

**PERBANDINGAN RASIO ALBUMIN/GLOBULIN SERUM DAN KADAR
FIBRINOGEN PLASMA PADA DERAJAT KEPARAHAN PASIEN SIROSIS
HATI DEKOMPENSATA**

TESIS

**Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister
Program Studi Magister Kedokteran Keluarga
Minat Utama Ilmu Biomedik**



Oleh

Christian Jeffri Siburian

S501108022

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2017

PERSETUJUAN

**PERBANDINGAN RASIO ALBUMIN/GLOBULIN SERUM DAN KADAR
FIBRINOGEN PLASMA PADA DERAJAT KEPARAHAN PASIEN
SIROSIS HATI DEKOMPENSATA**

TESIS

Oleh:
Christian Jeffri Siburian
S501108022

Komisi Pembimbing	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	<u>dr. Ari Natalia Probandari, MPH., PhD</u> NIP. 197512212005012001		April 2017
Pembimbing II	<u>Tahono dr., Sp.PK-K</u> NIP. 194911121976091001		April 2017

Telah dinyatakan memenuhi syarat
pada tanggal

Ketua Program Studi Kedokteran Keluarga
Program Pascasarjana UNS

Prof. Dr. AA. Subiyanto, dr.,MS
NIP. 19481107 197310 1 003

PENGESAHAN

PERBANDINGAN RASIO ALBUMIN/GLOBULIN SERUM DAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA PADA DERAJAT KEPARAHAN PASIEN SIROSIS HATI DEKOMPENSATA

TESIS

Oleh:
Christian Jeffri Siburian
S501108022

Tim Penguji :

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	1. B. Rina Aninda Sidharta, dr., SpPK-K NIP. 19630422 198812 2 001		
Anggota Penguji	2. dr. Paulus Kusnanto, Sp.PD-KGEH, FINASIM NIP. 19640320 1999103 1 006		
	3. dr. Ari Natalia Probandari, MPH., PhD NIP. 19751221 200501 2 001		
	4. Tahono dr., Sp.PK-K NIP. 19491112 197609 1 001		

Telah dipertahankan di depan penguji dan dinyatakan memenuhi syarat
pada tanggal 15 Mei 2017

Direktur
Program Pascasarjana UNS

Kepala Program Studi
Kedokteran Keluarga

Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd
NIP. 19600727 198702 1 001

Prof. Dr. AA. Subiyanto, dr., MS
NIP. 19481107 197310 1 003

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

Tesis yang berjudul: **“PERBANDINGAN RASIO ALBUMIN/GLOBULIN SERUM DAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA PADA DERAJAT KEPARAHAN PASIEN SIROSIS HATI DEKOMPENSATA**

” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka.

Surakarta, April 2017

Christian Jeffri Siburian
S501108022

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Program Studi Magister Kedokteran Keluarga dengan Minat Utama Biomedik pada Sekolah Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, MS selaku Rektor UNS Surakarta
2. Prof. Dr. Hartono dr., M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran (FK) UNS Surakarta.
3. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd selaku Direktur Program Pascasarjana UNS Surakarta yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Magister di Program Pascasarjana UNS Surakarta.
4. Endang Agustinar, dr., M.Kes selaku Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta, yang telah mendukung dan menyediakan sarana penelitian Program Pascasarjana UNS Surakarta.
5. Prof. Dr. AA. Subiyanto, dr., MS selaku Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Program Pascasarjana UNS Surakarta dalam memberikan kesempatan mengikuti Studi Program Kedokteran Keluarga.
6. Ari Natalia Probandari, dr., MPH., PhD selaku pembimbing I Tesis FK UNS Surakarta yang dengan kesabaran memberikan bimbingan, saran dan masukannya kepada penulis sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
7. Tahono dr., Sp.PK-K selaku pembimbing II Tesis FK UNS Surakarta yang dengan kesabaran memberikan bimbingan, saran dan masukannya kepada penulis sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
8. B. Rina A. Sidharta, dr., SpPK-K selaku Kepala Program Studi Patologi Klinik FK UNS dan Kepala Instalasi Patologi Klinik RSDM di Surakarta yang banyak memberikan fasilitas dan motivasi serta bimbingannya selama penyelesaian tesis ini.
9. Dian Ariningrum, dr., SpPK, M.Kes selaku Kepala Bagian Patologi Klinik FK UNS di Surakarta.
10. Seluruh Staf Bagian Patologi Klinik serta rekan-rekan PPDS Patologi Klinik FK UNS Surakarta yang telah banyak bekerjasama dan memberikan saran yang berarti bagi peneliti.
11. Rekan-rekan analis dan administrasi di Instalasi Patologi Klinik RSDM di Surakarta, yang telah bekerjasama dan memberikan bantuan sehingga terlaksana penelitian ini.

