

SKRIPSI

**GAMBARAN SKOR FIBROSIS-4 (FIB-4) PADA
PASIEN SIROSIS HEPATIS KARENA HEPATITIS B
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
TAHUN 2023**



**REUBEN FABIAN
04011282126089**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

GAMBARAN SKOR FIBROSIS-4 (FIB-4) PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS KARENA HEPATITIS B DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2023

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



**REUBEN FABIAN
04011282126089**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

**GAMBARAN SKOR FIBROSIS-4 (FIB-4) PADA PASIEN SIROSIS
HEPATIS KARENA HEPATITIS B DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG TAHUN 2023**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

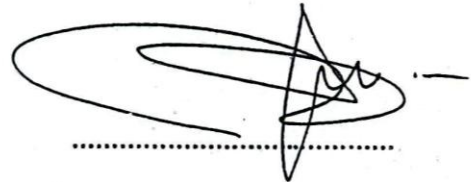
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh :
REUBEN FABIAN
04011282126089

Palembang, 3 Desember 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Anjab Akmal Sya'roni, Sp.PD-KGEH, FINASIM
NIDK. 8930240022



Pembimbing II

Masavu Farah Diba, S.Si., M.Biomed
NIP. 149406172019032020



Penguji I

dr. Vidi Orba Busro, Sp.PD-KGEH, FINASIM
NIP. 197101132000031001

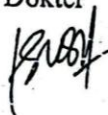


Penguji II

dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed
NIP. 199312262022032012

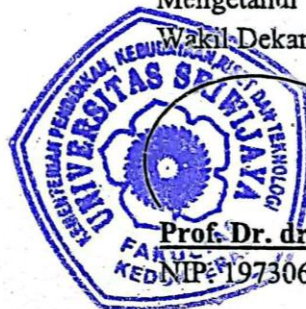


Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui
Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Gambaran Skor Fibrosis-4 (FIB-4) pada Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 November 2024

Palembang, 3 November 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Anjab Akmal Sya'roni, Sp.PD-KGEH, FINASIM
NIDK. 8930240022



Pembimbing II

Masayu Farah Diba, S.Si., M.Biomed
NIP. 149406172019032020



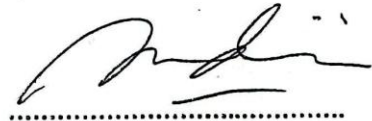
Penguji I

dr. Vidi Orba Busro, Sp.PD-KGEH, FINASIM
NIP. 197101132000031001

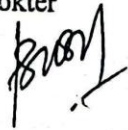


Penguji II

dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed
NIP. 199312262022032012



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui
Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Reuben Fabian

NIM : 04011282126089

Judul : Gambaran Skor Fibrosis-4 (FIB-4) pada Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini, saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 3 Desember 2024



Reuben Fabian

04011282126089

ABSTRAK

GAMBARAN SKOR FIBROSIS-4 (FIB-4) PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS KARENA HEPATITIS B DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2023

Latar Belakang: Sirosis hepatitis merupakan suatu kondisi patologis tahap akhir dari kerusakan hati. Diagnosis perkembangan fibrosis sedini mungkin perlu dilakukan guna mencegah progresivitas penyakit menjadi sirosis hepatitis serta untuk menunjang prognosis pasien. Dalam penegakan diagnosis sirosis hepatitis, skor FIB-4 merupakan salah satu biomarker non-invasif yang mudah untuk dilakukan lewat pemeriksaannya yang sederhana. Penelitian terdahulu yang secara spesifik melakukan pengujian skor FIB-4 pasien sirosis hepatitis karena hepatitis B juga masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran skor FIB-4 pada pasien sirosis hepatitis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2023.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional menggunakan metode *total sampling* dengan perhitungan rumus sampel minimal. Data penelitian bersifat sekunder yang diambil dari rekam medis pasien sirosis hepatitis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2023 dengan pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil: Total 95 sampel dengan pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian, pasien dengan skor fibrosis-4 (FIB-4) kelompok risiko tinggi yang mengarah ke fibrosis lanjut ($>3,25$) adalah sebesar 56,8%. Frekuensi terbanyak merujuk dari masing-masing parameter perhitungan skor fibrosis-4 (FIB-4), yaitu kelompok usia 35-65 tahun (92,6%), kadar AST >35 U/L (65,3%), kadar ALT 7-56 U/L (84,2%), serta kadar trombosit $<150.000/\text{mm}^3$ dan $>400.000/\text{mm}^3$ (66,3%).

