

Korelasi *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI) dengan Kadar Bilirubin Serum Pada Penderita Sirosis Hepatis akibat Infeksi Virus Hepatitis C di RSUD DR. H. Abdul Moelek Lampung

Vira Katya Aurelia¹, Intanri Kurniati²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Hepatitis C adalah suatu peradangan pada hepar akibat infeksi Hepatitis C Virus (HCV). Ketika HCV masuk ke aliran darah dan sampai di hati, HCV akan menempel pada sel-sel hati dan mulai berproliferasi. Sel-sel hati menjadi destruksi dan terjadi fibrosis. Pada saat fibrosis, trombopoietin akan menurun dan terjadi trombositopenia. Enzim yang paling berkaitan dengan destruksi sel-sel hati adalah AST dan ALT. APRI disebut sebagai prediktor progresivitas sirosis dengan sensitifitas sebesar 81% untuk menilai derajat keparahan dari sirosis dimana APRI adalah nilai AST pasien dibandingkan dengan jumlah platelet dan menghasilkan APRI. Pada sirosis hepatitis akan terjadi hiperbilirubin. Fase intrahepatik yaitu menyangkut peradangan atau adanya kelainan pada hati yang mengganggu proses pembuangan bilirubin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi APRI dengan Kadar Bilirubin Serum dan Korelasi rerata AST, ALT, Platelet dengan Kadar Bilirubin Serum pada penderita sirosis hepatitis akibat infeksi virus hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *consecutive sampling* dan dilakukan pada bulan Juni-Juli 2020. Sampel penelitian sebesar 51 subjek. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yakni rekam medis. Kelompok kasus terdiri atas 27 pasien laki-laki dan 24 pasien wanita. Data dianalisis dengan menggunakan uji Pearson. Hasil analisis bivariat antara APRI dengan Kadar Bilirubin Serum didapatkan nilai p 0,000 yang menunjukkan adanya korelasi positif dan sangat kuat antara APRI dengan Kadar Bilirubin Serum, Korelasi positif dan kuat antara AST dan ALT dengan Kadar Bilirubin Serum, dan Korelasi Negatif dan cukup antara Platelet dan Kadar Bilirubin Serum pada penderita sirosis hepatitis akibat infeksi virus hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

Kata kunci : APRI, kadar bilirubin serum, sirosis hepatitis

Correlation of *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (Apri) and Bilirubin Serum Levels in Patients With Liver Cirrhosis due to Hepatitis C Virus Infection in Rsud Dr. H. Abdul Moeloek Lampung

Abstract

Hepatitis C is an Inflammation in Liver because of Hepatitis C Virus (HCV). When HCV turning into the bloodstream and enter the liver, HCV will attached to liver cells and starting proliferate. Liver cells becomes broken and causing fibrosis. When in the fibrosis phase, Trombopoietin will in the lower phase and thrombocytopenia will happen. An enzyme that most associated with the destruction of the liver cells is AST and ALT. APRI is apredictor of the cirrhosis progressivity with 81% sensitivity to assess the severity of cirrhosis that APRI is the patients AST value and the platelet. In liver cirrhosis will turns into hyperbillirubine. Intrahepatic phase involves inflammation or abnormalities in the liver that interfere with the removal of bilirubin. This study aims to determine the correlation between APRI and serum bilirubin levels and the mean correlation between AST, ALT, platelets and serum bilirubin levels in patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis C virus infection at RSUD Dr . H. Abdul Moeloek Lampung. This study used a consecutive sampling research design and was conducted in June-July 2020. The study sample was 51 subjects. The data used in this study are secondary data, namely medical records. The case group consisted of 27 male patients and 24 female patients. Data were analyzed using Pearson test. The results of bivariate analysis between APRI and serum bilirubin levels showed a p value of 0.000 which indicates a positive and very strong correlation between APRI and serum bilirubin levels, positive and strong correlation between AST and ALT with serum bilirubin levels, and negative and sufficient correlation between platelets and Serum Bilirubin levels in patients with hepatic cirrhosis due to hepatitis C virus infection at Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

Keywords: APRI, bilirubin serum level, liver cirrhosis

Korespondensi : Vira Katya Aurelia, alamat Jl. Sisingamangaraja no 20 Gedong Air, Bandar Lampung, HP 082297044854 virakatyaa@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit hepatitis merupakan masalah kesehatan yang dihadapi di seluruh dunia termasuk Indonesia. Hepatitis C adalah suatu peradangan pada hepar akibat infeksi Hepatitis C Virus (HCV). Virus hepatitis C dapat menular melalui cairan tubuh penderita. Cairan tubuh penderita yang mengandung HCV, dapat menular melalui jarum suntik yang dipakai secara bersamaan, penggunaan alat makan secara bersama sama dan hubungan seksual. Hepatitis C merupakan salah satu penyakit infeksi virus yang paling sering ditemukan. Setiap tahunnya, dilaporkan sekitar 6 juta kasus baru terinfeksi virus hepatitis C di dunia¹

Menurut *World Health Organization* (WHO) diperkirakan pada tahun 2019 terdapat 71 juta orang yang terinfeksi virus hepatitis C. Adapun wilayah yang paling banyak terinfeksi oleh virus hepatitis C adalah wilayah Eropa dan Timur Mediterania dengan prevalensi sebesar 2,3% dan 1,5%²

Setelah manusia terinfeksi virus hepatitis C, virus masuk ke aliran darah dan sampai di hati, HCV akan menempel pada sel-sel hati dan mulai berproliferasi. Reaksi *cytotoxic T-cell* (CTL) yang tidak adekuat menyebabkan kerusakan sel-sel hati yang melibatkan respon inflamasi tetapi tidak bisa mengeliminasi virus maupun menekan evolusi genetik HCV sehingga kerusakan sel hati berjalan terus menerus secara kronis. Kemampuan CTL tersebut dihubungkan dengan aktivitas limfosit sel T-helper (Th) spesifik HCV. Adanya pergeseran dominasi aktivitas Th1 menjadi Th2 berakibat pada reaksi toleransi dan tidak adekuatnya respon CTL.

