

**Penilaian Perlemakan Hati pada Pasien Obesitas Menggunakan
Pencitraan MRI**

Anggind Grandika Andromeda

Puskesmas Sukosari Bondowoso

doktergrand@gmail.com

ABSTRACT

Non-invasive imaging tools have been used to qualify and quantify liver fat content. Several MRI-based techniques have been used to detect and quantify fat and water content in the liver, including the Dixon method (in-phase and out-of-phase images), frequency-selective imaging, and MRI spectroscopy. Evidence of hepatic steatosis must be seen on imaging or histology to diagnose NAFLD, and other causes of hepatic disease or steatosis must be excluded. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an accurate method for assessing and monitoring fat content in the liver. In various new quantitative MRI methods, T2/T2 sequence is used to measure the amount of iron, Magnetic Resonance Elastography (MRE) to assess liver stiffness through mechanical shear waves that cause vibrations in the parenchyma, proton density fat fraction (PDFF) to show distribution fat in the parenchyma by measuring the chemical shift between fat and water, and diffusion-weighted imaging (DWI) to measure the movement of molecules in tissue. Liver T1 mapping techniques have the potential to differentiate steatotic from nonsteatotic livers, and T1 values appear to have a strong correlation with liver fat content..*

Keywords: fat content, MRI. Obesity

ABSTRAK

Alat pencitraan non-invasif telah digunakan untuk mengkualifikasi dan mengukur kandungan lemak hati. Beberapa teknik berbasis MRI telah digunakan untuk mendeteksi dan mengukur kandungan lemak serta air dalam hati, termasuk metode Dixon (gambar dalam fase dan luar fase), pencitraan selektif frekuensi, dan spektroskopi MRI. Bukti steatosis hati harus terlihat pada pencitraan atau histologi untuk mendiagnosis NAFLD, dan penyebab lain dari penyakit hati atau steatosis harus disingkirkan. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) adalah metode akurat untuk menilai dan memantau kandungan lemak di hati. Dalam berbagai metode MRI kuantitatif yang baru, urutan T2/T2* digunakan untuk mengukur jumlah zat besi, *Magnetic Resonance Elastography* (MRE) untuk menilai kekakuan hati melalui gelombang geser mekanis yang menyebabkan getaran pada parenkim, *proton density fat fraction* (PDFF) untuk menunjukkan penyebaran lemak di parenkim dengan mengukur pergeseran kimia antara lemak dan air, dan *diffusion-weighted imaging* (DWI) untuk mengukur pergerakan molekul dalam jaringan. Teknik pemetaan T1 hati mempunyai potensi untuk membedakan hati steatotik dan nonsteatotik, dan nilai T1 nampaknya mempunyai korelasi yang kuat dengan kandungan lemak hati.

Kata kunci: kandungan lemak, MRI. Obesitas

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan masalah kesehatan yang sebagian besar terabaikan di negara-negara berkembang, yang menyebabkan peningkatan morbiditas termasuk

nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Obesitas didefinisikan sebagai penumpukan lemak berlebihan pada jaringan adiposa di seluruh tubuh. Resistensi insulin dan dislipidemia telah dianggap sebagai faktor patognomonik utama dalam patogenesis NAFLD. Selain itu, obesitas dan obesitas sentral ditemukan berhubungan dengan peningkatan suplai asam lemak bebas ke hati yang diikuti dengan resistensi insulin. Perlemakan hati (kandungan trigliserida > 5% dari berat organ) merupakan penyakit hati yang paling umum ditemukan pada penderita obesitas. Diperkirakan sekitar 90% penderita obesitas menderita NAFLD.

NAFLD merupakan kondisi penumpukan lemak berlebih di hati dengan beragam kelainan histologis. NAFLD dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu penyakit hati berlemak non alkohol dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH).³ NAFLD adalah penyebab paling umum dari penyakit hati kronis, mempengaruhi sekitar 25% populasi dewasa. Obesitas meningkatkan risiko terjadinya NAFLD hampir lima kali lipat dan mempercepat perkembangan penyakit ini menjadi fibrosis lanjut, sirosis, dan NASH. Faktor risiko yang berkontribusi terhadap perkembangan NAFLD meliputi pola makan yang buruk dan gaya hidup sedentari. Lipid membran berperan sebagai komponen struktural dan sinyal penting dalam membran sel. Penelitian terbaru menyoroti peran penting homeostasis lipid dalam patogenesis penyakit hati berlemak.

Alat pencitraan non-invasif telah digunakan untuk mengkuantifikasi dan mengukur kandungan lemak hati. Beberapa teknik berbasis MRI telah digunakan untuk mendeteksi dan mengukur kandungan lemak serta air dalam hati, termasuk metode Dixon (gambar dalam fase dan luar fase), pencitraan selektif frekuensi, dan spektroskopi MRI. Bukti steatosis hati harus terlihat pada pencitraan atau histologi untuk mendiagnosis NAFLD, dan penyebab lain dari penyakit hati atau steatosis harus disingkirkan.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) adalah metode akurat untuk menilai dan memantau kandungan lemak di hati. Dalam berbagai metode MRI kuantitatif yang baru, urutan T2/T2* digunakan untuk mengukur jumlah zat besi, *Magnetic Resonance Elastography* (MRE) untuk menilai kekakuan hati melalui gelombang geser mekanis yang menyebabkan getaran pada parenkim, *proton density fat fraction* (PDFFF) untuk menunjukkan penyebaran lemak di parenkim dengan mengukur pergeseran kimia antara lemak dan air, dan *diffusion-weighted imaging* (DWI) untuk mengukur pergerakan molekul dalam jaringan. Teknik pemetaan T1 hati mempunyai potensi untuk membedakan hati steatotik dan non steatotik, dan nilai T1 nampaknya mempunyai korelasi yang kuat dengan kandungan lemak hati.

METODE PENELITIAN

Metode Pencitraan MR yang Mengukur *Proton Density Fat Fraction* (PDFFF)

Teknik MRI dan MRS berbasis PDFFF dianggap sebagai metode non-invasif yang paling akurat untuk kuantifikasi lemak hati. PDFFF diterima sebagai biomarker standar untuk steatosis hati. Penelitian menunjukkan bahwa biomarker ini setara dengan "*signal fat fraction*" (FF) hati setelah mengoreksi semua faktor perancu.

