

ANALISIS DERAJAT FIBROSIS HATI DENGAN FIBROSCAN, INDEKS FIB4, KING'S SCORE dan APRI SCORE PADA PENYAKIT HEPATITIS KRONIS

Rosa Dwi Wahyuni

*Departemen Ilmu Patologi Klinik FKIK-UNTAD/FK-UH/RSUP DR. Wahidin
Sudirohusodo Makassar
Email: rosa.rudy989@gmail.com*

ABSTRAK

Penyakit hepatitis kronis akan mengakibatkan fibrosis, sirosis, hingga karsinoma hepatoseluler. Penyakit tersebut dengan berbagai etiologi terutama akibat infeksi hepatitis B Virus (HBV) dan hepatitis C Virus (HCV) menjadi penyebab utama meningkatnya angka kesakitan dan angka kematian diseluruh dunia. Tujuan penelitian ini untuk menentukan derajat fibrosis hati dengan *fibroscan*, Indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* secara bersamaan. Jenis penelitian ini adalah retrospektif dengan menggunakan data rekam medik. Hasil analisis menunjukkan kesesuaian yang signifikan antara hasil *fibroscan* dengan indeks FIB4 ($p < 0,001$), *King's Score* ($p < 0,001$), dan *APRI Score* ($p < 0,001$). Terdapat kesesuaian yang bermakna antara indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* terhadap hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik.

Kata kunci: Hepatitis, fibrosis, FIB4, *King Score*, *APRI Score*

ABSTRACT

Hepatitis chronic diseases will result in fibrosis, cirrhosis, and carcinoma hepatoseluler. The disease with various etiology is mainly due to the infection of hepatitis B Virus (HBV) and hepatitis C Virus (HCV) being the main cause of the increasing number of pain and mortality throughout the world. The purpose of this research was to determine the degree of liver fibrosis with fibroscan, FIB4 Index, APRIL King's Score and Score simultaneously. This type of research is retrospective medical record data by using. The results of the analysis showed significant results between suitability fibroscan with index FIB4 ($p < 0.001$), King's Score ($p < 0.001$), and APRIL Score ($p < 0.001$). There is a conformity between meaningful indeks FIB4, APRI Score, King's Score and Score against results of chronic hepatitis patients fibroscan.

Keywords: Hepatitis, fibrosis, FIB4, *King Score*, *APRI Score*

PENDAHULUAN

Penyakit hepatitis kronis dengan berbagai etiologi terutama akibat infeksi hepatitis B Virus (HBV) dan hepatitis C Virus (HCV) menjadi penyebab utama meningkatnya angka kesakitan dan angka kematian diseluruh dunia. Penyakit hepatitis kronis merupakan suatu penyakit nekroinflamasi hati yang berlanjut dan tanpa perbaikan paling sedikit selama 6 bulan, yang melibatkan proses destruksi yang progresif dan regenerasi dari parenkim hati yang pada akhirnya akan menuju fibrosis, sirosis hingga karsinoma hepatoseluler (KHS), dimana keduanya dapat menyebabkan kematian akibat gagal hati^[1].

Fibrosis hati merupakan akumulasi jaringan parut protein matriks ekstraseluler (MES) setelah jejas hati akut atau kronis. Sintesis protein MES dipicu oleh peningkatan aktifitas *Hepatic Stellate Cells* (HSC) sebagai sel utama, sel *Kupffer*, sitokain pro inflamasi, *growth factor* dan inhibitorynya serta berbagai jenis kolagen^[2,3].

Penentuan derajat fibrosis sangat membantu klinisi untuk mendapatkan gambaran perjalanan penyakit serta pemberian pengobatan secara dini dan akurat. Biopsi hati merupakan metode baku emas dalam menentukan stadium fibrosis, namun cara ini bersifat invasif, sehingga pemeriksaan dengan metode non-invasif terus dikembangkan. Teknik *imaging* dengan *fibroscan* (*transient elastography*) merupakan metode cepat, akurat, dengan sensitifitas yang tinggi, namun mahal, sehingga

masih sulit dijadikan tes rutin di Indonesia^[3,4].