Kesimpulan: Pasien sirosis hepatitis karena hepatitis B yang memiliki skor FIB-4 dengan interpretasi kelompok risiko tinggi sebagai frekuensi terbanyak (56,8%).

Kata Kunci: skor fibrosis-4, sirosis hepatitis, hepatitis B

ABSTRACT

DESCRIPTION OF FIBROSIS-4 (FIB-4) SCORE IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS DUE TO HEPATITIS AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG IN 2023

Background: Hepatic cirrhosis is a late-stage pathologic condition of liver damage. Diagnosis of fibrosis progression as early as possible is necessary to prevent disease progression to hepatic cirrhosis and to support patient prognosis. In the diagnosis of hepatic cirrhosis, the FIB-4 score is one of the non-invasive biomarkers that is easy to perform through its simple examination. Previous studies that specifically tested the FIB-4 score of patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis B are still very limited. This study aims to determine the description of the FIB-4 score in patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis B at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang in 2023.

Methods: This study is an observational descriptive study using the total sampling method with the calculation of the minimum sample formula. Secondary research data were taken from the medical records of patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis B at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang in 2023 by fulfilling the inclusion and exclusion criteria.

Results: A total of 95 samples with fulfillment of the inclusion and exclusion criteria of the study, patients with fibrosis-4 (FIB-4) scores in the high risk group leading to advanced fibrosis (>3.25) were 56.8%. The highest frequency refers to each parameter of fibrosis-4 (FIB-4) score calculation, namely the age group 35-65 years (92.6%), AST levels >35 U/L (65.3%), ALT levels 7-56 U/L (84.2%), and platelet levels $<150,000/\text{mm}^3$ and $>400,000/\text{mm}^3$ (66.3%).

Conclusion: Patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis B who had a FIB-4 score with a high risk group interpretation were the most frequent (56.8%).

Keywords: fibrosis-4 score, cirrhosis hepatis, hepatitis B

RINGKASAN

GAMBARAN SKOR FIBROSIS-4 (FIB-4) PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS KARENA HEPATITIS B DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2023

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 12 November 2024

Reuben Fabian: Dibimbing oleh dr. Anjab Akmal Sya'roni, Sp.PD-KGEH, FINASIM dan Ibu Masayu Farah Diba, S.Si., M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

xix + 58 halaman, 11 tabel, 1 gambar, 7 lampiran

Sirosis hepatis merupakan suatu kondisi patologis tahap akhir dari kerusakan hati. Diagnosis perkembangan fibrosis sedini mungkin perlu dilakukan guna mencegah progresivitas penyakit menjadi sirosis hepatis serta untuk menunjang prognosis pasien. Dalam penegakan diagnosis sirosis hepatis, skor FIB-4 merupakan salah satu biomarker non-invasif yang mudah untuk dilakukan lewat pemeriksaannya yang sederhana. Penelitian terdahulu yang secara spesifik melakukan pengujian skor FIB-4 pasien sirosis hepatis karena hepatitis B juga masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran skor FIB-4 pada pasien sirosis hepatis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2023. Jenis penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional menggunakan metode *total sampling* dengan perhitungan rumus sampel minimal. Data penelitian bersifat sekunder yang diambil dari rekam medis pasien sirosis hepatis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2023 dengan pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi. Total 95 sampel dengan pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian, pasien dengan skor fibrosis-4 (FIB-4) kelompok risiko tinggi yang mengarah ke fibrosis lanjut ($>3,25$) adalah sebesar 56,8%. Frekuensi terbanyak merujuk dari masing-masing parameter perhitungan skor fibrosis-4 (FIB-4), yaitu kelompok usia 35-65 tahun (92,6%), kadar AST >35 U/L (65,3%), kadar ALT 7-56 U/L (84,2%), serta kadar trombosit $<150.000/mm^3$ dan $>400.000/mm^3$ (66,3%). Penelitian menyimpulkan pasien sirosis hepatis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2023 yang memiliki skor FIB-4 dengan interpretasi kelompok risiko tinggi sebagai frekuensi terbanyak (56,8%).