Namun, pengukuran PDFF tidak cocok untuk penilaian peradangan atau fibrosis pada NAFLD. Sebaliknya, penelitian terbaru menunjukkan bahwa teknik MRI kuantitatif lainnya, seperti *Magnetic Resonance Elastography* (MRE) dan pemetaan T1-T2, dapat berguna dalam mendeteksi perubahan inflamasi dan fibrotik pada hati. Oleh karena itu, penerapan protokol MRI multiparametrik dapat membantu dalam karakterisasi jaringan hati dan dalam stratifikasi risiko serta manajemen terapeutik pasien dengan NAFLD.

Perkembangan teknis dalam beberapa tahun terakhir telah mengubah teknik pencitraan MR dari yang bersifat kualitatif menjadi metode kuantitatif yang ketat. Pemisahan sinyal yang akurat dari proton bergerak dalam lemak dari proton bergerak lainnya (yaitu air), serta koreksi untuk semua faktor yang mempengaruhi intensitas sinyal MR, memungkinkan penghitungan PDFF. PDFF didefinisikan sebagai kepadatan proton hidrogen yang disebabkan oleh lemak, atau fraksi sinyal proton "yang tidak tercampur" dari lemak bergerak, yang dinormalisasi dengan kepadatan total proton hidrogen dari semua spesies proton bergerak. Ini setara dengan rasio total sinyal tampak NMR yang tidak tercampur dari proton lemak, dinormalisasi dengan total sinyal tampak NMR yang tidak tercampur dari proton lemak dan air. PDFF merupakan pengukuran sifat jaringan inheren yang objektif dan terstandarisasi berdasarkan MR. Pengukuran PDFF yang akurat memiliki potensi untuk menyediakan biomarker yang tidak bergantung pada platform dan tidak terpengaruh oleh variabilitas teknis atau biologis. Untuk memberikan perkiraan PDFF yang akurat, lima perancu berikut harus diatasi :

- Bias T1
- T2* Peluruhan
- Kompleksitas Spektral Lemak
- Bias Kebisingan
- Arus Eddy

Metode Pencitraan Fraksi Lemak Kuantitatif

Setelah melakukan koreksi terhadap lima faktor perancu yang telah dijelaskan sebelumnya, fraksi sinyal lemak dan PDFF dianggap setara. Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa kelompok penelitian telah mengusulkan teknik MRI canggih yang mengatasi satu atau lebih faktor perancu ini. Untuk penyederhanaan, teknik penghitungan lemak yang dikoreksi dapat dipisahkan menjadi dua kategori:

- "Magnitude-based"
- "Complex-based"

Kinerja dan Kegunaan Metode Pencitraan Kuantifikasi Lemak

Metode MRI-C dan MRI-M telah menunjukkan korelasi dan kesesuaian yang sangat baik dengan fraksi lemak yang diketahui dalam eksperimen pada hewan serta dalam studi klinis yang membandingkan metode MRS voxel tunggal. Yokoo et al., melaporkan kesesuaian yang sangat baik antara PDFF yang diukur dengan MRI-M dibandingkan dengan MRS pada 110 pasien yang dipindai pada 1,5T, dengan hasil

menunjukkan korelasi yang sangat baik dengan kemiringan=0,98 dan intersep =0,91%. Selain itu, Meisamy et al., menunjukkan hasil serupa pada 54 pasien yang dipindai pada 1,5T menggunakan MRI-C, dengan korelasi $r^2 = 0,99$, kemiringan = 1,00 $\pm 0,01\%$, dan intersep = 0,2 $\pm 0,1\%$, yang juga menunjukkan kesesuaian yang sangat baik. Baru-baru ini, Yokoo et al., juga menunjukkan hasil serupa pada 3,0T pada kelompok pasien besar, menegaskan validitas dan akurasi metode ini dalam pengukuran fraksi lemak hati pada berbagai medan magnet. Metode ini juga memiliki potensi besar untuk mendeteksi steatosis dengan menggunakan ambang fraksi lemak yang telah ditentukan untuk mengklasifikasikan pasien sebagai memiliki steatosis yang signifikan secara klinis. Meskipun ambang batas pasti antara normal dan abnormal belum sepenuhnya dipahami, ambang batas fraksi lemak sebesar 5,56% biasanya digunakan untuk membedakan antara kondisi normal dan abnormal. Ambang batas ini didasarkan pada studi spektroskopi MR besar yang dilakukan oleh Szczepaniak et al., yang melibatkan 2.349 peserta dalam Dallas Heart Study. Dari 345 pasien tanpa faktor risiko steatosis yang dapat diidentifikasi, batas persentil ke-95 dari fraksi lemak sebesar 5,56% ditentukan sebagai ambang normal. Dengan menggunakan ambang batas ini, baik MRI-M maupun MRI-C telah menunjukkan akurasi mendekati 100% dalam mendeteksi steatosis. Hal ini menunjukkan bahwa metode PDFF berbasis MRI dapat menjadi alat diagnostik yang sangat efektif dan andal untuk mendeteksi dan menilai steatosis hati dalam praktik klinis. Menurut QIBA, kriteria terpenting untuk mengkarakterisasi QIB adalah linearitas, bias dan presisi. Dalam meta-analisis terbaru, MRI-PDFF menunjukkan linearitas yang sangat baik ($R^2=0,96$) dengan bias minimal ($-0,13\%$) dibandingkan dengan MRS-PDFF sebagai standar referensi, serta presisi tinggi (koefisien reproduksibilitas dan pengulangan 4,1% dan 2,9 % di seluruh platform pemindai dan pusat pencitraan. Hal ini semua merupakan pertimbangan penting untuk penyebaran luas PDFF dan standarisasi kuantifikasi lemak berbasis MRI. Selanjutnya, dengan menggunakan biomarker kuantitatif, diagnosis dan keputusan klinis dapat dibuat dengan menggunakan nilai batas untuk mengklasifikasikan ada tidaknya, atau tingkat keparahan penyakit (misalnya steatosis hati). Karena akurasi dan presisi yang tinggi, pasca-pemrosesan yang mudah, efektivitas waktu dan ketersediaan yang luas, MRI-PDFF semakin dikenal sebagai metode terbaik untuk mendeteksi dan mengukur lemak hati secara akurat. Pengukuran fraksi lemak kuantitatif juga dapat digunakan untuk melacak konsentrasi lemak hati selama pemantauan pengobatan. Misalnya, Gambar 17 menunjukkan pemetaan PDFF MRI-C dan MRI-M pada pasien obesitas yang menjalani diet cair sangat rendah kalori selama dua minggu diikuti dengan pengikatan lambung laparoskopis (pada hari ke-0). Penurunan PDFF yang nyata dari sekitar 14% menjadi 3% dapat dilihat selama periode penurunan berat badan, menunjukkan bagaimana metode MRI kuantitatif dapat memantau perubahan konsentrasi lemak hati. Pengukuran lemak kuantitatif juga dapat dilakukan selama terapi farmakologis. Gambar 16 menunjukkan pemetaan fraksi lemak menggunakan MRI-C pada pasien dengan hipertrigliseridemia yang refrakter, yang diobati secara agresif dengan obat penurun lipid dan plasmapheresis. Penurunan fraksi lemak yang signifikan dari 52% menjadi 33% dapat terlihat setelah sekitar 4 bulan terapi.

