

IMPLEMENTASI SKOR FIBROSIS NON-INVASIF (FIB-4, NFS) UNTUK SKRINING MASLD DI LAYANAN PRIMER NEGARA BERPENGHASILAN MENENGAH

Gusti Rama Dwitiya¹, Muhammad Zulfikar Rizki Aditya²

Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman¹

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo²

Email: gustirama1997@gmail.com¹, drfiko24@gmail.com²

Informasi Abstract

Volume : 3
Nomor : 6
Bulan : Juni
Tahun : 2026
E-ISSN : 3062-9624

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) has become the leading cause of chronic liver disease in middle-income countries, with advanced fibrosis serving as the strongest prognostic determinant, yet limited access to liver biopsy and elastography in primary care settings necessitates the use of non-invasive fibrosis scores such as the Fibrosis-4 Index (FIB-4) and NAFLD Fibrosis Score (NFS). This narrative review was conducted through systematic searches in PubMed and Scopus from January 2015 to December 2024, focusing on studies reporting diagnostic performance or implementation experiences of FIB-4 and NFS in Asia and middle-income countries. Results demonstrate that FIB-4 offers operational superiority with negative predictive values reaching 90 to 99.7% at low cutoffs while requiring only four routine laboratory parameters, and two-tier algorithms using FIB-4 reduce unnecessary referrals by 60 to 75% without increasing missed diagnosis risk. In the Indonesian context, where MASLD prevalence reaches 51.0% (highest in Asia) and the Prolanis infrastructure routinely collects laboratory data from hundreds of thousands of high-risk patients, the potential for national-scale implementation is substantial but hindered by limited healthcare worker knowledge, laboratory method variability across facilities, and fragmented referral systems. This review concludes that FIB-4 is the most feasible score for fibrosis screening in primary care, with implementation requiring local cutoff validation, digital integration through the SATUSEHAT platform, laboratory standardization, continuous training, and strengthened tiered referral systems to transform approaches from reactive to proactive in preventing cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Keyword: MASLD, FIB-4, NFS, fibrosis screening, primary care, middle-income countries

Abstrak

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) telah menjadi beban penyakit hati kronik terbesar di negara berpenghasilan menengah, dengan fibrosis lanjut sebagai penentu prognosis terkuat, namun keterbatasan akses biopsi hati dan elastografi di layanan primer menuntut penggunaan skor fibrosis non-invasif seperti Fibrosis-4 Index (FIB-4) dan NAFLD Fibrosis Score (NFS). Kajian ini merupakan narrative review yang dilakukan melalui pencarian sistematis pada PubMed dan Scopus periode Januari 2015 hingga Desember 2024, dengan fokus pada studi yang melaporkan kinerja diagnostik atau pengalaman implementasi FIB-4 dan NFS di Asia dan negara berpenghasilan menengah. Hasil kajian menunjukkan bahwa FIB-4 memiliki keunggulan operasional dengan nilai prediksi negatif mencapai 90 hingga 99,7% pada cutoff rendah dan hanya memerlukan empat parameter laboratorium rutin, sementara algoritma dua tahap berbasis FIB-4 mampu mengurangi

rujukan tidak perlu hingga 60 sampai 75% tanpa meningkatkan risiko missed diagnosis. Dalam konteks Indonesia, dengan prevalensi MASLD mencapai 51,0% (tertinggi di Asia) dan infrastruktur Prolanis yang secara rutin mengumpulkan data laboratorium pada ratusan ribu pasien berisiko tinggi, potensi implementasi skala nasional sangat besar, namun terhambat oleh keterbatasan pengetahuan tenaga kesehatan primer, variabilitas metode laboratorium antar fasilitas, dan sistem rujukan yang terfragmentasi. Kajian ini menyimpulkan bahwa FIB-4 merupakan skor paling layak untuk skrining fibrosis di layanan primer, dengan implementasi yang memerlukan validasi lokal cutoff, integrasi digital melalui platform SATUSEHAT, standardisasi laboratorium, pelatihan berkelanjutan, dan penguatan sistem rujukan bertingkat untuk mentransformasi pendekatan dari reaktif menjadi proaktif dalam pencegahan sirosis dan karsinoma hepatoseluler.

Kata Kunci: MASLD, FIB-4, NFS, skrining fibrosis, layanan primer, negara berpenghasilan menengah

A. PENDAHULUAN

Konsensus hepatologi global terkini menandai peralihan mendasar dalam pemahaman penyakit hati berlemak: istilah *Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)* secara resmi digantikan oleh *Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)*. Perubahan nomenklatur ini tidak sekadar terminologis, melainkan mencerminkan pergeseran paradigma dari fokus pada akumulasi lemak hepatik menuju pengakuan bahwa disfungsi metabolik merupakan inti patofisiologis dari penyakit ini (Duseja et al., 2025). Pendekatan baru ini juga dirancang untuk mengurangi stigma linguistik seputar kata *fatty* dan *non-alcoholic*, sekaligus memungkinkan diagnosis MASLD berkoeksistensi dengan faktor hepatotoksik lain, seperti konsumsi alkohol ringan atau infeksi virus, tanpa mengaburkan etiologi metabolik utamanya (Acierno et al., 2025).

Dalam konteks global, MASLD kini menjadi penyebab utama penyakit hati kronis di seluruh dunia. Prevalensi global mencapai hampir 38%, dengan beban terbesar terkonsentrasi di negara berpenghasilan menengah (Z. M. Younossi et al., 2025). Dalam konteks Indonesia, epidemi ini dipercepat oleh transisi epidemiologis yang pesat, seperti peningkatan prevalensi obesitas sentral, diabetes melitus tipe 2 (T2DM), dan dislipidemia (Carnicero et al., 2025; Sonderup et al., 2025). Fenomena ini diperparah oleh tingginya prevalensi *lean* MASLD di Asia, di mana individu dengan indeks massa tubuh (BMI) normal tetap dapat mengalami steatosis signifikan, sehingga sering terlewat dalam skrining konvensional (Park et al., 2023).

Dalam perkembangan MASLD, fibrosis hati –bukan steatosis atau inflamasi– telah terbukti sebagai penentu prognosis terkuat. Sejumlah studi kohort prospektif menunjukkan bahwa pasien dengan fibrosis stadium F3–F4 memiliki risiko mortalitas hati maupun kardiovaskular jangka panjang yang jauh lebih tinggi dibandingkan mereka dengan fibrosis

minimal atau tanpa fibrosis (Harrison et al., 2020; Muzurović et al., 2025). Oleh karena itu, deteksi dini fibrosis lanjut menjadi pilar krusial dalam strategi pencegahan komplikasi serius, termasuk sirosis dan karsinoma hepatoseluler.

Namun, kendala aksesibilitas menghambat penerapan strategi ini, khususnya di layanan primer. Biopsi hati, meskipun merupakan gold standard, tidak layak digunakan untuk skrining populasi karena sifatnya yang invasif, risiko komplikasi, serta variabilitas antar-penilai dalam interpretasi histopatologis (Abdelhameed et al., 2024). Sementara itu, elastografi seperti FibroScan, masih sangat terbatas ketersediaannya di fasilitas primer, terutama di luar perkotaan (Ravndal et al., 2023). Kesenjangan antara kebutuhan klinis dan kapasitas sistem kesehatan ini menjadi tantangan utama di negara berpenghasilan menengah.