Kata Kunci: skor fibrosis-4, sirosis hepatis, hepatitis B

SUMMARY

DESCRIPTION OF FIBROSIS-4 (FIB-4) SCORE IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS DUE TO HEPATITIS AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG IN 2023

Scientific paper in the form of a thesis, November 12, 2024

Reuben Fabian: Mentored by Dr. Anjab Akmal Sya'roni, Sp.PD-KGEH, FINASIM and Mrs. Masayu Farah Diba, S.Si., M.Biomed

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xix + 58 pages, 11 tables, 1 picture, 7 attachments

Hepatic cirrhosis is a pathological condition of the final stage of liver damage. Diagnosis of fibrosis development as early as possible needs to be done to prevent disease progression to hepatic cirrhosis and to support the patient's prognosis. In the diagnosis of hepatic cirrhosis, the FIB-4 score is one of the non-invasive biomarkers that is easy to perform through its simple examination. Previous studies that specifically tested the FIB-4 score of patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis B are still very limited. This study aims to determine the description of the FIB-4 score in patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis B at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang in 2023. This type of research is descriptive observational research using the total sampling method with the calculation of the minimum sample formula. Secondary research data were taken from medical records of patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis B at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang in 2023 with the fulfillment of inclusion and exclusion criteria. A total of 95 samples with fulfillment of the inclusion and exclusion criteria of the study, patients with fibrosis-4 (FIB-4) scores in the high risk group leading to advanced fibrosis (>3.25) were 56.8%. The highest frequency refers to each parameter of fibrosis-4 (FIB-4) score calculation, namely the age group 35-65 years (92.6%), AST levels >35 U/L (65.3%), ALT levels 7-56 U/L (84.2%), and platelet levels $<150,000/\text{mm}^3$ and $>400,000/\text{mm}^3$ (66.3%). The study concluded that patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis B at Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital in 2023 who had a FIB-4 score with a high risk group interpretation as the highest frequency (56.8%).

Keywords: fibrosis-4 score, cirrhosis hepatis, hepatitis B

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya, skripsi yang berjudul “Gambaran Skor Fibrosis-4 (FIB-4) pada Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023” dapat selesai dengan baik dan lancar sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran (S.Ked) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terwujudnya skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Anjab Akmal Sya’roni, Sp.PD-KGEH, FINASIM dan Ibu Masayu Farah Diba, S.Si., M.Biomed selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu dan perhatiannya untuk membimbing penulis dengan baik dan sabar dalam proses pengerjaan skripsi ini.
2. dr. Vidi Orba Busro, Sp.PD-KGEH, FINASIM dan dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed selaku dosen penguji yang telah bersedia menjadi penguji serta turut memberikan masukan dan saran sehingga penulis dapat menyusun skripsi ini dengan sebaik-baiknya.
3. Kedua orang tua penulis yang selalu mendoakan, mendukung, dan memberikan semangat serta nasihat dalam proses penyusunan skripsi ini.
4. Seluruh teman dan sahabat penulis yang senantiasa menemani dan membantu selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran serta semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak.

Palembang, 12 November 2024



Reuben Fabian

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Reuben Fabian

NIM : 04011282126089

Judul : Gambaran Skor Fibrosis-4 (FIB-4) pada Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk mendapatkan Pembimbing sebagai penulis koresponding (corresponding author).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari siapapun.