Beberapa penelitian terdahulu, menunjukkan bahwa pengukuran kekakuan hati dengan fibroscan merupakan alternatif yang baik daripada biopsi hati. Ziol dkk (thn 2005), meneliti perbandingan akurasi fibroscan dan biopsi hati pada 251 pasien hepatitis C kronik, menemukan bahwa pengukuran kekakuan hati dan gradasi fibrosis berkorelasi baik dengan nilai *cut-off* optimal yang ditentukan pada 8,7 dan 14,5 kPa untuk derajat fibrosis sedang ($F \geq 2$) dan sirosis ($F=4$). Amellal dkk (thn 2009) mendapatkan adanya hubungan signifikan ($p < 0,001$) antara hasil *fibroscan* dengan hasil biopsi hati pada 125 pasien hepatitis C kronik. Marcellin dkk (thn 2009), juga meneliti akurasi fibroscan pada 173 pasien hepatitis B kronik, hasil penelitiannya menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara hasil *fibroscan* dengan hasil biopsi hati ($p < 0,001$), *fibroscan* dapat diandalkan untuk mendeteksi fibrosis dan sirosis pada pasien hepatitis B kronik dengan sensitivitas 70% dan spesifitas 83% untuk $F \geq 2$ dan sensitivitas 93% serta spesifitas 87% untuk $F=4$. Penelitian Juan Macias, Spanyol (2005-2011) melalui penelitian kohort retrospektif pada 297 pasien hepatitis kronik menilai bahwa fibroscan 8,4% lebih baik daripada biopsi hati^[5,6].

Indeks fibrosis4 (FIB4) diperkenalkan oleh Sterling dkk pada tahun 2006, bersifat non-invasif, memiliki sensitifitas 90%, spesifitas 64% dan *negative predictive value* (NPV) 98%, sensitifitas dan NPV lebih

tinggi dibandingkan metode non-invasif lainnya [4,5].

King's Score merupakan metode non – invasif yang diusulkan oleh *Institute of Liver Studies (King's College Hospital)* pada tahun 2000 dengan sensitifitas 86%, spesifitas 80% dan NPV 96% [7,8].

APRI (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index) Score merupakan metode lain pemeriksaan fibrosis hati yang bersifat non-invasif, diperkenalkan pada tahun 2003 oleh Wai dkk dengan sensitifitas 30% dan spesifitas 93%. Indikator AST dan jumlah *platelet* merupakan indikator tidak langsung karena tidak berhubungan langsung dengan fibrosis hati, namun berhubungan dengan terjadinya disfungsi hati ataupun fenomena lain akibat fibrosis hati [1,3,8,9,10].

Tujuan penelitian ini untuk menentukan derajat fibrosis hati dengan *fibroscan*, Indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* secara bersamaan pada penyakit hepatitis kronik di Indonesia khususnya di Makassar.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif yang dilakukan dengan mengambil data sekunder penderita penyakit hepatitis kronik kausa virus hepatitis B dan C pada Instalasi Rekam Medik RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2011 sampai Desember 2013. Populasi penelitian adalah data rekam medik penderita penyakit hepatitis kronik di RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar yang menjalani pemeriksaan *fibroscan*

di Subdivisi Gastroenterohepatologi disertai pemeriksaan AST, ALT, *Platelet*, INR dan pemeriksaan imunoserologi HBsAg dan Anti HCV di Instalasi Laboratorium RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Pemeriksaan AST (nilai rujukan: 6 – 40 IU/L) dan ALT (nilai rujukan: 30-45 IU/L) menggunakan alat ABX Pentra 400 dengan metode *kinetik kolorimetrik*, *platelet* (nilai rujukan: 150 – 400.10⁹ U/L) menggunakan alat Sysmex XT 2000i dengan metode *impedans* dan INR (nilai rujukan 0.9-1.2) menggunakan alat otomatis Hemostasis CA-500. Data penyakit hepatitis kronik dikelompokkan menurut derajat fibrosis berdasarkan hasil pemeriksaan *fibroscan* yaitu normal(F0), ringan (F1), sedang (F2), berat (F3) dan sirosis (F4). Indeks FIB4 dinilai berdasarkan formulasi Sterling, *King's Score* dihitung berdasarkan formulasi Cross, TJ.dkk, sedangkan formulasi *APRI Score* dihitung berdasarkan formulasi Wai, dkk. Data dianalisis secara statistik menggunakan SPSS 22 dengan uji *Kruskal-Wallis* untuk menilai perbandingan hasil pengukuran masing-masing variabel marker non-invasif terhadap hasil pengukuran *fibroscan*, sedangkan uji sensitivitas dan spesifitas terhadap masing-masing marker non-invasif dianalisis dengan melihat nilai AUC masing-masing marker terhadap hasil *fibroscan*, data disajikan dalam bentuk tabel dan gambar.