Dalam konteks tersebut, skor fibrosis non-invasif berbasis biomarker serum menawarkan solusi yang realistis, terjangkau, dan mudah diintegrasikan ke dalam alur kerja layanan primer. Dua skor yang paling banyak divalidasi adalah *Fibrosis-4 Index* (FIB-4) dan *NAFLD Fibrosis Score* (NFS). Keduanya memanfaatkan parameter klinis dan laboratorium rutin untuk memprediksi risiko fibrosis lanjut, memungkinkan stratifikasi risiko skala besar tanpa biaya tambahan signifikan (Edizioni et al., 2024). Namun, dalam praktiknya, FIB-4 menunjukkan keunggulan operasional di layanan primer karena hanya memerlukan empat parameter yang hampir selalu tersedia –usia, AST, ALT, dan trombosit. Sementara itu, NFS membutuhkan data yang sering tidak terdokumentasi secara akurat, seperti albumin serum atau status glikemik (Chen et al., 2024; Prasad et al., 2023).

Melalui pendekatan *narrative review*, artikel ini bertujuan menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai implementasi FIB-4 dan NFS dalam skrining fibrosis pada MASLD di layanan primer negara berpenghasilan menengah. Di sisi lain, peneliti juga mencoba melakukan kontekstualisasi pada kasus Indonesia, baik tantangan ataupun peluang kebijakan di Indonesia. Dengan mengacu pada sintesis temuan dari 48 studi terkini, penelitian ini mencoba memberikan empat *narrative review*, yaitu (1) gambaran epidemiologis MASLD di negara berpenghasilan menengah, (2) konsep dan komponen skor fibrosis non-invasif, (3) kinerja diagnostik FIB-4 dan NFS, dan (4) bukti dan tantangan implementasi di Asia dan negara berkembang. –artikel bersumber dari Scopus dan PubMed database, selama rentang 2015–2025.

B. METODE PENELITIAN

Kajian ini merupakan *narrative review* yang bertujuan menganalisis implementasi skor fibrosis non-invasif, khususnya FIB-4 dan NFS, dalam skrining *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)* di layanan primer negara berpenghasilan menengah. Pendekatan ini dipilih untuk memberikan sintesis kritis, reflektif, dan kontekstual terhadap bukti ilmiah, sekaligus menyusun narasi yang menjawab empat aspek utama, yaitu (1) gambaran epidemiologis MASLD di negara berpenghasilan menengah, (2) konsep dan komponen skor fibrosis non-invasif, (3) kinerja diagnostik FIB-4 dan NFS, dan (4) bukti dan tantangan implementasi di Asia dan negara berkembang.

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada dua *database*, yaitu (1) PubMed, dan (2) Scopus, dengan periode publikasi dari tahun 2015 hingga 2025. Rentang waktu ini dipilih untuk memastikan cakupan literatur yang mencerminkan transisi terminologis dari NAFLD ke MASLD (resmi diadopsi sejak 2023) serta perkembangan terkini dalam praktik skrining dan manajemen MASLD. Strategi pencarian menggunakan sintaks *advanced search* pada PubMed dan Scopus yang dirancang untuk memaksimalkan sensitivitas dan relevansi topik. Seleksi akhir dilakukan melalui penilaian kritis relevansi geografis, dan kesesuaian konteks layanan primer di negara berpenghasilan menengah, khususnya Indonesia. Berikut adalah Tabel yang menjelaskan sintaks *advanced search* dan jumlah artikel final yang digunakan,

Tabel 1 Strategi Pencarian dan Kriteria Seleksi pada Pubmed dan Scopus

Komponen	PubMed	Scopus
<p>Strategi Pencarian Menggunakan <i>Advanced Search</i></p>	<p>```("Asia"[TIAB] OR "Indonesia"[TIAB] OR "Malaysia"[TIAB] OR "Thailand"[TIAB] OR "middle income"[TIAB] OR "developing country"[TIAB]) AND ("primary care"[TIAB] OR "primary health"[TIAB]) AND ("FIB-4"[TIAB] OR "fibrosis-4"[TIAB] OR NFS[TIAB] OR "NAFLD fibrosis score"[TIAB] OR "non-invasive"[TIAB]) AND (fibrosis[TIAB] OR "hepatic fibrosis"[TIAB]) AND (Fatty Liver[MeSH Major Topic]) AND (MASLD[TIAB] OR "Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[TIAB] OR NAFLD[TIAB] OR "non-alcoholic</p>	<p>```TITLE-ABS-KEY((NAFLD OR "Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease" OR MASLD) AND (Fibrosis OR "Liver fibrosis") AND ("Non Invasive" OR "Non-Invasive" OR noninvasive OR "non invasive") AND (Emerging OR "Developing Countries" OR "Low and Middle Income Countries")) AND (PUBYEAR > 2015) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE,"English")) AND (LIMIT-TO (OA,"all"))```</p>

	fatty liver disease"[TIAB])""	
Jumlah Hasil Awal	66 artikel	37 artikel
Kriteria Inklusi	(1) Studi observasional, uji diagnostik, tinjauan sistematis, laporan implementasi, atau panduan klinis, (2) Melaporkan data kinerja diagnostik atau pengalaman penerapan FIB-4/NFS, (3) Dilakukan di negara berpenghasilan menengah atau Asia, (4) Bukan merupakan studi dengan populasi anak, (5) Bukan merupakan penyakit hati non metabolik, dan (6) Menyediakan data relevan untuk sub-bab 3.1–3.4	
Jumlah Final	48 artikel	

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada Bab Hasil terdapat empat sub-bab yang akan di bahas, yaitu (1) gambaran umum MASLD di negara berpenghasilan menengah, (2) konsep skor fibrosis non-invasif, (3) kinerja diagnostic FIB-4 dan NFS, dan (4) data di Asia dan negara berkembang. Penjelasan untuk keempat sub-bab tersebut adalah sebagai berikut,

3.1 Gambaran Umum MASLD di Negara Berpenghasilan Menengah

Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) telah menjadi beban penyakit hati kronis terbesar di negara berpenghasilan menengah, mencerminkan percepatan transisi epidemiologis yang dipicu oleh urbanisasi, perubahan pola makan, dan peningkatan prevalensi sindrom metabolik. Prevalensi MASLD di kawasan ini bervariasi antara 30% hingga 46%, tergantung pada latar belakang demografis, akses layanan kesehatan, dan faktor

lingkungan (Kan et al., 2025). Di kawasan Timur Tengah dan Afrika Utara (MENA), prevalensi MASLD meningkat tajam dari 35,4% (2008–2016) menjadi 46,2% (2017–2020), menandakan laju percepatan yang lebih cepat dibandingkan kawasan lain (Younossi et al., 2024).