Palembang, 12 November 2024



Reuben Fabian

DAFTAR ISI

| | |
|-------------------------------------------------------|-------------|
| HALAMAN PENGESAHAN | ii |
| HALAMAN PERSETUJUAN | iii |
| HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS | iv |
| ABSTRAK | v |
| ABSTRACT | vi |
| RINGKASAN | vii |
| SUMMARY | viii |
| KATA PENGANTAR | ix |
| HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI | x |
| DAFTAR ISI | xi |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvi |
| DAFTAR SINGKATAN | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.3.1. Tujuan Umum | 3 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus | 3 |
| 1.4. Manfaat Penelitian..... | 4 |
| 1.4.1. Manfaat Teoritis..... | 4 |
| 1.4.2. Manfaat Praktis | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1. Sirosis Hepatis | 5 |
| 2.1.1. Definisi..... | 5 |
| 2.1.2. Epidemiologi..... | 5 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.3. Patofisiologi..... | 6 |
| 2.1.4. Klasifikasi | 7 |
| 2.1.5. Faktor Risiko..... | 9 |
| 2.1.6. Manifestasi Klinis | 9 |
| 2.1.7. Diagnosis | 10 |
| 2.1.8. Tatalaksana | 14 |
| 2.1.9. Komplikasi..... | 17 |
| 2.1.10. Prognosis..... | 18 |
| 2.2. Skor FIB-4..... | 19 |
| 2.2.1. Usia | 20 |
| 2.2.2. Aspartate Aminotransferase (AST) dan Alanine Aminotransferase (ALT)..... | 20 |
| 2.2.3. Trombosit..... | 21 |
| 2.3. Kerangka Teori..... | 23 |
| BAB III..... | 24 |
| 3.1. Jenis Penelitian | 24 |
| 3.2. Waktu dan Tempat Penelitian | 24 |
| 3.3. Populasi dan Sampel | 24 |
| 3.3.1. Populasi..... | 24 |
| 3.3.2. Sampel | 24 |
| 3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi | 25 |
| 3.4. Variabel Penelitian | 25 |
| 3.5. Definisi Operasional..... | 27 |
| 3.6. Cara Kerja/ Cara Pengumpulan Data | 30 |
| 3.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data | 30 |
| 3.8. Alur Kerja..... | 31 |
| 3.9. Jadwal Kegiatan | 32 |
| 3.10. Anggaran | 33 |
| BAB IV | 34 |
| 4.1. Rangkuman Karakteristik Penelitian..... | 34 |
| 4.1.1. Hasil Penelitian | 34 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.2. Distribusi Frekuensi Parameter Perhitungan untuk Penilaian Skor FIB-4 Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 34 |
| 4.1.3. Distribusi Frekuensi Kadar FIB-4 Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 37 |
| 4.2. Pembahasan Penelitian | 38 |
| 4.2.1. Gambaran Usia Sebagai Parameter Perhitungan Skor FIB-4 Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 38 |
| 4.2.2. Gambaran Kadar Aspartate Aminotransferase (AST) dan Alanine Aminotransferase (ALT) Sebagai Parameter Perhitungan Skor FIB-4 Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 39 |
| 4.2.3. Gambaran Kadar Trombosit Sebagai Parameter Perhitungan Skor FIB-4 Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 40 |
| 4.2.4. Gambaran Skor Fibrosis-4 (FIB-4) Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 41 |
| 4.3. Keterbatasan Penelitian | 42 |
| BAB V..... | 43 |
| 5.1. Simpulan..... | 43 |
| 5.2. Saran..... | 43 |
| DAFTAR PUSTAKA | 44 |
| LAMPIRAN..... | 51 |

DAFTAR TABEL

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 2.1. Algoritma Penegakan Diagnosis Penyakit Hati Kronis | 11 |
| Tabel 2.2. Sistem Penilaian Metavir untuk Tingkatan Fibrosis | 13 |
| Tabel 2.3. Rentang Derajat Fibrosis dan Interpretasi Skor FIB-4 | 20 |
| Tabel 3.1. Definisi Operasional | 27 |
| Tabel 3.4. Rencana Kegiatan Operasional | 32 |
| Tabel 3.5. Rencana Anggaran | 33 |
| Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Usia Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 35 |
| Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Kadar AST Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 35 |
| Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Kadar ALT Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023 | 36 |
| Tabel 4.4. Distribusi Frekuensi Kadar Trombosit Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023..... | 37 |
| Tabel 4.5. Distribusi Frekuensi Skor Fibrosis-4 Pasien Sirosis Hepatis karena Hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2023..... | 38 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---------------------------------|----|
| Gambar 2.1. Kerangka Teori..... | 23 |
|---------------------------------|----|

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1. Sertifikat Etik Penelitian FK Unsri..... | 51 |
| Lampiran 2. Surat Pengantar Izin Penelitian FK Unsri..... | 52 |
| Lampiran 3. Surat Izin Penelitian RSMH | 53 |
| Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian | 54 |
| Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Plagiarisme | 55 |
| Lampiran 6. Lembar Konsultasi Proposal Skripsi | 56 |
| Lampiran 7. Lembar Konsultasi Skripsi | 57 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------|
| ACE | : <i>Angiotensin-Converting Enzyme</i> |
| AD | : <i>Acute Decompensated</i> |
| ADH | : <i>Antidiuretic Hormone</i> |
| ALT/SGPT | : <i>Aspartate Aminotransferase</i> |
| AMA | : <i>Anti-Mitochondrial Antibodies</i> |
| ANA | : <i>Antinuclear Antibodies</i> |
| AP | : <i>Alkaline Phosphatase</i> |
| APRI | : <i>AST to Platelet Ratio Index</i> |
| ASH | : <i>Alcoholic Steatohepatitis</i> |
| AST/SGOT | : <i>Alanine Aminotransferase</i> |
| AUC | : <i>Area Under the Curve</i> |
| BMI | : <i>Body Mass Index</i> |
| CLD | : <i>Chronic Liver Disease</i> |
| CTP | : <i>Child-Turcotte-Pugh</i> |
| DM | : <i>Diabetes Mellitus</i> |
| ECM | : <i>Extracellular Matrix</i> |
| ERC | : <i>Endoscopic Retrograde Cholangiography</i> |
| FHVP | : <i>Free Hepatic Venous Pressure</i> |
| FIB-4 | : <i>Fibrosis-4</i> |
| GBD | : <i>The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study</i> |