Reaksi inflamasi melibatkan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF- σ , TGF- β 1, akan mengaktivasi rekrutmen sel-sel stelata di ruang disse hati. Sel-sel yang khas ini sebelumnya dalam keadaan tenang kemudian berproliferasi menjadi aktif dan sel-sel miofibroblas dapat menghasilkan matriks kolagen sehingga terjadi fibrosis dan tetap berperan aktif dalam menghasilkan sitokin-sitokin pro-inflamasi. Mekanisme ini dapat timbul terus menerus karena reaksi inflamasi yang terjadi tidak berhenti sehingga fibrosis

semakin lama semakin banyak dan sel-sel hati yang normal semakin sedikit. Proses tersebut berlangsung secara kronis dan sifatnya menahun menyebabkan komplikasi kronis yaitu sirosis hati. Proses ini yang menyebabkan terjadinya peningkatan AST dan ALT sebagai enzim penanda adanya kelainan fungsi dari hepar. Pada saat terjadi sirosis hepatis, komplikasi yang akan muncul salah satunya yaitu hipertensi porta. Hipertensi porta terjadi akibat peningkatan resistensi intra hepatic terhadap aliran darah porta akibat adanya nodul degeneratif yang akan memicu trombositopenia yang diakibatkan hiperagregasi platelet secara terus menerus. Karena hiperagregasi platelet secara berlebihan, akan menyebabkan peningkatan dari kadar bilirubin³

Bilirubin adalah suatu pigmen berwarna kuning yang berasal dari perombakan heme dari hemoglobin dalam proses pemecahan eritrosit oleh sel retikuloendotel. Bilirubin adalah pigmen utama dari empedu yang berasal dari hemoglobin yang akan dilepas oleh sel darah merah yang rusak dan akan dibawa ke hati dan berikatan serta akan dikeluarkan melalui empedu. Bilirubin diglukoronid dihidrolisis dan direduksi oleh bakteri di usus dan menghasilkan urobilinogen, senyawa yang tidak ada nyawa. Sebagian besar dari urobilinogen dioksidasi oleh bakteri usus jadi sterkobilin. Ini yang memberi warna coklat pada feses.

Namun, ada urobilinogen yang direabsorpsi oleh usus dan masuk ke sirkulasi portal. Ada sebagian dari urobilinogen berperan di dalam siklus urobilinogen intrahepatic yang di angkat oleh hepar diekskresikan kembali ke empedu. Sisa dari urobilinogen diangkat dan dibawa ke ginjal, ditempat urobilinogen diubah jadi urobilin menjadi warna kuning dan diekskresikan sehingga menimbulkan warna khas pada urin. Konsentrasi bilirubin plasma yang normal adalah maksimal 17 μ mol/L (1mg/dL), jika meningkat lebih dari 30 μ mol/L, sklera akan menjadi kuning dan jika semakin meningkat, kulit akan berubah menjadi kuning. Kulit yang berubah menjadi kuning adalah salah satu tanda klinis dari adanya gangguan pada hati.⁴

Biopsi hati adalah pemeriksaan invasif. Biopsi hati memiliki kekurangan karena dapat menimbulkan beberapa komplikasi dan ketidaknyamanan pasien pada saat pemeriksaannya. Pemeriksaan berupa USG adalah pemeriksaan non invasif. Namun, pemeriksaan ini cenderung mahal dan membutuhkan sumberdaya manusia yang ahli. (Longo D.L., Fauci A.S., 2010).

Prediktor invasif adalah prediktor yang mudah dipakai karena dalam pemeriksaannya hanya menggunakan darah vena, dan penderita dapat mengetahui derajat fibrosis dari sirosis hati. Dengan menghitung *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index* (APRI) dimana APRI digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan penyakit hati akibat virus hepatitis C. Variabel yang dinilai pada skor APRI adalah AST (Aspartat aminotransferase) dan platelet. Pemeriksaan yang dipakai yaitu AST/SGOT dan ALT/SGPT dibandingkan dengan jumlah platelet dan akan menghasilkan APRI. APRI memiliki tingkat akurasi yang tinggi sebagai prediktor progresivitas fibrosis dan sirosis pada penderita hepatitis C. Tingkat sensitivitas skor APRI sebagai prediktor progresivitas/derajat keparahan sirosis sebesar 81%.⁵

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional (potong lintang). Penelitian ini dilaksanakan pada bagian Rekam Medis bagian Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Waktu pengambilan data dilaksanakan pada bulan Juni hingga Juli 2020.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien dengan penyakit sirosis hepatitis akibat infeksi virus hepatitis C yang terdaftar di rekam medis bagian Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung periode Januari 2016-Desember 2020.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu Pasien dengan infeksi Demam Berdarah Dengue (DBD), pasien dengan *Riwayat Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* (ITP) dan Pasien hepatitis C dengan komplikasi CA Hepar.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah APRI. variabel terikat pada penelitian ini yaitu kadar bilirubin serum.

Pembahasan

Peneliti mendapatkan 51 responden yang memenuhi kriteria inklusi yaitu terdiri atas 27 pasien laki-laki dan 24 pasien wanita. Data responden diambil dalam kurun waktu bulan Januari 2016 hingga Desember 2019.

Karakteristik responden berdasarkan rentang usia dari responden penelitian, usia diklasifikasikan menjadi tiga kelompok usia, yakni kelompok usia <25 tahun, 26-45 tahun dan >46 tahun. Hasil tabel di atas didapatkan 6 responden (11,5%) yang berusia <25 tahun, 13 responden (25,5%) yang berusia 26-45 tahun dan 32 responden (62,7%) berusia >45 tahun. Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu wanita dan laki-laki. Dari tabel di atas didapatkan hasil sebanyak 27 responden (52,9%) laki-laki dan 24 responden (47,1%) wanita.