Di Asia, termasuk Indonesia, MASLD kini menjadi penyebab dominan hepatomegali idiopatik dan peningkatan enzim hati yang terdeteksi di layanan primer (Sonderup et al., 2025). Fenomena ini diperparah oleh tingginya prevalensi *lean* MASLD. Dalam konteks tersebut, individu dengan indeks massa tubuh (BMI) normal, namun mengalami steatosis signifikan. Kondisi ini relatif umum di populasi Asia dan sering terlewatkan dalam skrining konvensional yang berbasis antropometri (Ochoa-Allemant et al., 2025; Park et al., 2023). Data terbaru menunjukkan bahwa prevalensi MASLD di Indonesia mencapai 51,0%. Nilai prevalensi tersebut menjadikan Indonesia sebagai salah satu negara dengan prevalensi MASLD yang tertinggi secara global (Li et al., 2019; Teng et al., 2023).

Profil pasien MASLD di negara berpenghasilan menengah ditandai oleh triad metabolik, yaitu (1) diabetes melitus tipe 2 (T2DM), (2) obesitas sentral, dan (3) dislipidemia. Sekitar 68,7% pasien T2DM di kawasan MENA juga mengidap MASLD, menegaskan hubungan erat antara disfungsi metabolik dan steatosis hepatik (Carnicero et al., 2025). Obesitas, khususnya obesitas sentral, meningkatkan risiko MASLD hingga 2,5 kali lipat dibandingkan populasi umum (Younossi et al., 2024). Sementara itu, dislipidemia, terutama peningkatan trigliserida dan non-HDL kolesterol, tidak hanya berfungsi sebagai biomarker tetapi juga berkontribusi langsung terhadap akumulasi lipid hepatik dan aktivasi jalur inflamasi yang memicu progresi ke steatohepatitis metabolik (MASH) dan fibrosis lanjut (Accacha et al., 2025; Cuthbertson et al., 2025).

Perlu dicatat bahwa beban MASLD tidak hanya terbatas pada komplikasi hepatik. Studi longitudinal terbaru menunjukkan bahwa pasien MASLD di negara berpenghasilan menengah memiliki risiko lebih tinggi terhadap penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal kronis (CKD), dan gangguan kognitif dini. Semua penyakit tersebut berpotensi memperburuk beban sistem kesehatan yang sudah terbatas (Saidi et al., 2025; Weinstein et al., 2022). Kombinasi faktor metabolik, epidemiologis, dan komorbiditas ekstrahepatik ini menjadikan populasi di layanan primer negara berpenghasilan menengah sebagai kelompok prioritas untuk strategi skrining fibrosis yang proaktif, berkelanjutan, dan terintegrasi.

3.2 Konsep Skor Fibrosis Non-Invasif

Dalam strategi triase awal fibrosis pada *Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)*, dua skor fibrosis non-invasif paling banyak digunakan adalah *Fibrosis-4*

Index (FIB-4) dan *NAFLD Fibrosis Score (NFS)*. Keduanya dirancang untuk memprediksi risiko fibrosis lanjut (stadium $\geq F2$ atau $\geq F3$) berdasarkan parameter yang tersedia dalam praktik klinis sehari-hari, namun berbeda secara mendasar dalam kompleksitas dan kelayakan implementasi di layanan primer.

FIB-4 merupakan skor yang paling sederhana dan praktis. Skor ini dihitung menggunakan empat parameter yang hampir selalu tersedia dalam pemeriksaan laboratorium rutin: usia (tahun), kadar aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) (keduanya dalam satuan U/L), serta jumlah trombosit ($10^9/L$). Skor ini menghasilkan nilai kontinu yang kemudian dikategorikan berdasarkan cut-off yang telah divalidasi secara luas: $<1,30$ untuk menyingkirkan fibrosis lanjut (*rule-out*), $1,30-2,67$ untuk zona *intermediate*, dan $>2,67$ untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi (*rule-in*) (Kim et al., 2025; Yip et al., 2025). Keunggulan utama FIB-4 terletak pada ketersediaan parameter di fasilitas primer, termasuk dalam sistem layanan kronis seperti Prolanis di Indonesia.

Sebaliknya, NFS memerlukan enam komponen: usia, indeks massa tubuh (BMI), status hiperglikemia yang berkaitan dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 atau kadar glukosa puasa ≥ 100 mg/dL, rasio AST/ALT, jumlah trombosit, dan kadar albumin serum (Chen et al., 2024). Meskipun NFS memiliki spesifisitas tinggi pada *cut-off* atas ($>0,676$), kompleksitas parameternya menghambat penerapan di negara berpenghasilan menengah. BMI tidak selalu diukur secara konsisten dalam kunjungan rutin. Status glikemik juga sering tidak terdokumentasi dengan akurat. Di sisi lain, albumin serum –yang memerlukan biaya tambahan– jarang dimasukkan dalam panel laboratorium dasar di puskesmas atau klinik primer (Prasad et al., 2023; Ravndal et al., 2023).

Perbedaan struktural ini menjadikan FIB-4 sebagai pilihan utama dalam algoritma skrining berbasis layanan primer. FIB-4 tidak hanya lebih mudah dihitung, tetapi juga memiliki nilai prediksi negatif (NPV) yang sangat tinggi (90–99,7%) pada cut-off rendah, sehingga sangat efektif untuk menyingkirkan fibrosis lanjut tanpa perlu rujukan atau pemeriksaan lanjutan pada sebagian besar pasien (Álvares-da-Silva et al., 2025; Park et al., 2023). Dalam konteks beban sistem kesehatan yang terbatas, kemampuan ini menjadi krusial untuk menghindari rujukan tidak perlu dan mengalokasikan sumber daya elastografi atau hepatolog hanya kepada pasien yang benar-benar berisiko.

Dengan demikian, konsep skor fibrosis non-invasif bukan hanya soal validitas diagnostik, tetapi juga kesesuaian operasional dengan realitas infrastruktur layanan primer. FIB-4, dengan struktur minimalis dan kinerja yang telah terbukti di berbagai populasi,

termasuk di Asia dan negara berpenghasilan menengah, menjadi fondasi paling realistis untuk strategi skrining MASLD yang berkelanjutan dan skalabel.

3.3 Kinerja Diagnostik FIB-4 dan NFS

Dalam konteks skrining fibrosis pada Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), kinerja diagnostik skor non-invasif dinilai terutama berdasarkan kemampuannya menyingkirkan fibrosis lanjut (stadium $\geq F2$ atau $\geq F3$). Tujuan ini sangat krusial di layanan primer, di mana sumber daya terbatas dan strategi rule-out efisien dapat mencegah rujukan tidak perlu serta mengoptimalkan alokasi elastografi atau biopsi.