| | |
|-------|------------------------------------------------------|
| GGT | : <i>Gamma-Glutamyl Transferase</i> |
| HBsAg | : <i>Hepatitis B Surface Antigen</i> |
| HBV | : <i>Hepatitis B Virus</i> |
| HCC | : <i>Hepatocellular Carcinoma</i> |
| HCV | : <i>Hepatitis C Virus</i> |
| HFE | : <i>Hereditary Hemochromatosis</i> |
| HIV | : <i>Human Immunodeficiency Virus</i> |
| HPS | : <i>Hepatopulmonary Syndrome</i> |
| HRS | : <i>Hepatorenal Syndrome</i> |
| HSCs | : <i>Hematopoietic Stem Cell</i> |
| HVPG | : <i>Hepatic Venous Pressure Gradient</i> |
| IgA | : <i>Immunoglobulin A</i> |
| IgG | : <i>Immunoglobulin G</i> |
| IgM | : <i>Immunoglobulin M</i> |
| IU | : <i>International Units</i> |
| KCs | : <i>Kupffer Cell</i> |
| kPa | : <i>Kilopascal</i> |
| LKM | : <i>Liver/Kidney Microsome Antibodies</i> |
| MELD | : <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> |
| MRCP | : <i>Magnetic Resonance Cholangiopancreatography</i> |
| NAD | : <i>Non-Acute Decompensated</i> |
| NAFLD | : <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> |

| | |
|----------|--------------------------------------------------------------------|
| NASH | : <i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i> |
| PLT | : <i>Platelet</i> |
| PSC | : <i>Primary Sclerosing Cholangiitis</i> |
| p-ANCA | : <i>Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i> |
| RAAS | : <i>Renin–Angiotensin–Aldosterone System</i> |
| SDS-PAGE | : <i>Sodium Dodecyl Sulfate–Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i> |
| SECs | : <i>Sinusoidal Endothelial Cell</i> |
| SLA | : <i>Soluble Liver Antigen</i> |
| SMA | : <i>Smooth-Muscle Antibodies</i> |
| SNS | : <i>Sympathetic Nervous System</i> |
| TDT | : <i>Transfusion Dependent Thalassemia</i> |
| TIPS | : <i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i> |
| USG | : <i>Ultrasonography</i> |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |
| WHVP | : <i>Wedge Hepatic Venous Pressure</i> |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sirosis hepatis merupakan kondisi patologis tahap akhir dari kerusakan hati. Keberlanjutan cedera hati yang berkepanjangan menyebabkan proses peradangan kronis, deposisi matriks ekstraseluler (ECM) dalam jumlah abnormal, dan perkembangan jaringan fibrotik. Kondisi fibrosis hati yang progresif dapat dijadikan indikator awal mula kejadian sirosis hepatis.^{1,2} Sirosis hepatis dibagi menjadi sirosis kompensata dan sirosis dekompensata. Pembagian didasarkan pada tampak atau tidaknya gejala serta komplikasi yang timbul, antara lain asites, ensefalopati hepatic, dan perdarahan varises esofagus.^{3,4}

Kasus sirosis hepatis berdasarkan data tahun 2017 di seluruh dunia diperkirakan mencapai 160 juta orang dan GBD tahun 2019 mengungkapkan total kematian akibat sirosis di seluruh dunia adalah sekitar 1,43 juta jiwa. Angka kematian ini mengalami peningkatan sekitar 8,1% dibanding tahun 2017.^{5,6} Merujuk data Kemenkes RI yang dirilis tahun 2022, prevalensi hepatitis B di Indonesia sebagai salah satu faktor penyebab sirosis hepatis diperkirakan mencapai 17,5 juta penduduk dengan risiko 3,5-5,2 juta kasus berkembang menjadi sirosis dan atau kanker hati.⁷

Faktor risiko yang mendukung kejadian sirosis cukup beragam. Infeksi HBV dan HCV serta penyakit perlemakan hati dengan peradangan (NASH, ASH) memiliki risiko yang perlu dipertimbangkan dampaknya menjadi sirosis hepatis.⁸ Faktor risiko seperti usia, lokasi kelahiran, sindrom metabolik (diabetes, dislipidemia, hipertensi, obesitas dengan BMI >30), dan pola hidup (kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol) juga menjadi penting dan dipercaya memiliki keterkaitan.⁹

Penegakan diagnosis klinis sirosis didasari pada manifestasi akibat komplikasi yang tampak pada pasien, terutama hipertensi portal atau

asites.¹⁰ Selain itu, dapat digunakan kombinasi pemeriksaan laboratorium dengan metode pencitraan dan studi klinis.¹¹ Pemeriksaan laboratorium seperti skor APRI, fibrosis-4, dan NAFLD fibrosis dapat dijadikan pilihan tes biomarker dengan sifat yang non-invasif.¹²