Analisis univariat untuk mengetahui gambaran nilai *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI) dan kadar bilirubin serum pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus Hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Besar sampel pada penelitian ini berjumlah 51 sampel maka penelitian ini menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov karena besar sampel yang digunakan adalah ≥ 50 Hasil uji normalitas Kolmogorov-Smirnov dapat disajikan pada tabel

Tabel 1. Gambaran distribusi frekuensi *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI)

	Min	Max	Mean	SD
APRI	0,0002	0,0226	0,003043	0,0046485

Berdasarkan perhitungan dari *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI) yang didapat dari jumlah kadar ALT dan platelet pasien, jumlah data yang telah diteliti sebanyak 51 sampel. Total nilai kadar APRI dalam penelitian ini rata-rata 0,003043 dengan nilai minimum sebesar 0,0002 dan nilai maksimum sebesar 0,0226. Nilai standar deviasi dari data ini sebesar 0,0046485

menunjukkan nilai standar deviasi yang lebih tinggi dari pada nilai rata-rata (*mean*), hal ini berarti data bersifat heterogen (bervariasi).

Tabel 2. Gambaran distribusi frekuensi Kadar Bilirubin Serum

	Min	Max	Mean	SD
Kadar Bilirubin Serum	0,3	11,151	35,6	7,7491

Berdasarkan perhitungan kadar bilirubin serum responden penelitian, jumlah data yang telah diteliti sebanyak 51 sampel. Total nilai kadar bilirubin serum dalam penelitian ini rata-rata sebesar 11,1mg/dL dengan nilai minimum sebesar 0,3mg/dL dan nilai maksimum sebesar 35,6mg/dL. Nilai standar deviasi dari data ini sebesar 7,7491 menunjukkan nilai standar deviasi yang lebih rendah dari pada nilai rata-rata (*mean*), hal ini berarti data bersifat homogen (tidak bervariasi).

Tabel 3. Gambaran distribusi frekuensi AST

	Min	Max	Mean	SD
AST	25	1713	188,75	297,091

Berdasarkan perhitungan AST responden penelitian, jumlah data yang telah diteliti sebanyak 51 sampel. Total nilai AST dalam penelitian ini rata-rata sebesar 188,75 U/L dengan nilai minimum sebesar 25 U/L dan nilai maksimum sebesar 1713 U/L. Nilai standar deviasi dari data ini sebesar 297,091 menunjukkan nilai standar deviasi yang lebih tinggi dari pada nilai rata-rata (*mean*), hal ini berarti data bersifat heterogen (bervariasi).

Tabel 4. Gambaran distribusi frekuensi ALT

	Min	Max	Mean	SD
ALT	15	2220	131,78	316,402

Berdasarkan perhitungan ALT responden penelitian, jumlah data yang telah diteliti sebanyak 51 sampel. Total nilai ALT dalam penelitian ini rata-rata sebesar 131,78 U/L dengan nilai minimum sebesar 15 U/L dan nilai maksimum sebesar 2220 U/L. Nilai standar deviasi dari data ini sebesar 316,420 menunjukkan nilai standar deviasi yang lebih tinggi dari pada nilai rata-rata (*mean*), hal ini berarti data bersifat heterogen (bervariasi).

Tabel 5. Gambaran distribusi frekuensi Platelet

	Min	Max	Mean	SD
Platelet	51000	1002000	250058,82	188210,883

Berdasarkan perhitungan platelet responden penelitian, jumlah data yang telah diteliti sebanyak 51 sampel. Total nilai platelet dalam penelitian ini rata-rata sebesar 250058,82 / μ l dengan nilai minimum sebesar 51000/ μ l dan nilai maksimum sebesar 1002000/ μ l. Nilai standar deviasi dari data ini sebesar 188210,883/ μ l menunjukkan nilai standar deviasi yang lebih rendah dari pada nilai rata-rata (*mean*), hal ini berarti data bersifat homogen (tidak bervariasi).

Penelitian ini dilakukan analisis bivariat menggunakan program statistic computer untuk melihat korelasi *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI) dan kadar bilirubin serum pada penderita sirosis hepatis akibat infeksi virus Hepatitis C. selain itu pula untuk mengetahui korelasi data rerata AST, ALT dan platelet dengan kadar bilirubin serum. Dilakukan uji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* karena jumlah sampel diatas 50. Dalam pengujiannya, kedua variabel mempunyai nilai $p > 0,05$ maka data menunjukkan distribusi normal.

Tabel 6. Hasil Uji Normalitas

Variabel	Nilai p
APRI	0,309
Kadar Bilirubin Serum	0,087
AST	0,313
ALT	0,379
Platelet	0,180

Uji statistik korelasi *Pearson* digunakan untuk melihat apakah ada korelasi antara *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI), AST, ALT, dan platelet dengan Kadar Bilirubin Serum dengan skala ukur numerik-numerik. Uji ini akan menghasilkan data berupa nilai koefisien korelasi (r), nilai signifikansi (p), dan jumlah sampel (n). Interval kekuatan hubungan korelasi dapat dikelompokkan sebagai berikut

Tabel 7. Interpretasi Interval Kekuatan

Koefisien	Kekuatan Hubungan
0,00	Tidak Ada Korelasi
0,00-0,25	Korelasi Sangat Lemah
0,25-0,50	Korelasi Cukup
0,50-0,75	Korelasi Kuat
0,75-0,99	Korelasi Sangat Kuat
>0,99	Korelasi Sempurna

Sumber: Jonathan Sarwono, 2012

Dari uji korelasi ini akan diperoleh hasil korelasi *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI) dan kadar bilirubin serum pada tabel dibawah ini

Tabel 8. Korelasi APRI dan Kadar Bilirubin Serum

Variabel	Min	Max	Mean	SD	P-value	r
APRI	0,0002	0,0226	0,003043	0,0046485		
					0,000	0,862
Kadar Bilirubin Serum	0,3	11,151	35,6	7,7491		