FIB-4 secara konsisten menunjukkan kinerja diagnostik yang unggul dalam berbagai populasi global, termasuk di Asia dan negara berpenghasilan menengah. Skor ini memiliki nilai prediksi negatif (NPV) yang sangat tinggi, berkisar antara 90% hingga 99,7% pada *cut-off* rendah, tergantung pada karakteristik demografis dan keberadaan komorbiditas seperti diabetes melitus tipe 2 (T2DM) (Park et al., 2023; Yip et al., 2025). Pada *cut-off* $<1,30$, yang telah divalidasi secara luas di populasi Asia, FIB-4 mencapai sensitivitas 90,2% dan NPV 99,7%, Nilai tersebut menjadikan FIB-4 sebagai indeks yang relatif baik dalam memvalidasi fibrosis tingkat lanjut (Deb et al., 2025; Xiao et al., 2025).

Di sisi lain, pada *cut-off tinggi* ($>2,67$), FIB-4 menunjukkan spesifisitas mencapai 92%. Meskipun sensitivitasnya menurun, karakteristik ini menjadikan FIB-4 sangat cocok untuk mengidentifikasi pasien prioritas rujukan ke layanan sekunder atau spesialis hepatologi (Álvares-da-Silva et al., 2025; Han et al., 2024). Bahkan pada populasi dengan *lean* MASLD, yang umum di Asia tetapi sering terlewat dalam skrining berbasis antropometri, FIB-4 tetap mempertahankan akurasi diagnostik yang tinggi (Park et al., 2023).

Sebaliknya, *NAFLD Fibrosis Score (NFS)*, meskipun memiliki spesifisitas tinggi (98%) pada *cut-off* $>0,676$, menghadapi keterbatasan kritis dalam konteks skrining primer. Pada *cut-off rendah* ($<-1,455$), sensitivitasnya hanya sekitar 70%, dengan NPV sekitar 89%, jauh lebih rendah dibanding FIB-4 (Mózes et al., 2022; Sun et al., 2016). Lebih penting lagi, kinerja NFS menurun secara signifikan pada pasien dengan T2DM, kelompok yang justru memiliki risiko fibrosis tertinggi (Mantovani et al., 2025; Park et al., 2023). Penurunan ini sebagian besar disebabkan oleh ketergantungan NFS pada parameter status glikemik dan albumin, yang sering tidak terdokumentasi secara akurat di layanan primer.

Perbedaan kinerja ini diperkuat oleh temuan studi individual-participant data meta-analysis dari konsorsium LITMUS, yang melibatkan lebih dari 10.000 pasien MASLD di 22 negara. Analisis tersebut menegaskan bahwa FIB-4 memiliki kemampuan superior dalam

memprediksi outcome klinis jangka panjang, termasuk mortalitas hati dan kardiovaskular, dibanding NFS atau skor lainnya (Mózes et al., 2023). Untuk membandingkan secara sistematis karakteristik dan kinerja kedua skor tersebut, Tabel 1 menyajikan ringkasan berdasarkan sintesis dari beberapa studi terkini.

Tabel 2 Perbandingan Karakteristik dan Kinerja Diagnostik FIB-4 dan NFS dalam Skrining Fibrosis Lanjut pada MASLD

Aspek	FIB-4	NFS
Parameter yang diperlukan	Usia, AST, ALT, Trombosit	Usia, BMI, Diabetes, Rasio AST/ALT, Trombosit, Albumin
Ketersediaan pada layanan primer	Sangat tinggi (semua parameter termasuk dalam laboratorium rutin)	Rendah–sedang (BMI, albumin, status glikemik sering tidak tersedia)
Cut-off rendah	<1,30	< -1,455
Cut-off tinggi	>2,67	> 0,676
NPV (Cut-off rendah)	90–99,7%	~89%
Sensitivitas (rendah)	90,2%	~70%
Spesifitas (tinggi)	92%	98%
Kinerja pada diabetes	Baik	Menurun
Kelayakan implementasi	Sangat tinggi	Terbatas

Sumber: Disusun berdasarkan sintesis temuan dari Ajmera et al., 2024; Álvares-da-Silva et al., 2025; Deb et al., 2025; Han et al., 2024; Mózes et al., 2023; Park et al., 2023; Sun et al., 2016

Dengan demikian, FIB-4 tidak hanya unggul dalam validitas diagnostik, tetapi juga dalam kesesuaian operasional dengan realitas layanan primer di negara berpenghasilan menengah. Kemampuannya untuk secara akurat menyingkirkan fibrosis lanjut memungkinkan alokasi sumber daya yang lebih efisien. Kondisi tersebut menjadi penting untuk dalam sistem kesehatan dengan kapasitas terbatas.

3.4 Implementasi FIB-4 di Asia & Negara Berkembang

Implementasi skor FIB-4 sebagai alat triase awal untuk fibrosis pada *Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD) telah menunjukkan konsistensi kinerja dan relevansi operasional di berbagai negara Asia dan berkembang. Di India, meskipun sensitivitas absolut FIB-4 dikategorikan sedang pada populasi dengan akses terbatas terhadap elastografi, skor ini tetap secara signifikan lebih unggul dibanding NFS dalam mengidentifikasi pasien dengan fibrosis lanjut (Prasad et al., 2023). Keunggulan ini terutama disebabkan oleh ketersediaan penuh keempat parameter FIB-4 dalam pemeriksaan

laboratorium rutin, berbeda dengan NFS yang bergantung pada data antropometri dan status glikemik yang sering tidak terdokumentasi secara akurat di fasilitas primer.

Di Asia Tenggara, FIB-4 menunjukkan nilai klinis khusus dalam mengenali fibrosis pada fenotipe lean MASLD, yaitu individu dengan indeks massa tubuh (BMI) normal namun memiliki steatosis dan risiko fibrosis yang signifikan. Fenotipe ini relatif umum di populasi Asia, termasuk Indonesia, tetapi sering terlewat jika skrining hanya mengandalkan parameter antropometri seperti BMI atau lingkar perut (Long et al., 2022; Park et al., 2023). Dalam konteks ini, FIB-4 berfungsi sebagai alat triase yang tidak bias terhadap status berat badan, sehingga mampu menjangkau pasien berisiko yang tidak terdeteksi melalui pendekatan konvensional.

Strategi implementasi yang paling efektif adalah pendekatan algoritma dua tahap: FIB-4 digunakan sebagai skrining awal, diikuti elastografi hanya pada pasien dengan skor intermediate (1,30–2,67). Bukti dari studi dan uji lapangan di Thailand, Malaysia, dan India menunjukkan bahwa pendekatan ini mampu mengurangi rujukan tidak perlu sebesar 60–75%, tanpa meningkatkan risiko missed diagnosis fibrosis lanjut (Mantovani et al., 2025; Yip et al., 2025). Selain itu, kebutuhan biopsi hati—yang mahal, invasif, dan berisiko—dapat dikurangi lebih dari 75%, sehingga memungkinkan alokasi sumber daya terbatas pada pasien yang benar-benar memerlukan evaluasi lanjutan (Castellana et al., 2021).