HASIL

Selama periode Januari 2011-Desember 2013 diperoleh 130 data

pasien penyakit hepatitis kronik kausa virus hepatitis, sebagian besar laki-laki (70%) dengan rentang umur 12-75 tahun. Jenis penyakit hepatitis kronik

yang terbanyak adalah Hepatitis B (71,5%) serta derajat fibrosis hati terbanyak adalah fibrosis derajat ringan (27,7%)
Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Variabel	Frekuensi (n = 130)	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	91	70.0
Perempuan	39	30.0
Umur (tahun)		
<20 tahun	20	15.4
20-29 tahun	20	15.4
30-39 tahun	31	23.8
40-49 tahun	40	30.8
50-59 tahun	19	14.6
Diagnosis		
Hepatitis B kronik	93	71.5
Hepatitis C kronik	12	9.2
Sirosis Hepatis	25	19.2
Derajat fibrosis berdasarkan fibroscan		
Normal (F0)	25	19.2
Ringan (F1)	36	27.7
Sedang (F2)	31	23.8
Berat (F3)	15	11.5
Sirosis (F4)	23	17.7

Sumber : Data sekunder

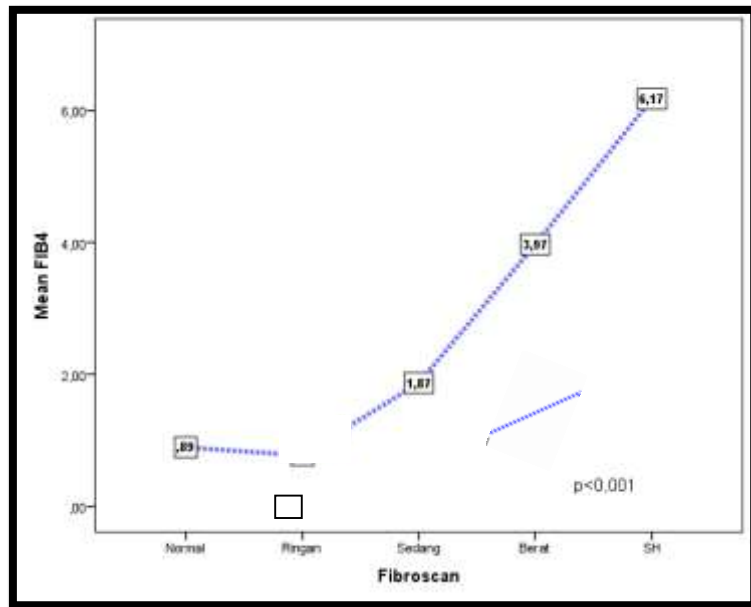
Uji *Kruskal-Wallis* dilakukan untuk menilai perbandingan rerata indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* berdasarkan hasil *fibroscan*. Hasil uji ini, terdapat kesesuaian yang signifikan antara indeks FIB4 dengan hasil *fibroscan* ($p < 0,001$), nilai indeks FIB4 semakin meningkat sesuai dengan derajat hasil *fibroscan*, dimana nilai indeks FIB4 paling rendah pada kondisi normal yaitu (0,59), fibrosis ringan (0,77) dan meningkat sampai paling

tinggi pada sirosis hepatis (6,17). *King's Score* terdapat kesesuaian yang signifikan ($p < 0,001$) dengan hasil *fibroscan*, dimana nilai terendah pada *fibroscan* normal(4,12) dan meningkat sampai paling tinggi pada hasil *fibroscan* sirosis hepatis(73,81). Sedangkan hasil *APRI Score* ($p < 0,001$) nilai terendah pada fibrosis ringan(0,24) dan meningkat sampai paling tinggi pada hasil *fibroscan* sirosis hepatis(3,06).Tabel 2.