Nilai korelasi antara *aminotransferase platelet ratio index* (APRI) dan kadar bilirubin serum sebesar 0,762 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat. Nilai p pada hasil penelitian ini menggambarkan nilai signifikansi analisis. Hubungan *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI) dan kadar bilirubin serum signifikan karena angka signifikansi sebesar 0,000 yang menunjukkan bahwa hubungan APRI dan kadar bilirubin serum dapat searah. Karena angka koefisien korelasi hasilnya positif yaitu 0,762, maka korelasi kedua variabel bersifat searah, dan positif. Arah korelasi positif menginterpretasikan bahwa semakin tinggi kadar *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI) pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C maka

akan semakin tinggi pula kadar bilirubin serum pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus Hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Tabel 9. Korelasi Data Rerata AST dan Kadar Bilirubin Serum

Variabel	Min	Max	Mean	SD	P-value	r
AST	25	1713	188,75	297,091		
					0,000	0,667
Kadar Bilirubin Serum	0,3	11,151	35,6	7,7491		

Nilai data rerata AST dan kadar bilirubin serum sebesar 0,667 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang kuat. Data rerata nilai AST dan Kadar Bilirubin Serum signifikan karena angka signifikansi sebesar 0,000 yang menunjukkan bahwa hubungan AST dan kadar bilirubin serum dapat searah. Karena angka koefisien korelasi hasilnya positif yaitu 0,667, maka korelasi kedua variabel bersifat searah. Arah korelasi positif menginterpretasikan bahwa semakin tinggi kadar AST pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C maka akan semakin tinggi pula kadar Bilirubin Serum pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Tabel 10. Korelasi Data Rerata Platelet dan Kadar Bilirubin Serum

Variabel	Min	Max	Mean	SD	P-value	r
Platelet	51000	1002000	250058,82	199210,883		
					0,000	-0,477
Kadar Bilirubin Serum	0,3	11,151	35,6	7,7491		

Nilai data rerata platelet dan kadar bilirubin serum sebesar -0,477 menunjukkan korelasi dengan kekuatan korelasi yang cukup. Data rerata platelet dan kadar bilirubin serum signifikan karena angka signifikansi sebesar 0,000 yang menunjukkan bahwa hubungan data rerata platelet dan kadar bilirubin serum dapat searah. Karena angka koefisien korelasi hasilnya negatif yaitu -0,477, maka korelasi

kedua variabel bersifat tidak searah. Arah korelasi negatif menginterpretasikan bahwa semakin rendah kadar platelet pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus Hepatitis C maka akan semakin tinggi kadar bilirubin serum pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus Hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung menunjukkan bahwa dari 51 penderita sirosis hepatis didapatkan 27 penderita (52,9%) berjenis kelamin laki-laki dan 24 penderita (47,1) berjenis kelamin perempuan.. Hasil yang sama ditemukan dengan hasil penelitian dari Herlida (2015) di RSUD Dr. Soedarso Pontianak yaitu penderita sirosis hepatis terbanyak adalah laki laki didapatkan 61 penderita (70,11%) berjenis kelamin laki-laki dan 26 penderita (29,89%) penderita berjenis kelamin perempuan. Hal serupa juga ditemukan oleh Sibuea (2014) di Sumatera Utara, yaitu penderita sirosis hepatis terbanyak adalah laki-laki (67,6) dan perempuan (32,4) dan Karina (2007) di RSUP Kariadi Semarang tahun 2002-2006 dimana proporsi penderita sirosis hepatis tertinggi adalah laki-laki yaitu 66,93% dan perempuan yaitu 33,07%.

Penelitian di Riau tahun 2013-2015, jenis kelamin yang terbanyak adalah laki-laki 135 orang (63,98%) orang dan perempuan 76 orang (36,02%). Hal ini pula sesuai dengan penelitian di RSUD Dr. Soedarso Pontianak periode 2008-2012 bahwa pasien Sirosis hepatis terbanyak pada laki-laki sebanyak 45 orang (71,4%) dan perempuan 17 orang (27,4%). Demikian juga penelitian-penelitian di luar negeri umumnya mendapatkan prevalensi penyakit sirosis hepatis pada laki-laki. Vyzantiadis *et al* (2012) mendapatkan rasio penderita sirosis hepatis laki-laki dan perempuan 2,08 : 1 dan Goulis *et al* (2019) menemukan rasio antara laki-laki dan perempuan yaitu 2,12:1 dimana laki-laki lebih banyak menderita sirosis hepatis

Laki-laki lebih banyak menderita sirosis hepatis dikarenakan banyak faktor. Kemungkinan karena laki-laki adalah kepala rumah tangga yang harus bekerja lebih keras

tanpa memperhatikan kemampuan fisik dan mentalnya sehingga lebih mudah terkena penyakit.

Adanya kemungkinan lainnya yaitu pola hidup yang kurang sehat. Seperti kebiasaan merokok, mengkonsumsi alkohol/peminum alkohol berat. Dari kebiasaan ini yang dapat menyebabkan penyakit yang ada semakin berat apalagi bila didalam dirinya telah terinfeksi virus Hepatitis C secara otomatis akan mempercepat kerusakan hati dan menyebabkan sirosis hepatis dikarenakan sirosis hepatis adalah penyakit *silent killer* Wanita usia subur cenderung terlindungi dari sirosis hepatis dengan penurunan resiko sebesar 50% dibandingkan dengan laki-laki karena hormon esterogen melindungi wanita dari sirosis hepatis. Jeniskelamin memiliki peran penting dikarenakan wanita cenderung mengikuti diet yang lebih sehat dengan memakan lebih banyak sayuran dan buar serta mengkonsumsi sedikit daging dan lemak dari pada laki-laki.⁶

Pada penelitian ini didapatkan kelompok umur yang paling tinggi terdiagnosis Sirosis Hepatis akibat infeksi virus Hepatitis C adalah kelompok umur lansia yaitu diumur 46-65 tahun sebanyak 27 orang Posisi kedua ditempati oleh kelompok umur dewasa dengan rentang usia 26-45 tahun sebanyak 13 orang dan yang paling sedikit ditempati oleh kelompok umur 5-11 tahun sebanyak 1 orang. Hasil yang sama ditemukan oleh Shabrina *et al* (2015) di RSUD Arifin Ahmad Riau menunjukkan kelompok umur terbanyak pasien sirosis hepatis yaitu kelompok umur lansia usia 46-65 tahun yaitu 190 orang dan yang paling sedikit adalah kelompok umur 5-11 tahun sebanyak 3 orang. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Pontianak bahwa penyakit sirosis hepatis lebih sering dialami oleh kelompok usia umur 46-65 tahun dan diikuti kelompok umur manula usia >60 tahun.