Temuan ini berkorelasi dengan penurunan kadar trigliserida dari 815 mg/dL menjadi 448 mg/dL selama periode tersebut. Selain itu, ukuran hati juga mengalami pengecilan, suatu kondisi yang tidak dapat dinilai dengan biopsi. Gambar tersebut juga menunjukkan bahwa fraksi lemak yang lebih besar dari 50% dapat terjadi (walaupun jarang), dan juga membandingkan kegunaan tampilan pemetaan fraksi lemak dalam skala warna atau skala abu-abu. Perubahan fraksi lemak mungkin terlihat lebih jelas secara visual pada gambar skala warna, yang menunjukkan keunggulan teknik ini dalam mendeteksi dan memantau perubahan lemak hati selama pengobatan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

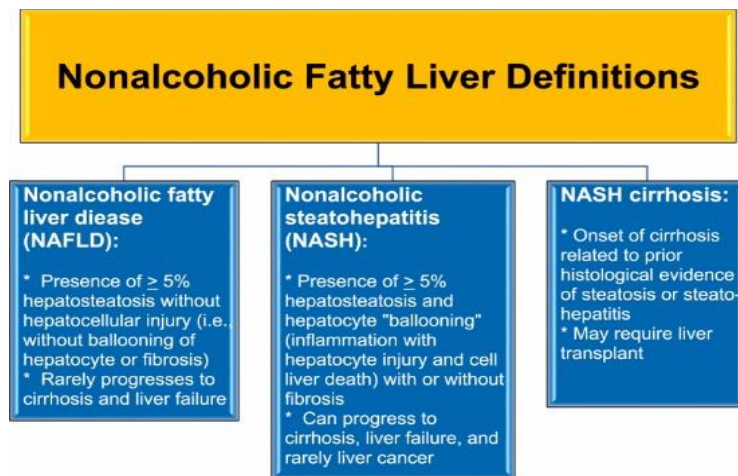
Kondisi perlemakan hati pasien obesitas

NAFLD mencakup spektrum penyakit hati berlemak. NAFLD secara luas dianggap sebagai manifestasi sindrom metabolik pada hati dan merupakan kondisi umum yang terjadi pada pasien dengan obesitas. Akumulasi trigliserida intraseluler (steatosis hati) merupakan ciri khas NAFLD yang dapat berkembang menjadi NASH dan sirosis serta meningkatkan risiko karsinoma hepatoseluler. NAFLD secara garis besar dapat diklasifikasikan ke dalam dua kategori yaitu *nonalcoholic fatty liver* (NAFL) dan NASH. NAFLD berada dalam spektrum mulai dari steatosis sederhana hingga steatohepatitis (NASH), yang ditandai dengan peradangan lobular dan pembengkakan. Perlemakan hati non-alkohol didefinisikan sebagai steatosis hati tanpa peradangan signifikan yang menyebabkan cedera atau fibrosis hepatoseluler, sedangkan NASH digambarkan sebagai steatosis hati dengan peradangan. Mengingat NASH merupakan stadium NAFLD yang lebih parah, maka kemungkinan besar akan berkembang menjadi sirosis lanjut, gagal hati, dan karsinoma hepatoseluler.

NAFLD sangat terkait dengan gambaran sindrom metabolik, termasuk obesitas, resistensi insulin, diabetes tipe 2 (DM2) dan dislipidemia. NAFLD mewakili faktor risiko baru yang muncul untuk timbulnya tumor ekstra-hepatik, khususnya dalam perkembangan tumor pada saluran pencernaan. Karena NAFLD sering dikaitkan dengan disfungsi metabolik, beberapa orang menyarankan istilah alternatif "*metabolic dysfunction associated fatty liver disease*" (MAFLD). Pada subjek obesitas, adiposit putih hipertrofik yang resisten terhadap insulin mengalami peningkatan lipolisis dan penyimpanan asam lemak yang buruk, kondisi ini menjelaskan hubungan antara obesitas dan MAFLD.

Penelitian menunjukkan bahwa 80% pasien NAFLD mengalami obesitas (BMI > 30 kg/m²) serta sejumlah besar jaringan adiposa visceral (PPN) pada individu dengan obesitas tidak sehat (BMI > 40 kg/m²) yang menyebabkan morbiditas NAFLD. Ciupińska-Kajor et al., melaporkan bahwa obesitas morbid dikaitkan dengan insiden fibrosis lebih lanjut yang lebih tinggi dan menegaskan bahwa fibrosis parah dan sirosis lebih umum terjadi pada pasien dengan Riwayat obesitas dengan NAFLD. Divella et al., menemukan bahwa steatosis hati terjadi pada 65% pasien dengan obesitas derajat I-II (BMI = 30-39,9 kg/m²) dan pada 85% pasien dengan obesitas derajat III (BMI = 40-59 kg/m²). Pada tahap perkembangan NAFLD, kelas I dan II

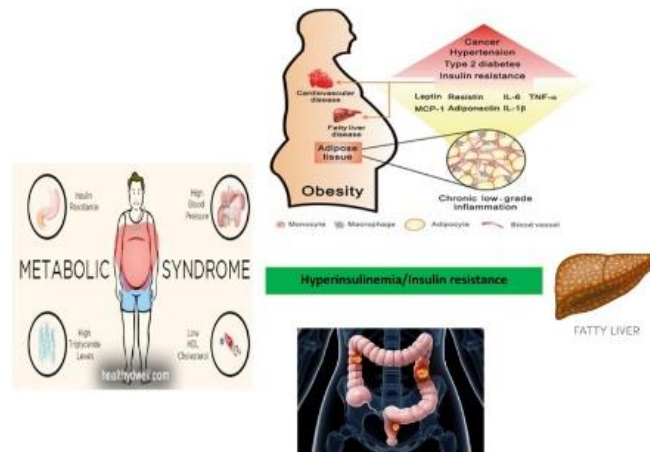
dianggap jinak dan reversibel jika pasien mendapat pengobatan yang memadai. Meskipun dianggap sebagai kondisi jinak pada sebagian besar kasus, NAFLD dapat berkembang menjadi sirosis dan gagal hati (kelas III dan IV). Obesitas visceral merupakan faktor risiko penting timbulnya NAFLD. Akumulasi lemak ektopik, termasuk obesitas visceral dan perlemakan hati menyebabkan disfungsi jaringan adiposa dengan gangguan produksi adipositokin. Hal ini akan mendukung peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α (*Tumor Necrosis Factor-alfa*) dan penurunan adipokin anti-inflamasi seperti adiponektin. Resistensi insulin yang berhubungan dengan sindrom metabolik dan akibat aktivasi kaskade inflamasi bersamaan dengan perkembangan NAFLD dapat bertindak sebagai faktor pemicu perkembangan kanker. Secara keseluruhan diketahui bahwa resistensi insulin dan sindrom metabolik merupakan faktor risiko umum untuk NAFLD dan kanker.