Di Indonesia, urgensi penerapan strategi ini semakin mendesak. Beban MASLD di Indonesia merupakan yang tertinggi di Asia, dengan prevalensi mencapai 51,0%. Nilai tersebut jauh melampaui rata-rata kawasan Asia Tenggara (29,6%) (Li et al., 2019; Teng et al., 2023). Kenaikan ini sejalan dengan percepatan transisi epidemiologis, terutama lonjakan prevalensi diabetes melitus tipe 2 dari 6,9% pada 2013 menjadi 10,9% pada 2018 menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (Sigit et al., 2020). Kombinasi faktor ini menjadikan populasi primer Indonesia sebagai kelompok prioritas untuk skrining fibrosis proaktif.

Infrastruktur layanan primer Indonesia sebenarnya memiliki potensi besar untuk mendukung implementasi skala nasional. Lebih dari 9.900 puskesmas tersebar di seluruh wilayah dan melayani sekitar 250 juta penduduk, termasuk melalui Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis) yang telah berjalan sejak 2014. Prolanis secara rutin melakukan pemeriksaan laboratorium bulanan pada pasien diabetes dan hipertensi, termasuk AST, ALT, dan hitung trombosit—parameter kunci dalam perhitungan FIB-4 (Alkaff et al., 2021). Dengan demikian, FIB-4 dapat dihitung tanpa biaya tambahan dan bahkan secara otomatis jika diintegrasikan ke dalam sistem informasi kesehatan primer.

Namun, potensi ini belum dimanfaatkan secara optimal. Studi kualitatif di berbagai daerah menunjukkan bahwa pengetahuan tenaga kesehatan primer tentang MASLD dan skor fibrosis non-invasif masih sangat terbatas (Pulungan et al., 2024). Selain itu, belum adanya panduan nasional yang secara eksplisit mengintegrasikan FIB-4 ke dalam alur kerja Prolanis menyebabkan ketidakkonsistenan praktik dan peluang terlewat untuk deteksi dini. Pengalaman ini menegaskan bahwa FIB-4 bukan sekadar alat diagnostik, melainkan mekanisme triase sistemik yang dapat meningkatkan efisiensi layanan hepatologi secara menyeluruh—asalkan didukung oleh kebijakan, pelatihan, dan infrastruktur digital yang terintegrasi.

Diskusi

Temuan kajian ini memperkuat posisi Fibrosis-4 Index (FIB-4) sebagai skor fibrosis non-invasif paling realistis dan layak diimplementasikan dalam layanan primer negara berpenghasilan menengah, termasuk Indonesia. Keunggulan FIB-4 tidak hanya terletak pada kinerja diagnostiknya yang konsisten, tetapi juga pada kesederhanaan operasional. Dalam konteks ini, FIB-4 hanya memerlukan empat parameter yang sudah tersedia dalam paket laboratorium rutin. Di Indonesia, infrastruktur seperti Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis) yang secara berkala mengukur AST, ALT, dan trombosit pada pasien diabetes dan hipertensi, memberikan fondasi unik untuk menghitung FIB-4 tanpa biaya tambahan dan bahkan secara otomatis jika diintegrasikan ke dalam sistem informasi kesehatan (Alkaff et al., 2021; Febriyanti et al., 2025).

Namun demikian, penerapan FIB-4 harus menghindari pendekatan mekanistik. Skor ini bukan alat diagnostik definitif, melainkan mekanisme triase yang perlu dikontekstualisasikan dengan kondisi klinis pasien. Pada populasi lansia di atas 65 tahun, peningkatan fisiologis AST dan penurunan progresif jumlah trombosit dapat menyebabkan overestimasi risiko fibrosis, sehingga penggunaan *cut-off* yang lebih tinggi (>2,0) dianjurkan untuk menghindari rujukan tidak perlu (Hamelius et al., 2025). Demikian pula, pada kondisi inflamasi akut, peningkatan transient AST dan ALT dapat menghasilkan skor FIB-4 yang menyesatkan –misalnya pada infeksi virus, pankreatitis, atau flares autoimun. Dalam situasi tersebut, skrining sebaiknya ditunda hingga kondisi stabil, mengingat akurasi FIB-4 bergantung pada keadaan metabolik dan hepatic yang relatif tenang (Kirdok et al., 2024).

Di tingkat sistem, implementasi FIB-4 di Indonesia menghadapi tantangan multidimensi yang bersifat struktural dan teknis dengan kapasitas sumber daya manusia yang terbatas. Dalam konteks ini, rendahnya pemahaman tenaga kesehatan primer tentang MASLD sebagai

entitas klinis yang memerlukan deteksi dini fibrosis. Banyak kasus MASLD masih dianggap sebagai peningkatan enzim hati ringan tanpa implikasi prognosis jangka panjang. Hal ini menuntut pelatihan berkelanjutan dan integrasi modul MASLD ke dalam kurikulum pelayanan primer, termasuk dalam pembekalan tenaga kesehatan di puskesmas (Pulungan et al., 2024).

Kedua, ketiadaan standarisasi metode laboratorium menjadi penghambat kritis. Variasi besar dalam kalibrasi alat, reagen, dan protokol pengukuran AST dan ALT antara laboratorium pemerintah, swasta, dan fasilitas primer berpotensi menghasilkan skor FIB-4 yang tidak komparabel antar wilayah. Tanpa harmonisasi metode, interpretasi skor, terutama pada zona intermediate (1,30–2,67), dapat menjadi tidak konsisten, sehingga mengganggu alur rujukan dan keputusan klinis (Saeni et al., 2024).

Ketiga, meskipun FIB-4 mampu mengidentifikasi pasien berisiko tinggi, sistem rujukan yang terfragmentasi menyebabkan *bottleneck* pada layanan sekunder. Akses terhadap elastografi atau konsultasi hepatologi masih sangat terbatas di luar perkotaan besar, sehingga pasien berisiko tinggi mungkin tidak menerima evaluasi lanjutan yang diperlukan. Dalam konteks ini, FIB-4 hanya akan menjadi alat yang efektif jika dikawal oleh jejaring layanan berjenjang yang terintegrasi dan terstandarisasi (Ryan et al., 2022).

Lebih dalam lagi, pengalaman implementasi Prolanis menunjukkan bahwa keberadaan infrastruktur tidak menjamin efektivitas klinis. Meskipun program ini mencakup ratusan ribu peserta, studi menemukan bahwa hampir 76% pasien diabetes di Aceh memiliki kontrol glikemik yang buruk, dan program belum secara aktif menangani komorbiditas metabolik seperti MASLD (Sofyan et al., 2023). Hal ini menegaskan bahwa penambahan FIB-4 ke dalam Prolanis tidak cukup hanya dengan perhitungan skor, melainkan harus bagian dari strategi manajemen komprehensif yang mencakup edukasi, modifikasi gaya hidup, dan koordinasi rujukan.

Selain itu, disparitas geografis memperparah kesenjangan akses. Cakupan Prolanis di luar Pulau Jawa jauh lebih rendah, mencerminkan ketimpangan distribusi puskesmas, tenaga kesehatan, dan fasilitas diagnostik (Amalia et al., 2023; Krisnadewi et al., 2025). Ditambah lagi, penurunan alokasi anggaran nasional untuk program preventif. Penurun tersebut menunjukkan bahwa pendekatan *upstream* masih kurang diprioritaskan. Padahal investasi pada pencegahan seperti skrining fibrosis justru lebih *cost-effective* dalam mencegah sirosis dan karsinoma hepatoseluler di masa depan (Sofyan et al., 2023).