Penderita sirosis hepatis semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia yang diakibatkan menurunnya kapasitas fungsional baik pada tingkat seluler maupun organ. Penyakit ini merupakan penyakit hati kronik yang timbul seiring dengan bertambahnya umur. Perjalanan penyakit dari sirosis hepatis umumnya berlangsung sangat

lambat dan lama serta gejala dan tanda dari penyakit ini akan muncul jika pasien terpapar faktor resiko dalam waktu yang cukup lama

Di fase awal dari sirosis hati ini sering sekali banyak kasus yang tidak menimbulkan suatu gejala yang sangat signifikan. Namun, kebanyakan penderita menemukannya ketika penderita melakukan pemeriksaan kesehatan secara rutin karena kelainan dari penyakit lain. Apabila sirosis hati sudah semakin parah, gejala

yang lebih menonjol yaitu komplikasi yang diakibatkan dari sirosis hati. Seperti hilangnya rambut badan, gangguan tidur, dan terjadi demam namun tidak terlalu tinggi, gangguan siklus haid serta urin yang berwarna seperti teh pekat.⁷

Penuaan merupakan faktor resiko yang paling utama untuk sebagian besar penyakit kronis. Faktor umur umumnya berkorelasi dengan peningkatan stres oksidatif dan berkurangnya toleransi terhadap kerusakan oksidatif. Dalam sebuah penelitian yang menunjukkan peningkatan fibrosis hati dengan bertambahnya usia dengan reaksi inflamasi yang meningkat terutama terdiri dari limfosit CD4 (+) dan makrofag yang mengekspresikan sitokin sel T pembantu tipe 2 adalah faktor utama yang terlibat dalam kerentanan yang lebih tinggi terhadap fibrosis dengan bertambahnya usia. Sebuah studi baru-baru ini menyelidiki hubungan antara cedera hati yang bergantung pada usia dan fibrosis dengan lingkungan kekebalan. Hal ini menunjukkan bahwa respons fibrogenik terhadap cedera CCl₄ kronis jauh lebih besar di hati tua daripada di hati yang lebih muda, dan lebih dari itu, perekrutan dan dinamika makrofag mungkin merupakan komponen penting dalam penyakit fibrotik terkait usia yang berbeda. Studi lain juga memberikan bukti peran perubahan epigenetik dalam kaitannya dengan penuaan dan respons fibrotik terhadap cedera. Hal ini menunjukkan bahwa mutasi C / EBP α yang mirip orang tua menghasilkan tingkat fibrosis yang lebih tinggi setelah pengobatan kronis dengan CCl₄.⁸

Pada korelasi *Aminotransferase Platelet Ratio Index* (APRI) dan Kadar Bilirubin Serum pada pasien Sirosis Hepatis Akibat Infeksi Virus Hepatitis C, Indeks rasio *Aspartatamino*

transferase to platelet ratio index (APRI) adalah alat dengan biaya terbatas dan ketersediaan yang luas, Indeks APRI adalah pemeriksaan noninvasif yang menjanjikan untuk biopsi hati untuk mendeteksi fibrosis hati dan menilai secara sistematis keakuratan APRI dalam memprediksi fibrosis yang signifikan, fibrosis parah, dan tahap sirosis pada orang terinfeksi HCV / *human immunodeficiency virus* (HIV). Studi yang membandingkan APRI versus biopsi pada pasien HCV diidentifikasi melalui penelusuran literatur yang menyeluruh.⁹

Dalam penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Lin, *et al.*, tahun 2015 yang dilakukan menggunakan data dari 40 penelitian, dapat disimpulkan bahwa skor APRI yang lebih besar dari 1,0 memiliki sensitivitas 76% dan spesifisitas 72% untuk memprediksi sirosis. Selain itu, mereka menyimpulkan bahwa skor APRI yang lebih besar dari 0,7 memiliki sensitivitas 77% dan spesifisitas 72% untuk memprediksi fibrosis hati yang signifikan. Untuk deteksi sirosis, menggunakan skor *cut-off* APRI yaitu 2.0 lebih spesifik (91%) tetapi kurang sensitif (46%). Semakin rendah skor APRI (kurang dari 0,5), semakin besar nilai prediksi negatif (dan kemampuan untuk menyingkirkan sirosis) dan semakin tinggi nilainya (lebih besar dari 1,5) semakin besar nilai prediksi positifnya (dan kemampuan untuk mengatasi sirosis hepatitis); nilai *mid-range* kurang membantu. APRI saja kemungkinan tidak cukup sensitif untuk menyingkirkan penyakit yang signifikan. Beberapa bukti menunjukkan bahwa penggunaan beberapa indeks dalam kombinasi (seperti APRI plus *FibroTest*) atau pendekatan algoritmik dapat menghasilkan akurasi diagnostik yang lebih tinggi daripada menggunakan APRI saja.

APRI cenderung menunjukkan hasil yang kurang akurat untuk identifikasi fibrosis yang bermakna, fibrosis hepar berat, dan sirosis hepatitis pada pasien koinfeksi HIV/HCV dibandingkan pasien monoinfeksi HCV, yang berbeda dari meta-analisis sebelumnya. Akurasinya mungkin berkurang pada pasien koinfeksi karena trombositopenia terkait HIV atau antiretroviral. Berdasarkan hasil ini, APRI dapat digunakan dalam praktik klinis sebagai

alat yang baik untuk konfirmasi fibrosis dan sirosis parah ketika tanda dan pemeriksaan klinis lainnya tidak menentukan.¹⁰