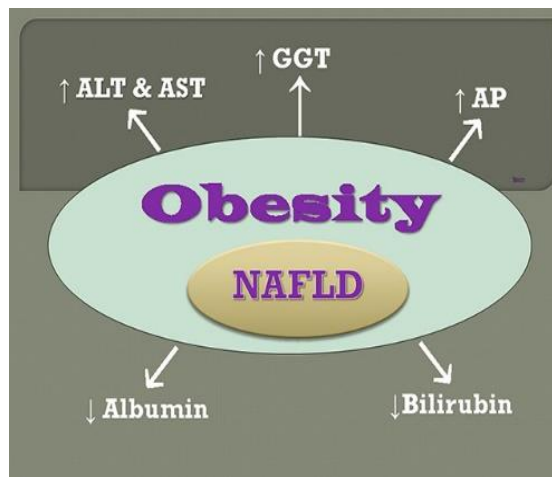
Gambar 1. Definisi NAFLD.

Tabel 1. Klasifikasi histologis NAFLD.

Kelas	Histologi
I	<i>Simple fatty liver disease</i>
II	Hati berlemak dengan peradangan lobular
III	Hati berlemak dengan peradangan lobular dan hepatosit berbentuk balon
IV	Hati berlemak dengan peradangan lobular, hepatosit balloniform, badan Mallory dan fibrosis (stadium 1-4)



Gambar 2. Hubungan antara sindrom metabolik, NAFLD, dan perkembangan adenoma dan karsinoma kolorektal.



Gambar 3. Gangguan tes fungsi hati pada obesitas.

Lemak Intraseluler (Steatosis Hepatik)

Steatosis hati adalah akumulasi lemak intraseluler yang abnormal dan berlebihan di hepatosit, terutama dalam bentuk trigliserida (TG). Sudah lama dianggap sebagai konsekuensi insidental dari kondisi lain seperti diabetes atau obesitas, steatosis kini diketahui mempunyai peran penyebab gangguan hati dan sistemik yang penting. Pasien dengan steatosis hati berisiko mengalami komplikasi serius, seperti steatohepatitis, fibrosis, penyakit hati stadium akhir, dan karsinoma hepatoseluler.

Dalam steatosis hati, beberapa metabolit lipid dapat mengalami penumpukan di hati, termasuk trigliserida, asam lemak bebas, dan kolesterol. Jika tidak ada penyebab yang spesifik, seperti penyalahgunaan alkohol, paparan obat-obatan yang menyebabkan steatosis, atau infeksi virus, kondisi ini dikenal sebagai NAFLD. NAFLD mencakup spektrum termasuk steatosis sederhana, di mana akumulasi lipid dalam hepatosit merupakan karakteristik histologis yang dominan, dan NASH yang ditandai dengan peradangan hati tambahan dengan atau tanpa fibrosis. Ciri khas NAFLD

ditandai dengan peradangan hati, kerusakan hepatosit, dan fibrosis, sehingga menyoroti sifat penyakit yang berpotensi progresif. Tahap fibrosis hati memprediksi kematian secara keseluruhan dan kematian terkait hati dan merupakan prediktor terkuat dari hasil klinis jangka panjang, dengan fibrosis lanjut (tahap 3 dan 4) menunjukkan risiko kematian tertinggi. Namun, perkembangan menjadi fibrosis juga terjadi pada pasien dengan steatosis saja, meskipun tingkat perkembangan dan angka kematian secara keseluruhan meningkat pada NASH. Selain itu, disfungsi metabolik, seperti resistensi insulin, dislipidemia, dan penyakit kardiovaskular semuanya berhubungan dengan steatosis hati, dan tampaknya lebih terkait dengan akumulasi lemak hati dan NAFLD dibandingkan dengan status obesitas.

Steatosis hati biasanya dipicu oleh pola makan rendah serat dan tinggi lemak yang berlangsung secara berkelanjutan, ketidakseimbangan metabolisme asam lemak, lipolisis yang berlebihan dari jaringan adiposa, dan proses lipogenesis *de novo*. Sejak tahun 1970-an, peneliti telah menunjukkan bahwa penumpukan lipid yang dapat teroksidasi di dalam hepatosit meningkatkan peroksidasi lipid dan stres oksidatif melalui jalur oksidasi β peroksisomal. Sebaliknya, peroksidasi lipid membran dan produknya secara langsung berkontribusi pada kerusakan hepatosit dengan merusak berbagai organel seluler, seperti retikulum endoplasma dan mitokondria. Hal ini memicu aktivasi berbagai jalur sinyal yang terlibat dalam proses apoptosis, nekrosis, dan piroptosis (*inflammasome*), yang menghasilkan cedera dan inflamasi pada hepatosit. Oleh karena itu, lipotoksitas hati memainkan peran kunci sebagai pemicu utama dalam terjadinya cedera dan inflamasi pada patogenesis NASH.

Steatosis merupakan proses yang menjadi pemicu bagi perkembangan NAFLD dan dapat menjadi pendorong terjadinya sirosis. Asam lemak bebas, yang merupakan substrat pembentukan trigliserida, berperan dalam memicu kematian sel dengan menginduksi stres oksidatif, merangsang produksi sitokin dan spesies oksigen reaktif, serta mengaktifkan apoptosis, yang potensial memicu perkembangan penyakit hati yang progresif. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 5 hingga 15% pasien dengan NAFLD telah menunjukkan tanda-tanda sirosis pada biopsi hati, sementara 4 hingga 5% individu dengan steatosis yang terisolasi akhirnya berkembang menjadi sirosis. Selain itu, steatosis telah terbukti memperburuk perjalanan penyakit hati akibat virus, seperti pada infeksi hepatitis C kronis. Lebih lanjut, steatosis juga dapat mengurangi cadangan fungsional sel-sel hati dan berkontribusi pada kegagalan hati pasca operasi, baik setelah transplantasi hati maupun reseksi hati. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa steatosis hati meningkatkan risiko keganasan. Risiko *hepatocellular carcinoma* (HCC) sangat tinggi, dengan 7% pasien dengan sirosis terkait NAFLD berkembang menjadi HCC dalam jangka waktu 10 tahun.