Skor fibrosis-4 (FIB-4) merupakan pemeriksaan non-invasif untuk fibrosis hati yang menggunakan empat indikator yaitu usia, jumlah trombosit (PLT), *aspartate transaminase* (AST), dan *alanine transaminase* (ALT) sebagai parameter perhitungannya. FIB-4 mudah untuk dilakukan berkaitan dengan parameter yang umumnya tersedia di fasilitas layanan primer sehingga memungkinkan biaya yang relatif murah.^{13,14} Penelitian di Korea mengungkapkan, peningkatan kadar ALT dan AST menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi yaitu 10,70% dan 7,7% dibanding bilirubin total serum (5,29%) pada kondisi pasien dengan HBsAg positif.¹⁵ Kombinasi kadar ALT dan AST dengan bilirubin total dapat dijadikan pilihan pemeriksaan mengingat korelasi yang signifikan dalam mendeteksi gangguan hati.¹⁶ Skor FIB-4 >3,25 menunjukkan nilai prediksi positif sebesar 65% untuk fibrosis lanjut, sementara skor FIB-4 <1,45 menunjukkan nilai prediksi negatif sebesar 90% untuk fibrosis lanjut dengan sensitivitas 70%.^{12,17,18}

Total 13 studi yang dilakukan pada periode 2013 sampai 2019, skor FIB-4 (AUC 0,67 - 0,82) mengungguli APRI (AUC 0,52 - 0,73) di semua penelitian sebagai prognosis mortalitas yang baik secara konsisten dengan hubungannya pada keadaan hati.¹⁸ Penelitian tahun 2018 oleh Peleg mengungkapkan, skor FIB-4 unggul sensitivitas (0,70) dibanding NFS atau *NAFLD Fibrosis Score* (0,69) dan APRI atau *AST to Platelet Ratio Index* (0,55) serta memiliki spesifisitas yang moderat (0,72).¹⁹ FIB-4 menjadi satu-satunya indeks yang mempunyai korelasi signifikan dengan usia berdasarkan penelitian di Iran tahun 2021.²⁰

Diagnosis perkembangan fibrosis sedini mungkin perlu dilakukan guna mencegah progresivitas penyakit menjadi sirosis hepatitis serta untuk menunjang prognosis pasien.^{21,22} Skor FIB-4 merupakan modalitas

pemeriksaan sederhana dan murah dengan menggunakan parameter laboratorium rutin yang dapat digunakan klinisi untuk menilai perkembangan fibrosis hati. Sebagian besar penelitian terdahulu melakukan pengujian skor FIB-4 pada pasien HCV dan perlemakan hati, sedangkan penelitian secara langsung pada pasien sirosis hepatis karena hepatitis B masih sangat terbatas.²³ Oleh karena itu, peneliti ingin meneliti gambaran skor FIB-4 pada pasien sirosis hepatis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2023-2024. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait modalitas skor FIB-4 untuk kemajuan kualitas manajemen dalam menunjang diagnosis sirosis hepatis karena hepatitis B, meningkatkan kualitas hidup pasien, dan menjadi bahan referensi penelitian yang akan datang.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran skor fibrosis-4 (FIB-4) pada pasien sirosis hepatis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2023?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui gambaran skor fibrosis-4 (FIB-4) pada pasien sirosis hepatis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2023.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi distribusi frekuensi usia pasien sirosis hepatis karena hepatitis B.
2. Mengidentifikasi distribusi frekuensi kadar AST pasien sirosis hepatis karena hepatitis B.
3. Mengidentifikasi distribusi frekuensi kadar ALT pasien sirosis hepatis karena hepatitis B.