Korelasi data rerata AST dengan kadar bilirubin serum dimana AST dan bilirubin merupakan suatu hasil produksi dari organ hepar yang dimana apabila terjadi kerusakan hepar, maka akan menyebabkan terjadinya kelainan pada hasil enzim hepar dan bilirubin. Hepar merupakan organ yang berperan dalam metabolisme bilirubin. Sebanyak 75% dari total bilirubin yang ada di dalam tubuh diperoleh dari destruksi sel darah, dan sisanya dihasilkan

dari katabolisme protein *heme*, serta inaktivasi eritopoiesis pada sumsum tulang. Dilihat dari pentingnya peran hepar dalam pembentukan bilirubin, jika terjadi kerusakan pada sel hati secara terus-menerus, maka semakin terganggu pula fungsi hepar dalam pembentukan bilirubin dan akan berpengaruh pada kadar bilirubin yang ada di dalam tubuh sehingga bilirubin tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya yang kemudian dapat menyebabkan keadaan icterus.¹¹

Peningkatan kadar AST dalam jumlah besar di dalam serum terjadi setelah terjadinya nekrosis jaringan yang luas. Kadar AST meningkat pada penyakit hati kronik. AST dikeluarkan ke dalam darah ketika hepar rusak. kadar AST darah kemudian dihubungkan dengan kerusakan sel hepar, seperti serangan hepatitis. AST biasanya terdapat dalam jaringan tubuh, terutama di jantung dan hepar, enzim itu dilepaskan ke dalam serum sebagai akibat dari cedera jaringan. Oleh karena itu kadar AST dalam serum dapat meningkat ketika terjadi kerusakan pada sel-sel hepar. Nilai rujukan normal AST untuk orang dewasa adalah 5-40 U/L.¹²

Dari hasil penelitian di atas peneliti berpendapat adanya hubungan data rerata yang signifikan antara peningkatan kadar AST dengan kadar bilirubin total dikarenakan ini berhubungan dengan kerusakan integritas sel hepatoseluler melalui nekroinflamasi persisten. AST dan bilirubin merupakan suatu hasil produksi dari organ hati yang dimana apabila terjadi kerusakan hati, maka akan menyebabkan terjadinya kelainan pada

hasil enzim hati dan bilirubin. Dilihat dari pentingnya peran organ hati dalam pembentukan bilirubin, jika semakin terus terjadi kerusakan pada sel hati, maka semakin terganggu pula fungsi hati dalam pembentukan bilirubin dan akan berpengaruh pada kadar bilirubin yang ada di dalam tubuh sehingga bilirubin tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya kemudian dapat menyebabkan ikterus.

Hal yang sama ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Aleya, 2014. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Penelitian ini menggunakan analisis korelasi pearson dan ditemukan korelasi yang bermakna serta searah antara kadar AST dan ALT dengan kadar bilirubin serum. Korelasi yang signifikan antara ALT dan AST dengan kadar bilirubin serum merupakan faktor *host* sebagai progresivitas dari penyakit hepatitis c. peningkatan kadar AST dan ALT merupakan respon terhadap *mitochondrial injury* yang sangat erat hubungannya dengan infeksi hepatitis c dan progresivitas fibrosis hepar.¹³

Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Hidayat *et al*, 2015. Pada penelitian ini berdasarkan uji korelasi spearman didapatkan nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$) dan nilai koefisien korelasi sebesar 0,657. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar bilirubin serum total dan kadar SGOT serum dengan besarnya kekuatan hubungan yaitu dalam kategori kuat. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Wasem *et al* tahun 2010 dan kumar *dkk* tahun 2013 dengan nilai $P < 0,05$ dan nilai koefisien korelasi adalah 0,75 dan 0,91 hal ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara kadar bilirubin serum total dan kadar ALT dan AST pada penderita sirosis hepatis.¹⁴

Korelasi data rerata ALT dengan kadar bilirubin serum terdapat *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) atau *Alanine Transaminase* (ALT) Enzim ini akan keluar dari sel hepar apabila sel hati mengalami kerusakan sehingga dengan sendirinya akan menyebabkan peningkatan kadarnya dalam serum darah. ALT adalah suatu enzim yang berfungsi sebagai katalis berbagai fungsi

tubuh. ALT dianggap lebih spesifik untuk menilai kerusakan hepar dibandingkan AST.¹⁵

Korelasi yang signifikan antara ALT dengan bilirubin total menunjukkan bahwa peningkatan kadar ALT dan bilirubin merupakan faktor *host* sebagai progresivitas dari penyakit ikterus obstruktif. Peningkatan kadar ALT disebabkan oleh kerusakan hepatosit. Penyebab utama peningkatan kadar ALT yaitu hepatitis virus. Bilirubin merupakan produk pemecahan akhir dari *heme*, meningkat pada kerusakan sel hepar dan kolestasis. ALT dan bilirubin merupakan suatu hasil produksi dari organ hepar yang dimana apabila terjadi kerusakan hepar, maka akan menyebabkan terjadinya kelainan pada hasil enzim hepar dan bilirubin.

Pada penelitian ini ditemukan peningkatan kadar ALT pada penderita ikterus obstruktif disertai dengan peningkatan kadar bilirubin. Peningkatan kadar enzim ALT 5-15 kali dari nilai normal yang terjadi pada pasien dapat disebabkan oleh beberapa kondisi yang terkait dengan cedera hepatoseluler. Peningkatan enzim ini berhubungan dengan kerusakan integritas sel hepatoseluler melalui nekroinflamasi persisten. Meskipun kadar enzim dapat menjadi penanda nekrosis hepatoseluler, kadar tersebut tidak berhubungan dengan klinis. Kadar ALT biasanya lebih meningkat dibandingkan dengan kadar AST kecuali pada penyakit hepar kronik¹⁶

Hasil yang sama ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Aleya, 2014. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Penelitian ini menggunakan analisis korelasi pearson dan ditemukan korelasi yang bermakna serta searah antara kadar AST dan ALT dengan kadar bilirubin serum. Korelasi yang signifikan antara ALT dan AST dengan kadar bilirubin serum merupakan faktor *host* sebagai progresivitas dari penyakit hepatitis c. peningkatan kadar AST dan ALT merupakan respon terhadap *mitochondrial injury* yang sangat erat hubungannya dengan infeksi hepatitis c dan progresivitas fibrosis hepar.¹³

Korelasi data rerata platelet dengan kadar bilirubin serum dimana Platelet adalah fragmen sitoplasma megakariosit yang tidak berinti dan terbentuk di sumsum tulang.