Kuantifikasi Akumulasi Lemak di Hati dengan MRI

Berbagai teknik MRI telah dikembangkan untuk mengevaluasi kandungan lemak di hati, termasuk pencitraan konvensional dalam fase (IP) dan luar fase (OP), pencitraan dengan penekanan lemak, dan *chemical shift imaging* (CSI). MRI menggunakan sifat magnetik proton di bawah medan magnet untuk menghasilkan

sinyal pembentukan gambar. Sinyal ini mencakup informasi dari semua jenis komposisi kimia, termasuk lemak dan air, yang merupakan sumber sinyal utama untuk pencitraan MRI. MRI menggunakan perbedaan frekuensi precessional antara air dan lemak untuk mengevaluasi kandungan lemak di hati. Dalam beberapa tahun terakhir, perkembangan MRI lemak-air telah memungkinkan penilaian non-invasif terhadap kandungan lemak dan air dalam jaringan. Selain itu, perangkat MRI modern memungkinkan menahan napas dalam waktu singkat, yang mengurangi artefak gerakan dan memberi kita data yang sangat baik dan oleh karena itu MRI telah menjadi alat penting untuk kuantifikasi lemak. Biomarker yang mungkin dapat membantu dalam diagnosis dan pemantauan penyakit hati berlemak adalah *liver fatty acid binding protein* (L-FABP), Fetuin A, dan M30. Alat diagnostik berbasis MRI untuk mengukur steatosis hati meliputi *MRI Elastography* (MRE), *magnetic resonance imaging-proton density fat fraction* (MRI-PDFF) dan *magnetic resonance spectroscopy* (MRS).

Resonansi magnetik adalah modalitas pencitraan dengan beragam mekanisme kontras yang mampu mendeteksi dan mengukur kandungan lemak hati melalui deteksi sinyal proton yang ada dalam air dan lemak. Alat diagnostik berbasis MRI untuk mengukur steatosis hati meliputi *MRI Elastography* (MRE), *magnetic resonance imaging-proton density fat fraction* (MRI-PDFF) dan *magnetic resonance spectroscopy* (MRS). Penilaian steatosis hati telah berevolusi dari metode MRI konvensional yang memberikan perkiraan kualitatif steatosis hati menjadi metode MRS dan MRI yang sepenuhnya kuantitatif, tindakan ini memungkinkan pengukuran kandungan lemak hati secara akurat dan tepat. MRS dan CSE-MRI, jika dilakukan dengan benar dapat berfungsi sebagai metode koreksi perancu yang mampu mengukur PDFF. MRE telah terbukti menunjukkan akurasi diagnostik yang lebih tinggi dibandingkan TE dalam mendeteksi setiap tahapan fibrosis. Namun, penelitian lain menemukan MRE lebih unggul daripada TE dalam derajat fibrosis tertentu. MRE lebih baik dari *vibration-controlled transient elastography* (VCTE) dalam penilaian fibrosis hati dan dianggap sebagai biomarker terbaik untuk menilai fibrosis lanjut dan sirosis. MRE juga lebih baik dari penanda fibrosis lainnya dalam memprediksi hasil klinis. Dalam konteks bedah bariatrik, teknologi MRI dapat berfungsi sebagai alternatif biopsi hati untuk diagnosis dan pemantauan NASH. Beberapa teknik berbasis gambar MRI telah digunakan untuk mendeteksi lemak dan mengukur kandungan lemak dan air di dalam hati, termasuk metode Dixon (gambar dalam fase dan luar fase), pencitraan selektif frekuensi, dan spektroskopi MR. Dengan menerapkan teknik pengkodean pergeseran kimia multi-echo 3D, fraksi lemak hati *proton density fat fraction* (PDFF) dapat dihitung untuk seluruh hati. Teknik ini memperhitungkan faktor-faktor penting seperti distribusi medan magnet, relaksasi T1, dan kompleksitas spektral lemak dengan menggunakan sudut balik rendah, pemodelan tujuh puncak lemak, dan koreksi T2*. Perhitungan PDFF adalah teknik pemisahan sinyal air dan lemak berdasarkan pergeseran kimia, yang dapat mencakup seluruh hati. PDFF berbasis MRI (MRI-PDFF) dinyatakan sebagai persentase (%) berkisar antara 0 hingga 100%, berkorelasi erat dengan tingkat steatosis histologis. Selain itu, PDFF juga berkorelasi dengan persentase kandungan lemak hati yang

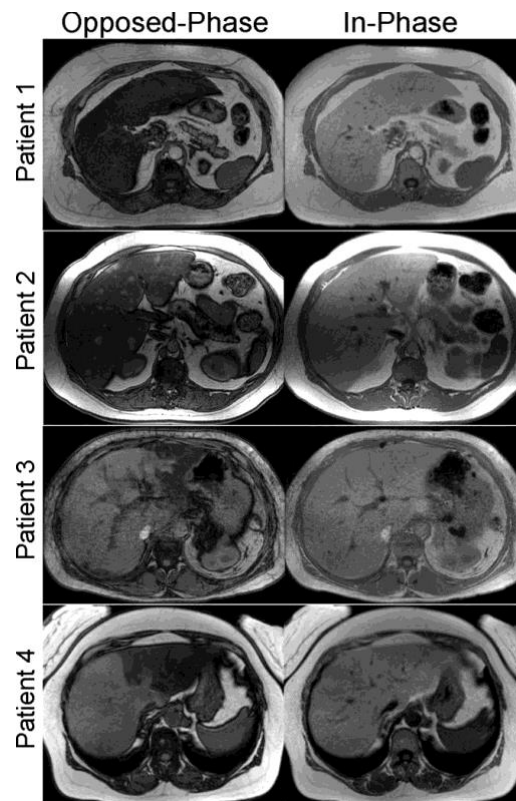
diukur menggunakan kuantifikasi histologis semi-otomatis yang dilakukan pada spesimen biopsi digital. MRI-PDFF dapat menilai seluruh hati dan merupakan prosedur pencitraan hati yang umum dilakukan dalam program pengembangan obat NAFLD/NASH. NAFLD yang dinilai dengan biopsi hati umumnya didefinisikan sebagai adanya steatosis hati $\geq 5\%$. Sebaliknya, perlemakan hati ketika dinilai dengan MRI PDFF mungkin memiliki batas berbeda mulai dari $\geq 5,0\%$ hingga $\geq 12\%$. *Magnetic resonance spectroscopy* (MRS) mengukur kandungan lemak dalam wilayah tertentu yang diinginkan, namun tidak semua platform MRI memiliki kemampuan untuk melakukan MRS. Sementara itu, *Magnetic Resonance Elastography* (MRE) secara akurat mengevaluasi fibrosis hati, tetapi teknologi ini tidak tersedia pada semua platform MRI seperti MRI-PDFF.