4. Mengidentifikasi distribusi frekuensi kadar trombosit pasien sirosis hepatis karena hepatitis B.
5. Mengidentifikasi distribusi frekuensi skor fibrosis-4 (FIB-4) pada pasien sirosis hepatis karena hepatitis B.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi sekaligus referensi pembelajaran untuk penelitian yang akan datang berkaitan dengan gambaran skor fibrosis-4 (FIB-4) pada pasien sirosis hepatis karena hepatitis B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2023.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat dipergunakan sebagai bahan pertimbangan dalam meningkatkan kualitas manajemen berkaitan dengan kebijakan dan pelayanan instansi yang menunjang penegakan diagnosis dan prognosis pasien sirosis hepatis.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi masyarakat dan meningkatkan pengetahuan mengenai penyakit sirosis hepatis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(23):7312.
2. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and portal hypertension in the pediatric population. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):735–52.
3. Albilllos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. *Dis Markers*. 2011;31(3):121–8.
4. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata MK, Setiyohadi B, Syam AF. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI*. Jakarta Pusat: Intrna Publishing. 2014;
5. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, Fang Q, Cai N, Suo C, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol*. 2019;70(4):674–83.
6. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KARSINOMA SEL HATI PADA DEWASA. HK.01.07/MENKES/1355/2022 Indonesia: https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduhan_1664864202_179501.pdf; 2022.
8. Rybicka M, Woziwodzka A, Sznarkowska A, Romanowski T, Stalke P, Dręczewski M, et al. Liver Cirrhosis in Chronic Hepatitis B Patients Is Associated with Genetic Variations in DNA Repair Pathway Genes. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 7;12(11).
9. El-Serag HB, Kanwal F, Feng Z, Marrero JA, Khaderi S, Singal AG, et al. Risk Factors for Cirrhosis in Contemporary Hepatology Practices-Findings

- From the Texas Hepatocellular Carcinoma Consortium Cohort. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):376–7.
10. Lee TH. Cirrhosis. *MSD Manual Professional Version*. 2024 Jan;
 11. Ahmed Z, Ahmed U, Walayat S, Ren J, Martin DK, Moole H, et al. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;301–7.
 12. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759–70.
 13. Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Transl Med*. 2017 Feb;5(3):40.
 14. Shiha G, Seif S, Eldesoky A, Elbasiony M, Soliman R, Metwally A, et al. A simple bedside blood test (Fibrofast; FIB-5) is superior to FIB-4 index for the differentiation between non-significant and significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepato Int*. 2017;11:286–91.
 15. Kim YC, Kim JS, Kim SH, Lee SM, Shim WB, Moon HK. Chemical liver function tests and epidemiologic studies of HBsAg positive blood donors. *Korean J Intern Med*. 1986 Jan;1(1):67–71.
 16. Aleya, Berawi KN. Korelasi Pemeriksaan Laboratorium SGOT/SGPT dengan Kadar Bilirubin pada Pasien Hepatitis C di Ruang Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada Bulan Januari - Desember 2014. [Lampung]: Lampung University; 2014.
 17. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
 18. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021 Feb;41(2):261–70.
 19. Peleg N, Sneh Arbib O, Issachar A, Cohen-Naftaly M, Braun M, Shlomai A. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in

- patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202393.
20. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterol*. 2021 Dec 3;21(1):453.
 21. Gülcicegi DE, Goeser T, Kasper P. Prognostic assessment of liver cirrhosis and its complications: current concepts and future perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1268102.
 22. Abraldes JG, Caraceni P, Ghabril M, Garcia-Tsao G. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Jul;21(8):2100–9.
 23. Padeniya P, Ediriweera DS, De Silva AP, Niriella MA, Premawardhena A. Using FIB-4 score as a screening tool in the assessment of significant liver fibrosis (F2) in patients with transfusion-dependent beta thalassaemia: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022 Sep 26;12(9):e061156.
 24. Bethea ED, Chopra S. Cirrhosis and Portal Hypertension. *Handbook of liver disease 4th ed Philadelphia: Elsevier*. 2018;158–71.
 25. Zhai M, Long J, Liu S, Liu C, Li L, Yang L, et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(1):279.
 26. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis—etiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388–98.
 27. Amalia M, Hidayati PH, Yanti AKE, Vitayani S, Gayatri SW. Karakteristik Pasien Sirosis Hepatis. *Umi Medical Journal*. 2023 Jun;8(1):53–61.
 28. Fitria LN. THE CHARACTERISTICS OF LIVER CIRRHOSIS PATIENTS ET CAUSA HEPATITIS B WHO WERE TREATED IN INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT OF RSUP. DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG. [Palembang]: Sriwijaya University; 2013.