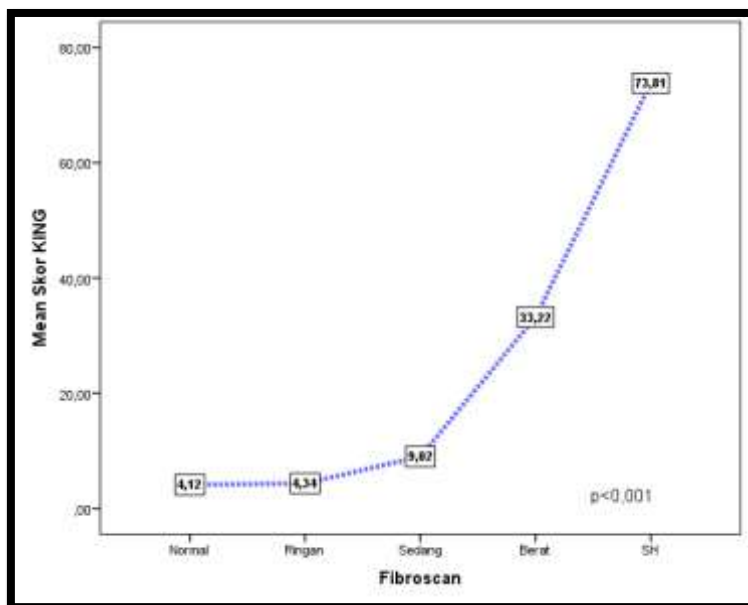
Tabel 2. Perbandingan Rerata Indeks FIB4, King's Score dan APRI Score terhadap hasil Fibroskan.

Variabel	Fibroskan	n	Mean	SD	P*
Indeks FIB4	Normal	25	0,59	0,40	0,000
	Ringan	36	0,77	0,48	
	Sedang	31	1,87	2,58	
	Berat	15	3,97	4,32	
	SH	23	6,17	3,91	
King's Score	Normal	25	4,12	2,76	0,000
	Ringan	36	4,34	6,50	
	Sedang	31	9,02	8,28	
	Berat	15	33,22	71,15	
	SH	23	73,81	68,17	
APRI Score	Normal	25	0,33	0,23	0,000
	Ringan	36	0,24	0,12	
	Sedang	31	0,57	0,40	
	Berat	15	1,16	2,02	
	SH	23	3,06	3,51	

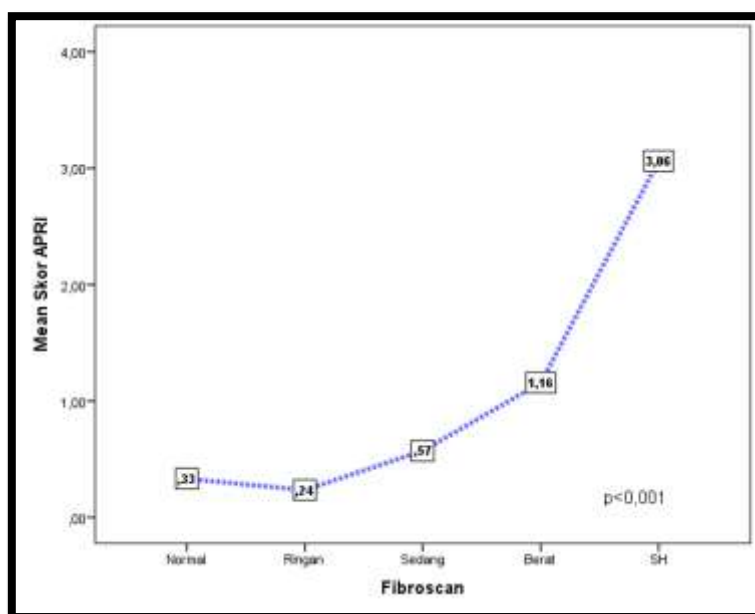
Keterangan: *Uji *Kruskal-Wallis*



Gambar 1. Kurva Perbandingan Rerata Indeks FIB4 terhadap hasil *Fibroskan*



Gambar 2. Kurva Perbandingan Rerata King's Score terhadap hasil *Fibroscan*



Gambar 3. Kurva Perbandingan Rerata *APRI Score* terhadap hasil *Fibroscan*

Uji sensitivitas dan spesifitas indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* pada fibrosis ringan sampai sedang memiliki nilai AUC <math>< 80\%</math> terhadap hasil *fibroscan*, pada keadaan fibrosis berat, indeks FIB4 memiliki AUC; 78,6%, dengan *cut-off* 1,26 memiliki

sensitivitas 80,0% dan spesifitas 61,7%. Nilai AUC masing-masing marker pada keadaan sirosis dianggap baik yaitu $\geq 80\%$, *APRI Score* memiliki nilai AUC; 96,6%, dengan *cut-off* 0,92 memiliki sensitivitas 91,3% dan spesifitas 90,7% Tabel 3.