Pencitraan Resonansi Magnetik Konvensional

MRI konvensional telah digunakan untuk mendeteksi lemak hati selama lebih dari 25 tahun. Seperti MRS, MRI juga memanfaatkan perbedaan frekuensi resonansi antara sinyal proton air dan lemak. Dengan memperoleh gambar pada waktu echo di mana sinyal air dan lemak kira-kira berada pada *in phase* (W+F) dan *opposed-phase* (W-F), deteksi lemak hati volumetrik dapat dilakukan berdasarkan kehilangan sinyal relatif pada *opposed-phase* (juga dikenal sebagai gambar “*out of phase*”). Pencitraan konvensional dalam *in-opposite phase* (IOP) atau metode penekanan lemak (*T1-weighted or T2-weighted fast spin-echo*) memungkinkan evaluasi subyektif steatosis hati berdasarkan perbedaan sinyal yang dapat diamati. IOP mengeksplorasi efek interferensi fase yang bergantung pada waktu echo (TE) antara sinyal echo gradien air dan lemak. Karena proton dalam molekul air dan lemak berpresisi pada frekuensi yang berbeda, mereka mengalami gangguan fase pada interval yang dapat diprediksi. Jadi sinyal air dan lemak bertambah pada waktu IP dan hilang pada waktu di OP.

Evaluasi subyektif lemak hati dengan IOP dimungkinkan dalam rentang dinamis terbatas fraksi sinyal lemak 0-50%. Batasan ini umumnya dianggap dapat diterima karena fraksi lemak $>50\%$ di hati jarang terjadi, meskipun dapat terjadi. IOP memungkinkan estimasi kualitatif steatosis hati, namun tidak cocok untuk kuantifikasi lemak hati karena adanya faktor perancu mengurangi keakuratannya. Selain itu, kondisi lain harus dipertimbangkan seperti adanya steatosis hati dan kelebihan zat besi. Hilangnya intensitas sinyal pada gambar dalam fase yang disebabkan oleh pengendapan zat besi merupakan potensi jebakan dalam penentuan steatosis hati secara akurat menggunakan IOP.

Gambar 7 menunjukkan beberapa contoh pasien dengan steatosis hati yang terdeteksi dengan pencitraan IOP. Berbagai macam pola termasuk steatosis difus, lobar, geografis, perivaskular dan bahkan steatosis difus dengan hemat seperti massa, antara lain telah dijelaskan. Pencitraan IOP diterima secara luas sebagai metode pencitraan non-invasif standar emas untuk deteksi kualitatif dan karakterisasi lemak di dalam hati.



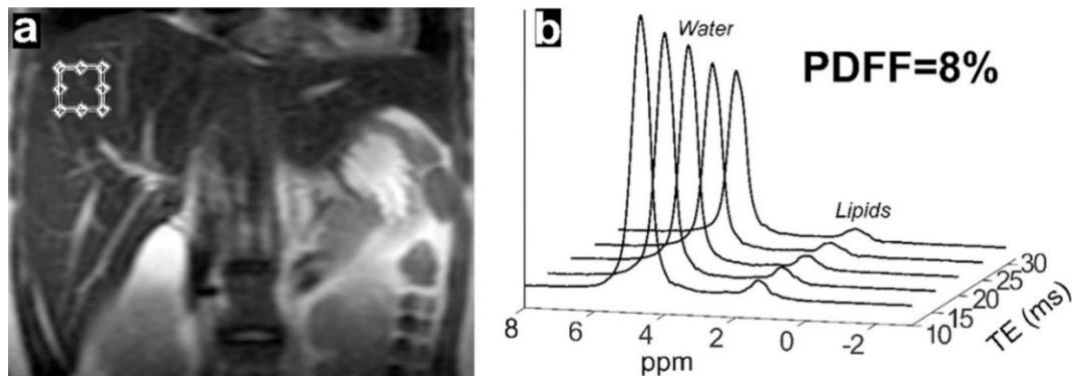
Gambar 4. Pencitraan IOP

Gambar 4 Pencitraan IOP konvensional adalah metode kualitatif yang sudah mapan untuk mendeteksi dan mengkarakterisasi lemak di dalam hati. Contoh pencitraan IOP pada pasien dengan steatosis menunjukkan berbagai pola, termasuk difus (baris atas), difus dengan massa (baris kedua), steatosis geografis (baris ketiga) dan lobar (baris bawah). Pola lain termasuk massa fokus seperti steatosis dan distribusi perivaskular juga telah dijelaskan.

Magnetic Resonance Spectroscopy

MRS adalah teknik berbasis MR yang dapat secara langsung mengukur komposisi kimia lemak hati dan mengukur steatosis hati secara non-invasif. MRS telah lama ditetapkan dan diterima secara luas sebagai standar referensi non-invasif untuk penghitungan lemak hati. MRS menunjukkan sensitivitas rata-rata 73-89% dan spesifisitas rata-rata 92-96% pada nilai batas yang berbeda (0-33%). Metode yang paling umum digunakan adalah *point-resolved spectroscopy* (PRESS) dan *stimulated echo acquisition mode* (STEAM). PRESS memiliki rasio *signal to noise* (SNR) yang lebih tinggi dibandingkan STEAM, namun STEAM tidak terlalu terpengaruh oleh J-coupling dan umumnya lebih disukai. Meskipun sudah lama diterima sebagai standar referensi non-invasif untuk kuantifikasi lemak hati. PDFF berbasis MRS dapat menjadi tantangan karena beberapa alasan. MRS dibatasi oleh cakupan spasial, biasanya satu voxel (Gambar 8). Pengukuran hanya sebagian kecil dari hati dapat menyebabkan potensi bias pada hati dengan kumpulan lemak yang heterogen, dan berdampak negatif pada kemampuan pengulangan tes. Sumber variabilitas ini sangat penting

untuk studi longitudinal, karena penempatan voxel di lokasi yang sama dalam ujian yang berbeda mungkin sulit, bahkan tidak mungkin untuk dilakukan dalam banyak keadaan. Selain itu, MRS dibatasi oleh kompleksitasnya, ketergantungan pada operator dan perangkat. Kurangnya keahlian yang luas untuk mengoperasikan akuisisi dan evaluasi MRS membatasi penerapan dalam uji klinis rutin dan uji klinis pengembangan obat.