12. Rekan-rekan PPDS yang membantu dan memberikan masukan dalam penyelesaian penelitian ini.
13. Ungkapan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orangtua tercinta L. Siburian (Alm) dan S. Sirait serta mertua M. Simbolon (Alm) dan L. Sinurat serta semua saudaraku yang telah memberikan doa, semangat dan dukungan penuh, sehingga penulis dapat mencapai jenjang pendidikan seperti sekarang ini.
14. Kepada istri tercinta Yusni Waty Simbolon, dr., M.Sc., Sp.Rad dan anakku tersayang Lidya Putri C. Siburian atas segala doa, pengorbanan, *support*, pengertian dan kasih sayangnya selama ini. Kalian adalah inspirasi terbesar dan anugerah terindah dalam hidupku.
15. Kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang membantu dalam penyelesaian penelitian ini

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu besar harapan kami untuk mendapatkan kritik dan saran demi perbaikan sehingga bermanfaat bagi perkembangan keilmuan dibidang kedokteran khususnya dibidang Patologi Klinik.

Surakarta, April 2017

Christian Jeffri Siburian
S501108022

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Pernyataan Orisinalitas Dan Publikasi Isi Tesis.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Daftar Isi.....	vi
Daftar Gambar.....	vii
Daftar Tabel.....	viii
Daftar singkatan.....	ix
Abstrak.....	xi
<i>Abstract</i>	xii
BAB I. Pendahuluan	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	8
C. Tujuan Penelitian.....	8
D. Manfaat Penelitian.....	8
E. Keaslian Penelitian.....	9
BAB II. Tinjauan Pustaka	
A. Kajian Teori.....	10
1. Sirosis hati.....	10
2. Albumin.....	19
3. Globulin.....	23
4. Fibrinogen.....	26
B. Kerangka Pikir.....	30
C. Hipotesa Penelitian.....	31
BAB III. Metode dan Cara Penelitian	
A. Tempat dan waktu penelitian.....	32
B. Jenis Penelitian.....	32
C. Populasi Penelitian.....	32
D. Besar Sampel dan Tehnik Pengumpulan Data.....	33
E. Bahan dan Alat.....	34
F. Cara dan Prosedur Penelitian.....	35
G. Variabel Penelitian.....	35
H. Definisi Operasional Variabel.....	36
I. Skema Alur Penelitian.....	36
J. Kontrol Kualitas Internal.....	36
K. Tehnik Analisa Data.....	38
L. Pertimbangan Etik.....	38
BAB IV. Hasil dan Pembahasan	
A. Hasil.....	39
1. Validitas Uji Analitik.....	39
2. Karakteristik Subjek Penelitian.....	41
3. Uji Hipotesis.....	44
B. Pembahasan.....	45
BAB V. Kesimpulan dan Saran	
A. Kesimpulan.....	50
B. Saran.....	50
Daftar Pustaka.....	51
Lampiran.....	56

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Perubahan Arsitektur Hati pada Sirosis Hati.....	14
Gambar 2. Mekanisme Selular pada Fibrosis Hati.....	16
Gambar 3. Struktur Albumin.....	21
Gambar 4. Struktur Fibrinogen dan Fibrin.....	26
Gambar 5. Kerangka Pikir.....	31
Gambar 6. Alur Penelitian.....	37
Gambar 7. Kurva Kalibrasi Standar Fibrinogen.....	77
Gambar 8. Grafik Presisi Sehari Fibrinogen.....	78
Gambar 9. Grafik Presisi Hari ke Hari Protein Total.....	79
Gambar 10. Grafik Presisi Hari ke Hari Albumin.....	79