Mengingat karakteristik unik populasi Indonesia, termasuk tingginya prevalensi *lean* MASLD dan distribusi polimorfisme genetik seperti PNPLA3 rs738409, penggunaan *cut-off* universal tanpa validasi lokal berisiko menghasilkan missed diagnosis atau rujukan berlebihan (Park et al., 2023; Sonderup et al., 2025). Oleh karena itu, diperlukan studi validasi lokal untuk menentukan *cut-off* FIB-4 yang optimal berdasarkan fenotipe metabolik, usia, dan etnis spesifik Indonesia.

Sebagai respons terhadap tantangan tersebut, kami mengusulkan algoritma skrining berbasis FIB-4 yang terintegrasi secara digital ke dalam platform nasional seperti SATUSEHAT. Algoritma ini menggunakan tiga zona risiko, yaitu (1) $<1,30$: menyingkirkan fibrosis lanjut, pasien tetap dalam pengawasan primer; (2) $1,30-2,67$: memerlukan evaluasi lanjutan di rumah sakit tipe B dengan elastografi atau FAST score; dan (3) $>2,67$: rujukan langsung ke pusat hepatologi untuk manajemen komprehensif.

Pendekatan ini selaras dengan rekomendasi global dan telah menunjukkan keberhasilan dalam mengurangi rujukan tidak perlu hingga 75% di India dan Thailand (Deb et al., 2025; Mantovani et al., 2025; Yip et al., 2025). Dengan dukungan kebijakan nasional, standarisasi laboratorium, pelatihan tenaga kesehatan, dan integrasi digital, FIB-4 berpotensi menjadi pilar utama pencegahan penyakit hati kronis di tingkat primer Indonesia.

D. KESIMPULAN

Kajian ini menegaskan bahwa Fibrosis-4 Index (FIB-4) merupakan skor fibrosis non-invasif yang paling layak diimplementasikan untuk skrining dini fibrosis lanjut pada Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) di layanan primer negara berpenghasilan menengah. Keunggulan FIB-4 terletak pada kesederhanaan operasional yang hanya memerlukan empat parameter laboratorium rutin (usia, AST, ALT, dan trombosit), serta kinerja diagnostik konsisten dengan nilai prediksi negatif mencapai 90 hingga 99,7% pada cutoff rendah. Bukti implementasi dari berbagai negara Asia menunjukkan bahwa algoritma dua tahap menggunakan FIB-4 sebagai skrining awal diikuti elastografi selektif pada zona intermediate mampu mengurangi rujukan tidak perlu hingga 60 sampai 75% tanpa meningkatkan risiko terlewatnya diagnosis fibrosis lanjut.

Dalam konteks Indonesia, urgensi implementasi semakin mendesak mengingat prevalensi MASLD mencapai 51,0%, tertinggi di kawasan Asia. Infrastruktur layanan primer dengan lebih dari 9.900 puskesmas dan Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis) yang secara rutin mengumpulkan data AST, ALT, dan trombosit pada ratusan ribu pasien berisiko

tinggi menyediakan fondasi kuat untuk implementasi skala nasional. Namun demikian, pemanfaatan optimal memerlukan pendekatan sistemik yang mengatasi tantangan multidimensi, meliputi keterbatasan pengetahuan tenaga kesehatan primer, variabilitas metode laboratorium antar fasilitas, sistem rujukan terfragmentasi dengan akses elastografi terbatas di luar perkotaan, serta ketiadaan panduan nasional yang mengintegrasikan skrining fibrosis ke dalam alur kerja primer.

Kajian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diakui. Pertama, aspek cost-effectiveness tidak dieksplorasi secara kuantitatif melalui pemodelan ekonomi kesehatan, padahal informasi tersebut krusial untuk advokasi kebijakan dan alokasi anggaran. Kedua, dampak jangka panjang implementasi FIB-4 terhadap outcome klinis seperti mortalitas hati, insidensi sirosis, atau karsinoma hepatoseluler belum terdokumentasi secara robust, mengingat sebagian besar studi yang direview bersifat cross-sectional atau program pilot dengan periode follow-up terbatas. Keterbatasan ini mengarahkan pada agenda penelitian lanjutan yang mendesak, meliputi studi validasi prospektif untuk menentukan cutoff optimal pada populasi Indonesia dengan perhatian pada fenotipe lean MASLD dan polimorfisme PNPLA3, uji coba implementasi berbasis cluster-randomized controlled trial untuk evaluasi efektivitas dalam setting real-world, analisis cost-effectiveness menggunakan pemodelan Markov untuk proyeksi dampak ekonomi jangka panjang, serta studi kualitatif untuk memahami perspektif tenaga kesehatan dan pasien terhadap program skrining.

Dengan strategi sistematis yang menggabungkan validasi lokal, integrasi digital melalui platform SATUSEHAT, standarisasi laboratorium, pelatihan berkelanjutan, dan penguatan sistem rujukan bertingkat, FIB-4 berpotensi mentransformasi layanan primer Indonesia dari pendekatan reaktif menjadi proaktif dalam pencegahan sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Implementasi ini tidak hanya akan mengurangi beban penyakit hati kronik, tetapi juga memperkuat peran puskesmas sebagai garda terdepan sistem kesehatan, sekaligus berkontribusi pada pencapaian target Sustainable Development Goals terkait penguatan sistem kesehatan universal dan pencegahan penyakit tidak menular.

E. DAFTAR PUSTAKA

Abdelhameed, F., Kite, C., Lagojda, L., Dallaway, A., Chatha, K. K., Chaggar, S. S., Dalamaga, M., Kassi, E., Kyrou, I., & Randeva, H. S. (2024). Non - invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction - associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD. *Current*