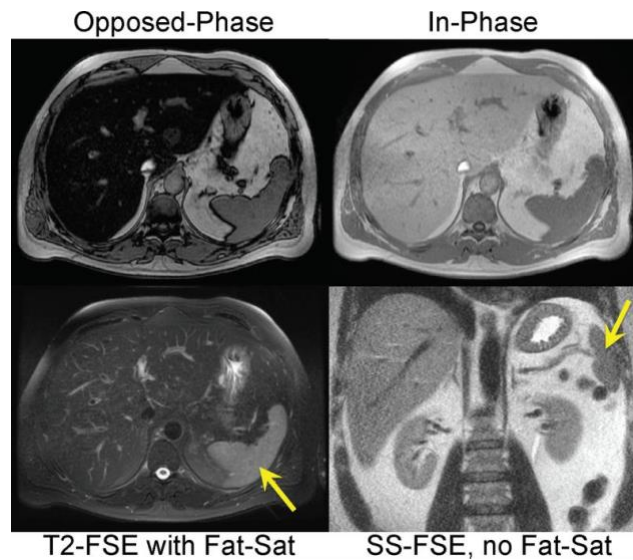
Gambar 5. MRS

Gambar 5 MRS dapat memberikan perkiraan fraksi lemak kepadatan proton (PDFF) yang dikoreksi perancu, biasanya dalam satu voxel [63]. Gambar MR pramuka pembobotan T2 aksial (a) menunjukkan penempatan voxel MRS (kotak putih) yang benar, ditempatkan di lobus kanan hati untuk menghindari pembuluh darah besar, lesi, saluran empedu, dan tepi hati. Gambar b menunjukkan contoh spektrum MR (STEAM) pada pasien dengan steatosis ringan, yang diperoleh pada beberapa kali echo, menunjukkan adanya puncak air dan lemak. Pasca-pemrosesan dapat digunakan untuk mengoreksi efek peluruhan sinyal T2 dan karakteristik spektral multi-puncak lemak.

Pencitraan *Conventional Fat-Suppressed* untuk Deteksi Lemak

Pendekatan lain yang menarik untuk mendeteksi lemak hati adalah dengan membandingkan gambar yang diperoleh dengan dan tanpa penekanan lemak. Denyut penekan lemak memiliki efek menekan sinyal lemak yang menurunkan sinyal hati secara keseluruhan pada hati yang mengandung lemak. Hal ini berlaku untuk metode echo gradien *T1 weighted* dan *echoes of rapid rotation T2 weighted* (FSE). Qayyum et al telah menunjukkan korelasi yang lebih baik antara kehilangan sinyal pada pencitraan FSE *T2 weighted* yang ditekan lemak dengan tingkat steatosis biopsi, dibandingkan dengan pencitraan IOP. Gambar 9 menunjukkan contoh pasien dengan steatosis parah yang terlihat pada pencitraan IOP. Sinyal dari hati pada FSE *T2 weighted* yang ditekan lemaknya berwarna gelap dibandingkan dengan limpa, berbeda dengan gambar SSFSE *T2 weighted* (tanpa penekanan lemak) di mana hati tampak relatif cerah karena adanya lemak. Gambar 10 menunjukkan contoh kedua, pada pasien dengan letak lemak geografis yang terlihat pada pencitraan IOP. Sinyal di *economical area* relatif lebih terang pada gambar T2 dibandingkan dengan hati di sekitarnya. Hal ini terjadi karena denyut penekan lemak menekan sinyal lemak di

sekitar hati, sehingga daerah yang terkena lemak relatif tidak terpengaruh.



Gambar 6. Pencitraan *T2 weighted*

Gambar 6 Pencitraan *T2 weighted* dengan (kiri bawah), dan tanpa (kanan bawah), saturasi lemak dapat digunakan untuk mendeteksi steatosis. Bila tidak ada saturasi lemak yang digunakan, hati relatif cerah dibandingkan dengan limpa (panah). Ketika steatosis terjadi, intensitas sinyal dari hati menurun karena denyut saturasi lemak menekan sinyal dari lemak di dalam hati. Perhatikan intensitas sinyal relatif lemak relatif terhadap limpa pada gambar jenuh lemak. Pencitraan IOP (baris atas) menunjukkan penurunan sinyal yang nyata pada pencitraan fase berlawanan yang menunjukkan adanya steatosis.

KESIMPULAN

NAFLD secara luas dianggap sebagai manifestasi dari sindrom metabolik pada hati dan merupakan kondisi umum yang terjadi pada pasien dengan obesitas. Akumulasi trigliserida intraseluler (steatosis hati) adalah ciri khas NAFLD yang dapat berkembang menjadi NASH dan sirosis, meningkatkan risiko karsinoma hepatoseluler. Pada individu obesitas, adiposit putih yang mengalami hipertrofi dan resisten terhadap insulin mengalami peningkatan lipolisis dan gangguan dalam penyimpanan asam lemak, menjelaskan hubungan antara obesitas dan MAFLD. Ciri khas NAFLD ditandai dengan peradangan hati, kerusakan hepatosit, dan fibrosis, menyoroti sifat penyakit yang berpotensi progresif. Tahap fibrosis hati merupakan prediktor yang kuat untuk kematian secara keseluruhan dan kematian terkait hati, serta menjadi prediktor terkuat dari hasil klinis jangka panjang.