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1.	Klasifikasi Sirosis Hati.....	18
Tabel 2.	Keparahan Sirosis Berdasarkan <i>Child-Turcotte-Pugh</i>	18
Tabel 3.	Hasil Uji Presisi Sehari Fibrinogen.....	41
Tabel 4.	Hasil Uji Presisi Hari ke Hari Protein Total dan Albumin....	41
Tabel 5.	Hasil Uji Akurasi Fibrinogen, Protein Total dan Albumin....	42
Tabel 6.	Data Karakteristik Subjek Penelitian	43
Tabel 7.	Uji <i>Independent t test</i> Rasio A/G pada <i>Stage 2</i> dan <i>Stage 3</i> ..	45
Tabel 8.	Uji <i>Independent t test</i> Fibrinogen pada <i>Stage 2</i> dan <i>Stage 3</i> ..	45
Tabel 9.	Kalibrasi Standar Fibrinogen.....	77
Tabel 10.	Presisi Sehari Kadar Fibrinogen.....	77
Tabel 11.	Presisi Protein Total Hari ke Hari.....	78
Tabel 12.	Presisi Albumin Hari ke Hari.....	79

SINGKATAN

ALP	: <i>Alkaline phosphatase</i>
ALT	: <i>Alanine aminotransferase</i>
APTT	: <i>Activated partial thromboplastin time</i>
AST	: <i>Aspartate aminotransferase</i>
BB	: Berat badan
BCG	: <i>Bromocresol green</i>
Cl	: Klorida ion
CHC	: <i>Chronic hepatitis C</i>
dl	: Desiliter
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal growth factor</i>
ET-1	: <i>Endothelin-1</i>
FK	: Fakultas Kedokteran
g	: Gram
GGT	: <i>Gamma glutamyl transferase</i>
GP	: <i>Glycoprotein</i>
Hb	: Hemoglobin
HBeAg	: <i>Hepatitis B core</i>
HBeAg	: <i>Hepatitis B envelope</i>
HBsAg	: <i>Hepatitis B surface antigen</i>
HCC	: <i>Hepatocellular carcinoma</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
HMW	: <i>High molecular weight</i>
Ht	: Hematokrit
HSC	: <i>Hepatic stellate cells</i>
IGF	: <i>Insulin-like growth factor</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
INF- γ	: Interferon gamma
INR	: <i>International normalized ratio</i>
kg	: Kilogram
KV	: Koefisien variasi
L	: Liter
Ln	: Logaritma natural
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MELD	: <i>Model of end-stage liver disease</i>
mg	: Miligram
MMP-2	: <i>Matrix metalloproteinase-2</i>
N	: Jumlah
Na	: Natrium ion
NA	: Nilai aktual
NASH	: Non alkohol steato hepatitis
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
PAF	: <i>Platelet activating factor</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
PT	: <i>Prothrombin time</i>
r	: Korelasi

RANTES	: <i>Regulated on activation normal T cell expressed and secreted</i>
Rasio A/G	: Rasio albumin/globulin
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RS	: Rumah Sakit
RSDM	: Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SB	: Simpangan baku
SLE	: <i>Systemic lupus erythematosus</i>
TCT	: <i>Thrombin clotting time</i>
TGF- β	: <i>Tumor growth factor beta</i>
TIMP	: <i>Tissue inhibitor of metalloproteinase</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TT	: <i>Thrombine time</i>
U	: Unit
UNS	: Universitas Sebelas Maret Surakarta
USG	: Ultrasonografi
uTPA	: <i>Urokinase tissue plasminogen activator</i>
VHB	: Virus hepatitis B
VHC	: Virus hepatitis C
Vs	: <i>Versus</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Z β	: Derivat baku beta
Z α	: Derivat baku alfa