Obesity Reports, 510–531. <https://doi.org/10.1007/s13679-024-00574-z>

- Accacha, S., Barillas-cerritos, J., Srivastava, A., Ross, F., Drewes, W., Gulkarov, S., Leon, J. De, & Reiss, A. B. (2025). From Childhood Obesity to Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Hyperlipidemia Through Oxidative Stress During Childhood. 1–34.
- Acierno, C., Nevola, R., Barletta, F., Zielińska, K., Rinaldi, L., Sasso, F. C., Conte, C., Adinolfi, L. E., & Caturano, A. (2025). The transition from NAFLD to MASLD : implications for Diagnosis , Prognosis , and Clinical Management. *Exploration of Medicine*, 1–27. <https://doi.org/10.37349/emed.2025.1001365>
- Ajmera, V., Tesfai, K., Sandoval, E., Lopez, S., Cervantes, V., Madamba, E., Bettencourt, R., Manousou, P., Richards, L., & Loomba, R. (2024). Validation of AGA clinical care pathway and AASLD practice guidance for nonalcoholic fatty liver disease in a prospective cohort of patients with type 2 diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 79(5), 1098–1106. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000635>
- Alkaff, F. F., Illavi, F., Salamah, S., Setiyawati, W., Ramadhani, R., Purwantini, E., & Tahapary, D. L. (2021). The Impact of the Indonesian Chronic Disease Management Program (PROLANIS) on Metabolic Control and Renal Function of Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Primary Care Setting. <https://doi.org/10.1177/2150132720984409>
- Álvares-da-Silva, M. R., Vargas, M. da S., Rabie, S. M. S., Jonko, G., Riedel, P. G., Longo, L., Gonçalves, M. R., Luft, V. C., & Joveleviths, D. (2025). FLI and FIB-4 in diagnosing metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in primary care: High prevalence and risk of significant disease. *Annals of Hepatology*, 30(1), 101584. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101584>
- Carnicero, J. D., Saurí-ferrer, I., Redon, J., Navarro, J., Fernández, G., Hurtado, C., Ferreira, K., Alvarez-ortega, C., Gómez, A., Martos-rodríguez, C. J., Martí-aguado, D., Escudero, D., & Cedenilla, M. (2025). Clinical and Economic Burden of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in a Spanish Mediterranean Region : A Population-Based Study. 1–16.
- Castellana, M., Donghia, R., Guerra, V., Procino, F., Castellana, F., Zupo, R., Lampignano, L., Sardone, R., De Pergola, G., Romanelli, F., Trimboli, P., & Giannelli, G. (2021). Fibrosis-4 Index vs Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score in Identifying Advanced Fibrosis in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 116(9).

https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2021/09000/fibrosis_4_index_vs_nonalcoholic_fatty_liver.12.aspx

- Chen, M. M., Guo, M. C., Ouyang, M. K., & Liu, M. N. (2024). Diagnostic role of the fibrosis-4 index and nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score as a noninvasive tool for liver fibrosis scoring. *October*, 1–6.
- Cuthbertson, D. J., Kennedy, O. J., Bilson, J., Hydes, T. J., Targher, G., Glyn-Owen, K., Buchanan, R., Roderick, P., & Byrne, C. D. (2025). Impact of metabolic dysfunction severity in steatotic liver disease and its interaction with liver fibrosis on all-cause mortality and multiple hepatic and extra-hepatic outcomes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 170, 156306. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2025.156306>
- Deb, R., Goswami, S., Sengupta, N., Baidya, A., Khare, V. R., Datta, J., Das, M., & Ray, D. (2025). Redefining Liver Fibrosis Risk Assessment in Indians with Type 2 Diabetes : New FIB - 4 Score Cutoff for Optimizing Sequential Assessment with Transient Elastography. 237–241. <https://doi.org/10.4103/ijem.ijem>
- Duseja, A., De, A., Singh, S. P., Madan, K., Rao, P. N., Shukla, A., Choudhuri, G., Saigal, S., Arora, A., Anand, A. C., Das, A., Kumar, A., Eapen, C. E., Devadas, K., Shenoy, K. T., Panigrahi, M., Wadhawan, M., Rathi, M., Choudhary, N. S., ... Chawla, Y. K. (2025). Adoption of the New Nomenclature of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) by the Indian National Association for Study of the Liver (INASL): Implications for the INASL Guidance Paper on NAFLD. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 15(5), 102590. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2025.102590>
- Edizioni, C., Medica, M., Amato, F., Marano, M., Gjini, K., Vaira, L., Bugianesi, E., & Armandi, A. (2024). Novel dynamic and static biomarkers for the assessment of liver disease severity in MASLD. 36(4), 203–216. <https://doi.org/10.23736/S2724-542X.24.03186-9>
- Febriyanti, R. M., Irawan, A. A., Anggriani, N., & Andriyana, Y. (2025). Challenges in implementing Indonesia ' s community-based chronic disease management program (Prolanis): A scoping review. 12(September), 890–915. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2025045>
- Hamelius, L., Nordin, G., Bjellerup, P., & Larsson, A. (2025). Age- and sex-specific reference values for FIB-4 derived from the Nordic Reference Interval Project (NORIP). *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 85(6), 462–467. <https://doi.org/10.1080/00365513.2025.2559352>
- Han, J. W., Kim, H. Y., Yu, H. J., Kim, M. N., Chon, Y. E., An, J. H., Jin, Y.-J., Choi, M., Kim, S. U., Lee,

- H. A., & Jun, D. W. (2024). Diagnostic accuracy of the Fibrosis-4 index for advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes: A systematic review and. *Clinical and Molecular Hepatology*, 30, 147–158. <https://doi.org/https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0330>
- Harrison, S. A., Wong, V. W.-S., Okanoue, T., Bzowej, N., Vuppalanchi, R., Younes, Z., Kohli, A., Sarin, S., Caldwell, S. H., Alkhoury, N., Shiffman, M. L., Camargo, M., Li, G., Kersey, K., Jia, C., Zhu, Y., Djedjos, C. S., Subramanian, G. M., Myers, R. P., ... Younossi, Z. (2020). Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *Journal of Hepatology*, 73(1), 26–39. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.027>
- Kan, C., Zhang, K., Wang, Y., Zhang, X., Liu, C., Ma, Y., Hou, N., Huang, N., Han, F., & Sun, X. (2025). *Annals of Hepatology* Global burden and future trends of metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease: 1990-2021 to 2045. 30. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2025.101898>
- Kim, W. R., Mannalithara, A., Charu, V., Chung, N., Kwong, A., Kwo, P. Y., Torok, N. J., Asch, S. M., & Kim, S. H. (2025). Optimal Population Screening Strategies for Liver Fibrosis Associated With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 120(10), 2312–2320. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003268>
- Kirdok, K., Yogurtcu, Ö., Buran, T., & Kasap, E. (2024). Can the FIB - 4 score predict the severity of acute pancreatitis in NAFLD? *Egyptian Liver Journal*. <https://doi.org/10.1186/s43066-024-00313-y>
- Li, J., Mpp, B. Z., Yeo, Y. H., Feng, Y., Xie, X., Lee, D. H., Fujii, H., Wu, Y., Kam, L. Y., Ji, F., Li, X., Chien, N., Wei, M., Ogawa, E., Zhao, C., Wu, X., Mls, C. D. S., Henry, L., Barnett, S., ... Nguyen, P. M. H. (2019). Prevalence , incidence , and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia , 1999 – 2019 : a systematic review and. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(5), 389–398. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30039-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30039-1)
- Long, M. T., Nouredin, M., & Lim, J. K. (2022). AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*, 163(3), 764-774.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.023>
- Mantovani, A., Lombardi, R., Dalbeni, A., Morandin, R., Lando, M. G., Fiorio, V., Rolli, N., Forti, M., Messetti, D., Zoncane, M., Milani, I., Parrotta, M. E., Capoccia, D., Guglielmi, V., Leonetti, F., Sbraccia, P., Fracanzani, A. L., & Targher, G. (2025). Two-tier screening approach for