Platelet matang berukuran 2-4 μm , berbentuk cakram bikonveks dengan volume 5-8 fl. Platelet setelah keluar dari sumsum tulang, sekitar 20-30% Platelet mengalami sekuestrasi di limpa (Kosasih, 2008).¹⁶

Pada pasien sirosis hepatis, jumlah platelet dapat mengalami penurunan atau trombositopenia karena adanya hipertensi porta. Hipertensi porta terjadi akibat peningkatan resistensi intrahepatik terhadap aliran darah porta akibat adanya nodul degeneratif yang akan memicu trombositopenia yang diakibatkan hiperagregasi platelet secara terus menerus.

Trombopoietin adalah suatu hormon glikoprotein yang dihasilkan hepar yang bekerja sebagai pengatur utama produksi platelet dengan cara menstimulasi megakariopoiesis dan maturasi platelet sehingga menyebabkan terganggunya keseimbangan antara destruksi dan produksi platelet yang mengakibatkan trombositopenia. Trombopoietin diproduksi di hati oleh sel parenkim dan sel endotel sinusoid, dan di ginjal oleh sel tubulus proksimal. Adapula yang diproduksi di sel-sel stroma otot dan sumsum tulang. Pada hepar, produksinya ditambah oleh interleukin 6 (IL-6). Namun, pada hati dan juga ginjal adalah situs utama dari produksi trombopoietin. Trombopoietin mengatur diferensiasi megakaryosit dan platelet. Umpan balik negatifnya berbeda dengan kebanyakan hormon dalam endokrinologi. Efektor mengatur hormon secara langsung.

Trombopoietin terikat pada permukaan platelet dan megakaryosit oleh reseptor mpl (CD110). Di dalam platelet itu dihancurkan, sementara di dalam megakaryosit memberikan sinyal pematangan mereka dan produksi platelet secara berurutan. Dengan demikian, ikatan hormon pada sel ini mengurangi paparan megakaryosit lebih lanjut terhadap hormon. Oleh karena itu, konsentrasi Platelet yang naik turun dan megakaryosit mengatur kadar trombopoietin.

Platelet dan megakaryosit yang rendah menyebabkan tingkat paparan trombopoietin yang lebih tinggi pada sel sumsum tulang yang tidak diferensiasi dan menjadi megakaryosit dan pematangan sel sel ini akan berlangsung

dalam jangka waktu yang lama. Di sisi lain, konsentrasi platelet dan megakaryosit yang tinggi menyebabkan lebih banyak kerusakan trombopoietin dan dengan demikian mengurangi ketersediaan trombopoietin pada sumsum tulang. Ketika virus Hepatitis C masuk ke aliran darah dan sampai di hepar, HCV akan menempel pada sel-sel hepar dan mulai berproliferasi. Sel-sel hepar menjadi destruksi dan terjadi fibrosis. Pada saat fibrosis, trombopoietin akan menurun dan terjadi trombositopenia.¹⁷

Hasil sama ditemukan oleh Takemoto *et al* pada tahun 2009 yang melakukan penelitian di RS Kyushu di Jepang pada 44 pasien yang terdiri dari 27 pria dan 17 wanita dengan infeksi virus hepatitis C yaitu semakin tinggi APRI maka akan semakin rendah kadar bilirubin serum pada pasien hepatitis C kronik. Ada pula penelitian yang dilakukan oleh Wai *et al* pada tahun 2013 bahwa dari 192 pasien dengan rata-rata umur 46 tahun adalah laki-laki

sebanyak 123 orang dan 69 wanita. APRI dengan menggunakan AST dan Platelet dapat memprediksikan secara signifikan pada fibrosis dan sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis C dengan keakurasian yang sangat tinggi yaitu sekitar 81%. Dan dijelaskan pula bahwa semakin tinggi nilai APRI maka akan semakin rendah pula kadar bilirubin serum pada penderita sirosis hepatis akibat infeksi virus hepatitis C.

Pada hasil penelitian analisis univariat, karakteristik responden diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu usia dan jenis kelamin pada tiap responden. Total keseluruhan responden pada penelitian ini adalah 74 responden yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 43 pasien DM tipe 2 tanpa hipertensi dan 31 pasien DM tipe 2 dengan hipertensi. Kemudian didapatkan hasil rentang usia responden yaitu umur sekitar 40 tahun sampai 65 tahun pada dua kelompok pasien. Berdasarkan usia responden pada hasil penelitian juga diklasifikasikan menjadi tiga kelompok yaitu usia 40-50 tahun, 51-60 tahun dan >60 tahun. Kemudian untuk kelompok pasien DM tipe 2 tanpa hipertensi didapatkan hasil presentase terbesar pada kelompok usia 51-60 tahun sebesar 49%. Kelompok pasien

DM tipe 2 dengan hipertensi didapatkan hasil presentase terbesar pada usia 51-60 tahun adalah 55%. Hubungan usia dengan kejadian diabetes melitus yang telah dilakukan di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Soewondo Kendal (2011) dibuktikan adanya hubungan yang signifikan antara usia dengan kejadian diabetes melitus.

