMI ≥ 28 kg/m².¹⁰



Gambar 4. Kurva AUROC kesesuaian antara TE dan biopsi hati untuk memprediksi fibrosis. (A) fibrosis “apapun (≥ 1), (B) fibrosis signifikan (≥ 2), dan (C) fibrosis lanjut (≥ 3). (A) 0.97 (90% CI, 0.90-0.99); (B) 0.99 (90% CI, 0.92-0.99); and (C) 1 (90% CI, 0.94-1).

Hasil-hasil studi di atas menunjukkan bahwa TE dapat digunakan untuk melakukan staging terhadap pasien-pasien NAFLD, meskipun tidak secara sempurna. TE terutama dapat digunakan untuk membedakan ada atau tidaknya fibrosis pada pasien NAFLD, suatu parameter penting untuk membedakan antara pasien dengan steatosis sederhana dengan NASH yang membutuhkan terapi lebih agresif. TE juga dapat membedakan antara dua kelas fibrosis yang berbeda, antara tanpa fibrosis/fibrosis ringan dengan fibrosis berat/lanjut (F234), fibrosis ringan/berat dengan fibrosis lanjut/sirosis (F012 vs F34) dan fibrosis dengan sirosis (F0123 vs F4). Namun keterbatasan terdapat pada kemampuan TE untuk membedakan antara kelas fibrosis yang berdekatan, mis. F0 dengan F1 atau F2 dengan F3. Suatu algoritme telah dicoba diajukan untuk membantu membuat keputusan terkait dengan pasien-pasien NAFLD yang menjalani pemeriksaan noninvasif dengan TE (gambar 5).^{2, 5, 6}



Gambar 5. Algoritme pengambilan keputusan pada pasien NAFLD yang menjalani pemeriksaan TE.

Keterbatasan-keterbatasan TE lainnya, seperti pengaruh steatosis, nekroinflamasi dan obesitas, sebagian besar telah disangkal oleh penelitian terbesar mengenai validasi TE dalam NAFLD sejauh ini. Sebagian besar studi yang menunjukkan adanya hambatan dalam penilaian fibrosis oleh TE merupakan studi dalam sampel kecil, populasi campuran atau mengalami hambatan dalam permasalahan biopsi.

Studi oleh Wong et al juga menunjukkan bahwa sebagian besar ketidak sesuaian hasil antara biopsi dengan TE lebih dipengaruhi oleh teknik biopsi yang kurang baik.

Dapatkan pemeriksaan *transient elastography* (Fibroscan™) digunakan untuk melakukan *grading* pada pasien dengan NAFLD?

Grading pada NAFLD melibatkan dua hal, yakni penentuan derajat steatosis dan derajat inflamasi. Sampai sejauh ini tidak terdapat penilaian non-invasif sederhana yang dapat secara reliabel menentukan derajat inflamasi pada pasien NAFLD, pemeriksaan dengan TE pun sebagaimana telah ditunjukkan oleh Wong et al, tidak dapat menentukan aktivitas nekroinflamasi pada pasien NAFLD. Namun demikian, studi terakhir yang dapat kami temukan dan masih merupakan laporan awal, menunjukkan bahwa TE dapat digunakan untuk menentukan derajat steatosis pada pasien dengan NAFLD. Studi ini menggunakan sebuah metode pengukuran baru pada TE, yang disebut sebagai *controlled attenuation parameter* (CAP).

Studi ini melibatkan 97 pasien (66 ALD dan 31 NAFLD) dengan rentang usi 52 ± 9 tahun. Semua pasien dilakukan biopsi hati dan fibroscan dalam waktu 7 hari. CAP dievaluasi berdasarkan nilai atenuasi ultrasonik dalam ukuran dB/m pada frekuensi tengah dari probe (3.5 MHz). Fibrosis kemudian dinilai sesuai dengan klasifikasi Brunt, (F0: 22%; F2: 25%; F3: 20%; F4: 34%). Steatosis dinilai berdasarkan skala: S0 $\leq 10\%$ hepatosit; S1 11-33%; S2 34-66%; S3 $\geq 67\%$. Prevalensi pada setiap derajat hepatosit adalah 33%, 19%, 36% dan 11%.¹¹

Studi ini menunjukkan bahwa CAP berkorelasi dengan steatosis (Spearman $r=0.65$, $p<10^{-12}$). Tabel di bawah menunjukkan nilai AUROC dari CAP bersamaan dengan validasi silang menggunakan metode Jack-Knife. Hasil studi ini menunjukkan CAP dapat membedakan S0 dengan S123; S0S1 dengan S23; S0 dari S2 dan S3 serta S1 dari S3.