29. Puspita E, Siregar A, Yuniarti H. Analysis Of BCAA Enteral Formula For Hepatic Cirrosis Patients. [Palembang]: Palembang Health Polytechnic Nutrition Department; 2022.
30. Sharma B, John S. Hepatic cirrhosis. 2018;
31. Awaludin H. Asuhan Keperawatan Pada Pasien R dengan Sirosis Hepatis di Ruang Teratai RSUD Banyumas. 2017.
32. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223–38.
33. Vora RS, Subramanian RM. Hypotension in Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019 Jun 2;13(6):149–53.
34. Darmawan H. Sirosis Hepatis. *Jurnal Ventilator: Jurnal Riset Ilmu Kesehatan dan Keperawatan*. 2023 Dec 4;1:245–61.
35. Geong GY, Kang SH, Lee CM. An updated review on the epidemiology, pathophysiology, etiology and diagnosis of liver cirrhosis. 2019;
36. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Feb;110(6):85–91.
37. Kumari B, Sharma S, Kumar R, Dipankar S, Naik BN, Banerjee A, et al. Efficacy of Lipid Ratios and Platelet Distribution Width for Assessment of Liver Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2022 Jan;14(1):e21110.
38. Cox BD, Trasolini R, Galts C, Yoshida EM, Marquez V. A188 comparing the performance of fibrosis-4 (FIB-4) and non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS) with fibroscan scores in non-alcoholic fatty liver disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;3(Supplement_1):59–60.
39. Stages of Cirrhosis. In: US Department of Veterans Affairs. 2019. p. 1–5.
40. Septina V, Zulkarnain AK. MEDICINE USAGE PATTERN IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS IN INTERNAL DISEASE WARD INPATIENT OF DR. SARDJITO HOSPITAL. [Yogyakarta]: Gadjah Mada University; 2012.

41. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: the model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887–95.
42. Premkumar M, Anand AC. Overview of complications in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1150–74.
43. Bansal K, Gore M, Mittal S. Hepatopulmonary syndrome. 2020;
44. Ranasinghe IR, Sharma B, Bashir K. Hepatorenal Syndrome. 2017;
45. Mallik M, Singhai A, Khadanga S, Ingle V. The Significant Morbidity and Mortality Indicators in Patients of Cirrhosis. *Cureus*. 2022 Jan;14(1):e21226.
46. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91–6.
47. Tonon M, D’Ambrosio R, Calvino V, Tosetti G, Barone A, Incicco S, et al. A new clinical and prognostic characterization of the patterns of decompensation of cirrhosis. *J Hepatol*. 2024;80(4):603–9.
48. Sugiyama A, Kurisu A, E B, Ouoba S, Ko K, Rakhimov A, et al. Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. *BMC Gastroenterol*. 2022 May 13;22(1):241.
49. Viganò M, Pugliese N, Cerini F, Turati F, Cimino V, Ridolfo S, et al. Accuracy of FIB-4 to Detect Elevated Liver Stiffness Measurements in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Referral Centers. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 18;23(20).
50. Lala V, Zubair M, Minter D. Liver function tests. *StatPearls*. 2023;
51. Chinnappan R, Mir TA, Alsalameh S, Makhzoum T, Alzhrani A, Al-Kattan K, et al. Low-Cost Point-of-Care Monitoring of ALT and AST Is Promising for Faster Decision Making and Diagnosis of Acute Liver Injury. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Sep 16;13(18).
52. Moriles KE, Azer SA. Alanine amino transferase. 2020;
53. Kurokawa T, Ohkohchi N. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World J Gastroenterol*. 2017 May 14;23(18):3228–39.

54. Moulis G, Christiansen C, Darvalics B, Andersen I, Sorensen H, Norgaard M. PB2028 PLATELET COUNTS WITHIN THE NORMAL RANGE UPON HOSPITALIZATION ARE PREDICTOR OF MORTALITY IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA. *Hemasphere*. 2019;3(S1):916.
55. MARSELINA NMT. GAMBARAN KLINIS PASIEN SIROSIS HATI: STUDI KASUS DI RSUP DR KARIADI SEMARANG PERIODE 2010-2012 . [SEMARANG]: DIPONEGORO UNIVERSITY; 2014.
56. Nurdjanah S. Sirosis hati. Dalam: Sudoyo, AW, Setiyohadi, B, Alwi, I, Simadibrata, M, Setiati, S(eds) Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V Jakarta: Interna Publishing. 2009;668–73.
57. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol*. 2005;40(8–9):650–9.
58. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Cmaj*. 2005;172(3):367–79.
59. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician*. 1999 Apr 15;59(8):2223–30.
60. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):3010–4.
61. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JGC. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut*. 1999;45(1):129–33.
62. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician*. 1999;59(8):2223–30.
63. Hijjah F Al, Yaswir R, Syah NA. Gambaran Jumlah Trombosit Berdasarkan Berat Ringannya Penyakit pada Pasien Sirosis Hati dengan Perdarahan di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2017;6(3).

64. Saragih GG, Waleleng BJ, Haroen H. Gambaran gangguan hemostasis pada penderita sirosis hati yang dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou periode Agustus 2013 – Agustus 2015. *Jurnal e-Clinic (eCl)*. 2016;4(1).