Berbagai teknik MRI telah dikembangkan untuk mengevaluasi kandungan lemak di hati, termasuk pencitraan konvensional *in-phase* (IP) dan *opposite phase* (OP), pencitraan dengan penekanan lemak, dan *chemical shift imaging* (CSI). MRI menggunakan sifat magnetik proton di bawah medan magnet untuk menghasilkan sinyal pembentukan gambar. Sinyal ini mencakup informasi dari semua jenis

komposisi kimia, termasuk lemak dan air. MRI menggunakan perbedaan frekuensi precessional antara air dan lemak untuk mengevaluasi kandungan lemak di hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Aghakhani, L., Haghghat, N., Amini, M., Hosseini, S. V., & Masoumi, S. J. (2022). The risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery in Iran. *Gastroenterol Res Pract*, 2022.
- Caussy, C., Reeder, S. B., Sirlin, C. B., & Loomba, R. (2018). Non-invasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology*, 68(2), 763–772.
- Chan, W. K. (2023). Comparison between obese and non-obese nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*, 29, S58–67.
- Chen, J., Duan, S., Ma, J., Wang, R., Chen, J., Liu, X., et al. (2020). MRI-determined liver fat correlates with risk of metabolic syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 32(6), 754–761.
- Divella, R., Mazzocca, A., Daniele, A., Sabbà, C., & Paradiso, A. (2019). Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int J Biol Sci*, 15(3), 610–616.
- El-Eshmawy, M. M. (2023). Impact of obesity on liver function tests: is nonalcoholic fatty liver disease the only player? A review article. *Porto Biomed J*, 8(5).
- Erden, A., Öz, D. K., Peker, E., Kul, M., Ateş, F. S. Ö., Erden, İ., et al. (2021). MRI quantification techniques in fatty liver: The diagnostic performance of hepatic T1, T2, and stiffness measurements in relation to the proton density fat fraction. *Diagnostic Interv Radiol*, 27(1), 7–14.
- Hashem, A., Khalouf, A., & Acosta, A. (2021). Management of obesity and nonalcoholic fatty liver disease: A literature review. *Semin Liver Dis*, 41(4), 435–447.
- Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*, 50(April), 101238.
- Ipsen, D. H., Lykkesfeldt, J., & Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*, 75(18), 3313–3327.
- Karjoo, S., Auriemma, A., Fraker, T., & Bays, H. E. (2022). Nonalcoholic fatty liver disease and obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars*, 3(July), 100027.
- Meyer-Gerspach, A. C., Peterli, R., Moor, M., Madörin, P., Schötzau, A., Nabers, D., et al. (2019). Quantification of liver, subcutaneous, and visceral adipose tissues by MRI before and after bariatric surgery. *Obes Surg*, 29(9), 2795–2805.
- Mooli, R. G. R., & Ramakrishnan, S. K. (2022). Liver steatosis is a driving factor of inflammation. *Cmgh*, 13(4), 1267–1270.
- Nogami, A., Yoneda, M., Iwaki, M., Kobayashi, T., Kessoku, T., Honda, Y., et al. (2022). Diagnostic comparison of vibration-controlled transient elastography and MRI techniques in overweight and obese patients with NAFLD. *Sci Rep*, 12(1), 1–10.

- Pasanta, D., Htun, K. T., Pan, J., Tungjai, M., Kaewjaeng, S., Kim, H., et al. (2021). Magnetic resonance spectroscopy of hepatic fat from fundamental to clinical applications. *Diagnostics*, 11(5), 1–19.
- Patel, A. H., Peddu, D., Amin, S., Elsaid, M. I., Minacapelli, C. D., Chandler, T. M., et al. (2023). Nonalcoholic fatty liver disease in lean/nonobese and obese individuals: A comprehensive review on prevalence, pathogenesis, clinical outcomes, and treatment. *J Clin Transl Hepatol*, 11(2), 502–515.
- Pei, K., Gui, T., Kan, D., Feng, H., Jin, Y., Yang, Y., et al. (2020). An overview of lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Res Int*, 2020.
- Pooler, B. D., Wiens, C. N., McMillan, A., Artz, N. S., Schlein, A., Covarrubias, Y., et al. (2019). Monitoring fatty liver disease with MRI following bariatric surgery: A prospective, dual-center study. *Radiology*, 290(3), 682–690.
- Raphael, H., Klang, E., Konen, E., Inbar, Y., Leibowitz, A., Frenkel-Nir, Y., et al. (2024). Obesity is associated with fatty liver and fat changes in the kidneys in humans as assessed by MRI. *Nutrients*, 16(9), 1–12.
- Reeder, S. B., & Sirlin, C. B. (2010). Quantification of liver fat with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 18(3), 337–357.
- Sarwar, R., Pierce, N., & Koppe, S. (2018). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Current perspectives. *Diabetes, Metab Syndr Obes*, 11, 533–542.
- Schaapman, J. J., Tushuizen, M. E., Coenraad, M. J., & Lamb, H. J. (2021). Multiparametric MRI in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Magn Reson Imaging*, 53(6), 1623–1631.
- Shastri, M., Rathod, V. M., Raval, D. M., Khan, S., Mallik, S., & Solanki, D. L. (2023). Liver involvement in individuals with obesity: A cross-sectional study from Western India. *J Assoc Physicians India*, 71(2), 11–12.
- Starekova, J., & Reeder, S. B. (2020). Liver fat quantification: Where do we stand? *Abdom Radiol*, 45(11), 3386–3399.
- Starekova, J., Hernando, D., Pickhardt, P. J., & Reeder, S. B. (2021). Quantification of liver fat content with CT and MRI: State of the art. *Radiology*, 301(2), 250–262.
- Tan, H. C., Shumbayawonda, E., Beyer, C., Cheng, L. T. E., Low, A., Lim, C. H., et al. (2023). Multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography to evaluate the early effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Biomed Imaging*, 2023.
- Welch, M., Secunda, C., Ghimire, N., Martinez, I., Mathus, A., Patel, U., et al. (2022). Characterization and roles of membrane lipids in fatty liver disease. *Membranes (Basel)*, 12(4), 1–15.
- Wibulpolprasert, P., Subpinyo, B., Chirnakorn, S., Shantavasinkul, P. C., Putadechakum, S., Phongkitkarun, S., et al. (2024). Correlation between magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF) and liver biopsy to assess hepatic steatosis in obesity. *Sci Rep*, 14(1), 1–10.
- Zerunian, M., Pucciarelli, F., Masci, B., Siciliano, F., Polici, M., Bracci, B., et al. (2022). Updates on quantitative MRI of diffuse liver disease: A narrative review. *Genet Res (Camb)*, 2022.
- Zhang, Y., Fowler, K., Hamilton, G., Cui, J., Sy, E., Balanay, M., et al. (2018). The role of

Al-Hayat: Natural Sciences, Health & Environment Journal

Volume 2 Nomor 2 (2024) 177 – 192 E-ISSN 3031-4585

DOI: 10.47467/alhayat.v2i2.3959

imaging in obesity special feature: review article Liver fat imaging — a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging. *Br J Radiol*, 91(March).