- liver fibrosis stratification in outpatients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter cross-sectional study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 28(1), 644–653. <https://doi.org/10.1111/dom.70245>
- Mózes, F. E., Lee, J. A., Selvaraj, E. A., Jayaswal, A. N. A., Trauner, M., Boursier, J., Fournier, C., Staufer, K., Stauber, R. E., Bugianesi, E., Younes, R., Gaia, S., Lupşor-Platon, M., Petta, S., Shima, T., Okanoue, T., Mahadeva, S., Chan, W.-K., Eddowes, P. J., ... Pavlides, M. (2022). Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*, 71(5), 1006–1019. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324243>
- Mózes, F. E., Lee, J. A., Vali, Y., Alzoubi, O., Staufer, K., Trauner, M., Paternostro, R., Stauber, R. E., Holleboom, A. G., van Dijk, A.-M., Mak, A. L., Boursier, J., de Saint Loup, M., Shima, T., Bugianesi, E., Gaia, S., Armandi, A., Shalimar, Lupşor-Platon, M., ... Pavlides, M. (2023). Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 8(8), 704–713. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00141-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00141-3)
- Muzurović, E., Topić, G., Todorović, N., Rizzo, M., & Zečević, K. (2025). The prevalence and correlates of advanced fibrosis in patients with and without diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A cross-sectional study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 39(10), 109147. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2025.109147>
- Ochoa-Allemant, P., Hubbard, R. A., Kaplan, D. E., & Serper, M. (2025). Adverse Liver Outcomes, Cardiovascular Events, and Mortality in Steatotic Liver Disease. *JAMA Internal Medicine*, 185(8), 986–995. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.1809>
- Park, H., Yoon, E. L., Ito, T., Jo, A. J., Kim, M., Lee, J., Kim, H.-L., Arai, T., Atsukawa, M., Kawanaka, M., Toyoda, H., Ishigami, M., Yu, M.-L., Jun, D. W., & Nguyen, M. H. (2023). Diagnostic Performance of the Fibrosis-4 Index and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score in Lean Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Network Open*, 6(8), e2329568. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.29568>
- Prasad, M., Gupta, S., Kashyap, N., & Kapil, U. (2023). Diagnostic performance of non-invasive liver fibrosis risk scores in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease patients in India. *Indian Journal of Gastroenterology*, 42(2), 192–198.

<https://doi.org/10.1007/s12664-022-01335-3>

- Pulungan, A. B., Puteri, H. A., Faizi, M., Hofman, P. L., Utari, A., & Chanoine, J. (2024). Experiences and Challenges with Congenital Hypothyroidism Newborn Screening in Indonesia : A National Cross-Sectional Survey.
- Ravndal, L., Lindvig, K. P., Jensen, E. L., Sunde, A., Thiele, M., Krag, A., Kjosavik, S., Ravndal, L., Lindvig, K. P., Jensen, E. L., & Sunde, A. (2023). Algorithms for early detection of silent liver fibrosis in the primary care setting – a scoping review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 17(10), 985–998. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2255522>
- Ryan, M. L., Mahmood, M. A., Mufiddah, I., Yulianti, M., & Laurence, C. O. (2022). Concomitant illnesses in pregnancy in Indonesia : A health systems analysis at a District level. 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279592>
- Saeni, R. H., Abdullah, A. Z., Hadju, V., Amiruddin, R., & Birawida, A. B. (2024). Community-Based Electronic Recording and Reporting in Indonesia : Systematic Review. 16(4), 860–864.
- Saidi, A. N., Konings, L. A. M., Dietvorst, C. A. W., de Jong, V. D., Brouwer, W. P., van der Lelij, A.-J., Alings, M., van Wenum, M., Rauh, S. P., Xu, W., & Castro Cabezas, M. (2025). Assessing the effects of naltrexone-bupropion on hepatic steatosis and fibrosis in patients with T2DM and overweight or obesity: Insights from a placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 27(11), 6624–6631. <https://doi.org/10.1111/dom.70071>
- Sigit, F. S., Tahapary, D. L., Trompet, S., Sartono, E., & Dijk, K. W. Van. (2020). The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle - aged individuals from Indonesia and the Netherlands : a cross - sectional analysis of two population - based studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0503-1>
- Sofyan, H., Diba, F., Susanti, S. S., Marthoenis, M., Ichsan, I., & Sasmita, N. R. (2023). The state of diabetes care and obstacles to better care in Aceh , Indonesia : a mixed - methods study. *BMC Health Services Research*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09288-9>
- Sonderup, M., Díaz Piga, L., Arab, J., & Arrese, M. (2025). Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in resource-limited settings (pp. 167–175). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-87031-3.00029-9>
- Sun, W., Cui, H., Li, N., Wei, Y., Lai, S., Yang, Y., Yin, X., & Chen, D. (2016). Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult

- patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatology Research*. <https://doi.org/10.1111/hepr.12647>
- Teng, M. L. P., Ng, C. H., Huang, D. Q., Chan, K. E., Tan, D. J. H., Lim, W. H., Yang, J. D., Tan, E., & Muthiah, M. D. (2023). Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. 29.
- Weinstein, G., O'Donnell, A. A., Davis-Plourde, K. L., Zelber-Sagi, S., Ghosh, S., DeCarli, C. S., Thibault, E. G., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Beiser, A. S., & Seshadri, S. S. (2022). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Fibrosis, and Regional Amyloid- β and Tau Pathology in Middle-Aged Adults: The Framingham Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 86(3), 1371–1383. <https://doi.org/10.3233/JAD-215409>
- Xiao, T. G., Witek, L., Bundy, R. A., Moses, A., Obermiller, C. S., Schreiner, A. D., Dharod, A., Russo, M. W., & Rudnick, S. R. (2025). Identifying and Linking Patients At Risk for MASLD with Advanced Fibrosis to Care in Primary Care. *Journal of General Internal Medicine*, 40(3), 629–636. <https://doi.org/10.1007/s11606-024-08955-9>
- Yip, T. C.-F., Lee, H. W., Lin, H., Tsochatzis, E., Petta, S., Bugianesi, E., Yoneda, M., Zheng, M.-H., Hagström, H., Boursier, J., Calleja, J. L., Goh, G. B.-B., Chan, W.-K., Gallego-Durán, R., Sanyal, A. J., de Lédinghen, V., Newsome, P. N., Fan, J.-G., Castéra, L., ... Wong, V. W.-S. (2025). Prognostic performance of the two-step clinical care pathway in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Journal of Hepatology*, 83(2), 304–314. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.01.014>
- Younossi, Z., Golabi, P., Paik, J., Owringi, S., Yilmaz, Y., El-Kassas, M., Alswat, K., & Alqahtani, S. (2024). Prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in the Middle East and North Africa. *Liver International*, 44, 1061–1070. <https://doi.org/10.1111/liv.15852>
- Younossi, Z. M., Paik, J. M., Henry, L., Stepanova, M., & Nader, F. (2025). Pharmaco-Economic Assessment of Screening Strategies for High-Risk MASLD in Primary Care. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 45(4), e16119. <https://doi.org/10.1111/liv.16119>