Hasil penelitian membuktikan bahwa manusia mengalami penurunan fisiologis saat usia menginjak lebih dari 40 tahun. Semakin bertambahnya usia, maka risiko untuk menderita diabetes melitus akan meningkat terutama pada ketika umur ≥ 45 tahun. Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Riskesdas (2007) yaitu adanya kecenderungan prevalensi penyakit diabetes melitus meningkat dengan bertambahnya usia, namun prevalensinya cenderung akan menurun setelah usia 65 tahun.⁸

Terjadinya DM tipe 2 pada golongan usia tua lebih sering terjadi bukan hanya dari faktor fisiologis saja, tetapi terjadi karena adanya faktor lingkungan. DM tipe 2 pada orang dewasa lebih sering terjadi karena memiliki pola hidup yang tidak sehat, obesitas, riwayat keturunan DM tipe 2 dan ras kulit hitam.⁹

Karakteristik jenis kelamin didapatkan hasil terbesar untuk kelompok DM tipe 2 tanpa hipertensi adalah sebesar 53,5% berjenis kelamin laki-laki dan hasil yang didapatkan pada kelompok DM tipe 2 dengan hipertensi sebesar 55% berjenis kelamin laki-laki. Karakteristik dari jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang menjadi pemicu untuk meningkatnya kadar LDL kolesterol pada pasien DM tipe 2. Pada kelompok DM tipe 2 dengan hipertensi lebih banyak dialami pada laki-laki karena laki-laki lebih mempunyai kecenderungan lebih tinggi mengalami penyakit jantung koroner daripada perempuan.¹⁰

Penelitian mengatakan bahwa penderita DM dengan hipertensi mayoritas adalah laki-laki yaitu dengan usia paling banyak diatas 50 tahun. Ini terjadi karena laki-laki adalah perokok dan merokok merupakan salah satu faktor risiko yang berkontribusi cukup tinggi untuk terjadinya hipertensi, proporsi responden yang merokok dan

terkena hipertensi pada pasien DM mencapai 90,5%.¹¹

Hasil penelitian yang telah dilakukan sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Wijaya (2010) di RSUD dr. Moewardi Surakarta pada Mei-April 2010 yang menyimpulkan adanya peningkatan rerata kadar LDL kolesterol pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 tanpa hipertensi. Meningkatnya LDL kolesterol selain akibat dari keadaan resistensi insulin juga disebabkan karena adanya proses disfungsi endotel akibat hipertensi. Tingginya tekanan darah ini yang menyebabkan jantung akan bekerja dengan memompa lebih kuat. Kemudian aliran darah akan menjadi lebih kuat dan mempengaruhi elastisitas pembuluh darah menjadi lemah. Ini akan memicu LDL teroksidasi atau small dense akan terkumpul dalam dinding endotel arteri yang akan mengakibatkan kadar LDL kolesterol meningkat dalam serum.¹²

Simpulan

Terdapat korelasi positif dan sangat kuat antara *aminotransferase platelet ratio index* (APRI) dan Kadar Bilirubin Serum dimana semakin tinggi kadar AST pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C maka akan semakin tinggi pula kadar Bilirubin Serum pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Terdapat korelasi positif dan kuat antara data rerata AST dan Kadar Bilirubin Serum dimana semakin tinggi kadar AST pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C maka akan semakin tinggi pula kadar Bilirubin Serum pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Terdapat korelasi positif dan kuat antara data rerata ALT dan Kadar Bilirubin Serum dimana semakin tinggi kadar ALT pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C maka akan semakin tinggi pula kadar Bilirubin Serum pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Terdapat korelasi negatif dan cukup antara data rerata Platelet dan Kadar Bilirubin Serum

dimana semakin rendah kadar Platelet pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C maka akan semakin tinggi kadar Bilirubin Serum pada pasien Sirosis Hepatis akibat infeksi virus hepatitis C di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Daftar Pustaka

1. WHO Global Report on Liver Cirrhosis. .2017
2. WHO Global Report on Liver Cirrhosis 2019
3. Nurdjanah S, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke 6. Jakarta: Internal Publishing; 2014.
4. Keren, R., Xianqun Luan., Friedman, S., Saddlemire, S., Cnaan, A., Bhutani, V. A Comparison of Alternative Risk Assessment Strategies for Predicting Significant Hyperbilirubinemia in Term and Near- Term Infants Journal of the American Academy of Medical. 2018;121.
5. Mattos, Angelo & Mattos, Angelo & Daros, Larissa & Muszkopf, Maiara. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) for the non-invasive prediction of esophageal varices. Annals of hepatology; 2013.
6. Husain, A., Chiwhane, A., & Kirnake, V. Non-invasive assessment of liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Clinical and experimental hepatology*;2020.
7. Ferri, FF. Liver Cirrhosis. Ferri's clinical advisor. USA.2015; 297-298.
8. Kim, I. H., Kisseleva, T., & Brenner, D. A. Aging and liver disease. *Current opinion in gastroenterology*;2015
9. Steven L. Rathgeber, Orlee R. Guttman, Anna F. Lee, Christine Voss, Nicole M. Hemphill, Richard A. Schreiber, Kevin C. Harris, Fontan-Associated Liver Disease: 2020. Spectrum of Disease in Children and Adolescents, Journal of the American Heart Association;2017
10. Jeongin Yoo, Jeong Min Lee, Ijin Joo, Jeong Hee Yoon. Assessment of liver fibrosis using 2-dimensional shear wave elastography: a prospective study of intra- and inter-observer repeatability

and comparison with point shear wave elastography;2020.

11. Spiritia. Strategi Nasional Penanggulangan HIV/AIDS. Ringkasan patologi klinik, Edisi ke-2. Jakarta: EGC;2018.
12. Davison S, Boxall EH. Infective Disorders of the liver. Dalam: Kelly D. Diseases of the liver and biliary system in children. Edisi ketiga. Blackwell Publishing;2008.
13. Aleya, Khairunisa Berawi. Korelasi pemeriksaan laboratorium SGOT/SGPT dengan kadar bilirubin serum pada pasien hepatitis c di ruang penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung pada bulan Januari-Desember;2014.
14. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. complications and treatment. Am Fam Physician;2016.
15. Chigbu, D. I., Loonawat, R., Sehgal, M., Patel, D., & Jain, P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence;2019.
16. Liu, Y., Zhao, P., Cheng, M., Yu, L., Cheng, Z., Fan, L., & Chen, C. AST to ALT ratio and arterial stiffness in non-fatty liver Japanese population:a secondary analysis based on a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*;2018.
17. Korosh Khalili M.D. Hepatocellular carcinoma(HCC)among indeterminate nodules. University Health Network, Princess Margaret Hospital, Toronto, ON, Canada, Department of Gastroenterology, University of Toronto, University Health Network, Princess Margaret Hospital, Toronto, ON, Canada;2012.