Tabel 3. Sensitivitas dan spesifitas indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* terhadap hasil *fibroskan*.

<i>Fibroskan</i>	Variabel	Nilai Cut-off	AUC (%)	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Ringan	Skor APRI	0,20	19,7	80,6	13,8
	Skor KING	1,81	22,7	80,6	8,5
	FIB4	0,46	24,1	80,6	9,6
Sedang	Skor APRI	0,20	52,9	87,1	16,2
	Skor KING	2,59	50,3	83,9	23,2
	FIB4	0,54	48,2	80,6	16,2
Berat	Skor APRI	0,30	62,6	80,0	47,0
	Skor KING	5,15	68,4	80,0	53,9
	FIB4	1,26	78,6	80,0	61,7
SH	Skor APRI	0,92	96,6	91,3	90,7
	Skor KING	14,49	95,1	91,3	89,7
	FIB4	1,83	90,9	87,0	82,2

Keterangan : AUC= *Area Under Curve*

PEMBAHASAN

Subyek penelitian sebanyak 130 orang, sebagian besar laki-laki (70,0%) dengan kelompok umur terbanyak 40-49 tahun. Hasil ini sesuai dengan laporan Hadi (2008) bahwa insiden penyakit hati kronik di seluruh dunia termasuk di Indonesia, lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan wanita (2-4:1) dengan umur rata-rata terbanyak antara umur 30-59 tahun (puncaknya sekitar 40-49 tahun).

Rentang usia tersebut, merupakan usia produktif sehingga lebih banyak terpajan dengan faktor risiko penyakit hati kronik seperti virus hepatitis yang merupakan penyebab yang paling banyak dari penyakit hati kronik. Data nasional (tahun 2010) melaporkan perbandingan pria:wanita rata-rata adalah 2.1:1 dan usia rata-rata 44 tahun [2,11].

Penyakit hepatitis kronik terbanyak disebabkan oleh virus hepatitis B. Prevalensinya sangat tinggi di kawasan

Asia Tenggara yaitu 5-15% populasi merupakan karier hepatitis B kronik dan hampir 25% diantaranya mengalami penyakit hati kronik seperti fibrosis hati hingga sirosis dan karsinoma hepatoseluler^[12].

Perbandingan rerata indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* terhadap hasil *fibroscan* pada penelitian ini menunjukkan kesesuaian yang signifikan ($p < 0,001$), hal ini menunjukkan bahwa peningkatan nilai indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* berbanding lurus dengan hasil *fibroscan*, semakin tinggi nilai masing-masing marker semakin berat derajat fibrosis hati. Hal ini sesuai dengan hipotesis sebelumnya bahwa peningkatan masing-masing nilai marker yang diteliti sebanding dengan beratnya derajat fibrosis hati. Indeks FIB4, *King's Score* dan *APRI Score* menggunakan indikator AST dan platelet dalam formulasinya, sehingga peningkatan kadar AST dan penurunan platelet sejalan dengan beratnya derajat fibrosis hati. Peningkatan AST berhubungan dengan kerusakan sel hati yang memicu pelepasan AST dari mitokondria dan penurunan klirens AST akibat fibrosis hati. Menurunnya jumlah platelet akibat penurunan produksi trombopoietin oleh hepatosit yang rusak.

Pada keadaan fibrosis hati yang berlanjut hingga hipertensi portal, platelet akan mengalami sekuestrasi dan destruksi di limfe. Berdasarkan nilai rerata masing-masing marker pada penelitian ini, menunjukkan pola peningkatan nilai rerata indeks FIB4 lebih teratur jika dibandingkan dengan

marker yang lainnya, mulai paling rendah (0,59) pada keadaan normal sampai paling tinggi pada keadaan sirosis (6,17). Pada formulasi indeks FIB4 selain parameter AST dan platelet, juga dilengkapi dengan parameter nilai ALT, enzim ALT merupakan enzim intraseluler yang terletak pada sitoplasma sel hati sehingga enzim ALT akan dilepaskan ketika terjadi kerusakan sel hati yang ringan, berbeda dengan enzim AST yang terkonsentrasi pada mitokondria sel hati, sehingga pelepasan enzim AST umumnya terjadi pada kerusakan sel hepatosit yang lanjut^[13,14].