Tabel 7. Performa CAP dalam membedakan derajat steatosis pasien NAFLD.

Table			
AUROC (95% CI)	S0 vs S1S2S3 ($\geq 11\%$)	S0S1 vs S2S3 ($\geq 33\%$)	S0S1S2 vs S3 ($\geq 67\%$)
CAP apparent performance	0.85 (0.77–0.93)	0.87 (0.79–0.94)	0.77 (0.60–0.93)
CAP Jack-Knife cross-validation performance	0.85 (0.76–0.94)	0.87 (0.79–0.94)	0.77 (0.65–0.89)

Hasil studi di atas menunjukkan bahwa TE dengan CAP dapat digunakan untuk mengkuantifikasi steatosis pada pasien NAFLD, meskipun belum sempurna. Terdapat keterbatasan dalam membedakan derajat steatosis yang berdekatan dan masih diperlukan studi lebih lanjut mengenai validasi hasil

tersebut. Namun untuk sementara waktu, TE dengan CAP nampaknya dapat digunakan untuk menilai ada/tidaknya steatosis dan membedakan antara steatosis ringan dengan sedang berat.

Apakah pemeriksaan dengan *transient elastography* (Fibroscan™) digunakan untuk menentukan keputusan terapi pada pasien NAFLD?

Berdasarkan data-data dari bagian-bagian sebelumnya, sesuai dengan algoritme panduan tatalaksana NAFLD, nampaknya TE dapat digunakan untuk membantu pengambilan keputusan pada pasien-pasien NAFLD. Terdapat beberapa situasi di mana TE dapat digunakan:

1. Pasien-pasien risiko tinggi namun menolak biopsi, TE dapat digunakan untuk menyingkirkan atau menegaskan adanya fibrosis (<5.5 kPa). Pada pasien tanpa fibrosis, dapat dilakukan pemantauan rutin dan terapi steatosis sederhana, karena TE telah dibuktikan mampu mendeteksi ada/tidaknya fibrosis pada pasien NAFLD.
2. Pada pasien-pasien dalam zona abu-abu setelah pemeriksaan TE, 7.9-9.6 kPa, dianjurkan untuk dilakukan biopsi, untuk menentukan prognosis lebih lanjut.
3. Pasien-pasien dengan fibrosis lanjut dan sirosis pada NAFLD dapat didiagnosis dengan tingkat akurasi yang tinggi, sehingga dapat menyingkirkan keperluan biopsi hati (akurasi >90%).
4. TE dengan CAP dapat digunakan untuk pemantauan keberhasilan terapi steatosis, walaupun dengan derajat ketepatan yang relatif kasar.

Kesimpulan

Transient elastography merupakan suatu metode baru untuk membantu diagnosis fibrosis dan sirosis pada pasien NAFLD, dengan akurasi diagnostik yang cukup baik. Sampai saat ini, TE merupakan metode diagnostik non-invasif terbaik untuk mendeteksi adanya fibrosis dan sirosis pada NAFLD. TE dapat digunakan untuk membedakan ada/tidaknya fibrosis, fibrosis ringan dari berat/lanjut dan adanya sirosis pada pasien NAFLD, sehingga membantu untuk membuat keputusan mengenai agresivitas terapi. TE dengan parameter CAP dapat digunakan untuk membantu kuantifikasi steatosis pada pasien NAFLD.

Referensi

1. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:788-93.
2. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis*;42:272-82.
3. Brunt EM. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2009;13:533-44.
4. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S104-12.
5. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci*;55:560-78.
6. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*;51:454-62.
7. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis*;19:53-60.
8. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol*.
9. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48:442-8.
10. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol*;20:2390-6.
11. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the Evaluation of Hepatic Steatosis: Preliminary Study and Validation in a Cohort of Patients with Chronic Liver Disease from Various Causes. *Ultrasound Med Biol*.