Christian Jeffri Siburian. 2017. **Perbandingan rasio albumin/globulin serum dan kadar fibrinogen plasma pada derajat keparahan pasien sirosis hati dekompensata.** TESIS. Pembimbing I: dr. Ari Natalia Probandari, MPH., PhD, II: Tahono dr., Sp.PK-K. Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Minat Utama Ilmu Biomedik, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRAK

Pendahuluan: Sirosis hati adalah suatu keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatic. Rasio albumin/globulin (A/G) < 1 dijumpai pada pasien sirosis hati. Fibrinogen merupakan protein fase akut. Tujuan penelitian untuk mengetahui perbandingan rasio A/G serum dan kadar fibrinogen plasma pada derajat keparahan pasien sirosis hati dekompensata.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang pasien sirosis hati dekompensata dengan usia ≥ 18 tahun berdasarkan *Child-Turcotte-Pugh* dengan keparahan sedang dan berat, dilakukan bulan Maret - April 2017 di rawat inap atau berobat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam Sub Divisi Hepatologi dengan pemeriksaan laboratorium di Instalasi Patologi Klinik RSDM di Surakarta. Uji statistik menggunakan uji *independent t test*. Nilai $p < 0.05$ bermakna secara statistik.

Hasil: Dari total 20 subjek, 10 subjek (50%) dengan keparahan sedang dan 10 subjek (50%) dengan keparahan berat. Rerata \pm SB umur untuk keparahan sedang dan keparahan berat adalah $56,30 \pm 11,20$ tahun dan $60,50 \pm 13,45$ tahun. Perbandingan rasio A/G serum dan kadar fibrinogen plasma pada keparahan sedang dan keparahan berat menunjukkan $p = 0,131$ dan $p = 0,968$.

Kesimpulan dan saran: Tidak terdapat perbedaan yang bermakna rasio A/G serum dan kadar fibrinogen plasma pada keparahan sedang dan keparahan berat sirosis hati dekompensata. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan faktor-faktor yang mempengaruhi fibrinogen seperti pemeriksaan kolesterol darah, aktivitas fisik dan pemeriksaan *thrombin time*.

Kata kunci: *Sirosis Hati Dekompensata, Rasio Albumin/Globulin, Fibrinogen*

Christian Jeffri Siburian. 2017. *Comparison of serum albumin to globulin ratio and plasma fibrinogen levels in the severity of decompensated liver cirrhosis patients.* THESIS. Supervisor I: dr. Ari Natalia Probandari, MPH., PhD, II: Tahono dr., Sp.PK K. Master of Family Medicine, Primary Interest in Biomedical Sciences, Graduate School, Sebelas Maret University Surakarta

ABSTRACT

Introduction: Liver cirrhosis is a pathologic condition that describes the late stage of hepatic fibrosis. Albumin to globulin (A/G) ratio <1 was found in patients with liver cirrhosis. Fibrinogen is an acute phase protein. The aims of this study was to determine serum A/G ratio and plasma fibrinogen levels in the severity of patients with decompensated liver cirrhosis.

Methods: This cross sectional analytical study in decompensated liver cirrhosis patients with age ≥ 18 years old based on Child-Turcotte-Pugh with moderate and severe severity was conducted from March to April 2017 in hospitalized or outpatient at the Polyclinic of Internal Medicine of Hepatology Sub Division with laboratory examination in Clinical Pathology Installation in RSDM Surakarta. Statistical analysis using independent t test. P value of <0.05 is statistically significant.

Results: Of the 20 subjects, 10 subjects with moderate severity (50%) and 10 subjects with severe severity (50%). Mean \pm SD of age for moderate severity and severe severity were 56.30 ± 11.20 years and 60.50 ± 13.45 years. Comparison of serum A/G ratio and plasma fibrinogen levels in moderate and severe severity showed $p = 0.131$ and $p = 0.968$.

Conclusion and suggestion: There is no significant difference in serum A/G ratio and plasma fibrinogen levels in moderate and severe severity in liver cirrhosis patients. Further research is needed by examining factors affecting fibrinogen such as measurement of blood cholesterol, physical activity and measurement of thrombin time.

Key words: *Decompensated Liver Cirrhosis, Albumin to Globulin Ratio, Fibrinogen*