Sensitivitas dan spesifitas indeks FIB4 terhadap *fibroscan*, pada fibrosis ringan, sedang dan berat memiliki nilai $AUC < 80\%$, artinya marker ini belum cukup baik untuk memprediksi derajat fibrosis hati pada stadium ringan sampai berat. Pada keadaan fibrosis ringan sampai sedang peningkatan AST masih fluktuatif akibat adanya fase resolusi dari aktivitas nekroinflamasi sel hepatosit dan seringkali tanpa flare akut dengan kadar transaminase yang stabil. Meskipun demikian Indeks FIB4 pada keadaan fibrosis berat memiliki nilai AUC yang paling lebar jika dibandingkan dengan *King's Score* dan *APRI Score*, $AUC = 78,6\%$, *cut-off* 1,26 dengan sensitivitas 80,0% dan spesifitas 61,7%, begitu juga pada keadaan sirosis indeks FIB4 memiliki nilai AUC yang baik yaitu; 90,9%, pada *cut-off* 1,83 dengan sensitivitas 87,0% dan spesifitas 82,2%. Hal ini berarti bahwa indeks FIB4 dianggap baik untuk mendeteksi fibrosis hati pada stadium sirosis. Hampir sama dengan hasil penelitian

yang dilakukan oleh Mallet V dkk (thn 2008) pada 372 pasien hepatitis kronik, pada *cut-off* 1,45 sensitivitas 71,1% dan spesifitas 73,1%. Pada penelitian Yuanyuan Li dkk (thn 2014) pada *cut-off* 1,45 sensitivitas 78% dan spesifitas 65% untuk menilai fibrosis berat [15,16].

Uji sensitivitas dan spesifitas King's Score terhadap *fibroscan*, pada keadaan fibrosis ringan, sedang dan berat memiliki nilai AUC <80%, artinya pada stadium ini King's Score belum cukup baik untuk memprediksi derajat fibrosis hati. Pada keadaan sirosis AUC= 95,1%, pada *cut-off* 14,49 memiliki sensitivitas 91,3% dan spesifitas 89,7%. Penelitian yang dilakukan oleh Cross, dkk (2009) didapatkan *cut-off* ≥ 16.7 dengan sensitivitas 86% dan spesifitas 80% untuk mengkonfirmasi sirosis akibat hepatitis C. Demikian pula penelitian yang dilakukan Marpaung (2013) mendapatkan *cut-off* ≥ 16.7 dengan sensitivitas 83.3% dan spesifitas 85.7% untuk mengkonfirmasi sirosis akibat hepatitis B [17,18].

Uji sensitivitas dan spesifitas APRI Score terhadap *fibroscan*, pada fibrosis ringan, sedang dan berat memiliki nilai AUC <80%, artinya APRI Score belum cukup baik untuk memprediksi derajat fibrosis hati pada stadium tersebut. Tetapi pada keadaan sirosis APRI Score memiliki nilai AUC; 96,6%, pada *cut-off* 0,92 dengan sensitivitas 91,3% dan spesifitas 90,7%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Lin ZH dkk(2011) pada pasien hepatitis C kronik didapatkan nilai AUC pada sirosis yaitu 83% mendapatkan *cut-off* 1,0 dengan sensitivitas 76% dan spesifitas 72%.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Dilshad dkk (thn2008) pada pasien hepatitis C kronik pada fibrosis berat mendapatkan *cut-off* 0,90 dengan sensitivitas 90% dan spesifitas 70% [19,20].

Pada sirosis hati, King's Score AUC=95,1%, pada *cut-off* 14,49 dengan sensitivitas 91,3% dan spesifitas 89,7% dan APRI Score memiliki AUC 96,6% pada *cut-off* 0,92 dengan sensitivitas 91,3% dan spesifitas 90,7%, hal ini berarti bahwa King's Score dan APRI Score juga dapat digunakan untuk menilai sirosis hati seperti halnya dengan indeksFIB4. Secara garis besar, masing-masing marker ini memiliki sensitivitas yang tinggi (80,0%-91,3%) untuk menilai fibrosis hati, sehingga marker ini dapat berguna sebagai alat skrining sederhana untuk membantu klinisi pada fasilitas kesehatan yang belum memiliki alat *fibroscan*.

KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat kesesuaian yang bermakna antara indeksFIB4, King's Score dan APRI Score terhadap hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik. Indeks FIB4, King's Score dan APRI Score dapat dijadikan sebagai petanda yang baik untuk menilai fibrosis hati pada keadaan sirosis. Secara keseluruhan masing-masing petanda memiliki sensitivitas yang tinggi untuk menilai derajat fibrosis hati tapi dengan spesifitas yang rendah, sehingga petanda ini dapat dijadikan sebagai alat skrining sederhana pada fasilitas kesehatan yang belum memiliki alat *fibroscan*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada direktur RSUP DR.Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah membantu kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Elena Buzzetti, Rosa L et al. *Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. International Journal of Endocrinology, Vol.XII, 2015; 1-9.*
2. Linda Ferrel. *Update on Staging of Fibrosis and Cirrhosis.* University of California, 2013; 1-22.
3. Sandrin Laurent, Oudry J et al. *Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration-Controlled Transient Elastography (Fibroscan®).* University of Heidelberg, 2011; 1-28.
4. Yoshio Sumida, Masato Y et al. *Validation of the FIB4 in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population,* Biomed Central Gastroenterology, 2012; 1-12.
5. Hind I. Fallatah, *Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis, Advance in Hepatology, 2014; 1-15.*
6. Thad Wilkins, Altaf Tadmor et al, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Diagnosis and Management.* *American Family Physician, 2013; 35-42.*
7. Anca Trifan, Carol S, *Checkmate to Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C ?, World Journal of Gastroenterology, 2012; 5514-5520.*
8. Atsushi Nakajima, Yoshio S et al. *Non-invasive scoring systems for predicting NASH in Japan: evidence from Japan Study Group of NAFLD, Integrative Molecular Medicine, 2015; 145-149.*
9. Becker L, *Evaluation and Staging of Liver Fibrosis, 2015; 1-16.*
10. Wai C, Greenson J et al, *A Simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patient with chronic hepatitis c. Hepatology. 2003; 38: 518-526.*
11. Fauzi Achmad. EPIDEMI-Prevalensi Penyakit Hepatitis Kronis di Indonesia. Available at: <http://www.depkes.go.id>. Februari 2011
12. David S, *Penilaian Skor APRI Sebagai Penanda Fibrosis Hati pada Hepatitis B Kronik, Divisi Hepatologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2012; 1-30.*
13. Halim SL, Harny Edward et al, *Pemeriksaan Faal Hepar, Buku*

- Ajar Kimia Klinik Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UKRIDA, Edisi I, 2011; 116-133.
14. Simona B, Roxana S et al, *A New Scoring System for Predicting of Fibrosis in Chronic Hepatitis C*, Department of Gastroenterology and Hepatology , University of Medicine and Pharmacy, Timisoara,Rumania, 2011; 548-554.
15. Mallet V, Roussin, et al, *The Accuracy of The FIB4 Index for The Diagnosis of Mild Fibrosis in Chronic Hepatitis B*, Allimentary Pharmacology and Therapeutics, 2009; 409-415.
16. Yuanyuan Li, Yu Chen, et al, *The Diagnostic Value of the FIB-4 Index for Staging Hepatitis B-Related Fibrosis: A Meta-Analysis*, Department of Laboratory Medicine, Zhejiang University, Hangzhou China,2014; 1-13.
17. Cross , et.al. *King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C*. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008;21(7):730-8.
18. Marpaung Y.A.,Akurasi derajat fibrosis hati berdasarkan King's Score terhadap fibroscan pada penyakit hepatitis B kronik. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara Medan. 2013
19. Lin Z, Xin Y, Dong Q, et al. *Performance of the Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index for the Staging of Hepatitis c-Related Fibrosis : An updated meta-analysis*. *Hepatology*. 2011; 53: 726-736.
20. Dilshad Ahmad, Fatima TZ, Farooq, et al, *Evaluation of Diagnostic Accuracy of APRI for Prediction of Fibrosis in Hepatitis C Patients*, Department of Pathology Medical College, National University of Sciences and Technology, Pakistan, 2008; 122-126.