



PENGARUH KONTROL GLUKOSA DARAH TERHADAP PROFIL HEMOSTASIS DENGAN MENGGUNAKAN METODE TROMBOELASTOGRAFI PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2

TUGAS AKHIR

**Untuk Melengkapi Tugas dan Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam**



Disusun oleh:

dr. Affa Kiyasa Waafi

NIM 178070201011006

Pembimbing:

dr. Putu Moda Arsana, Sp.PD, K-EMD

dr. Novi Khila Firani, M. Kes, Sp.PK

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I

ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA MALANG

RSUD DR. SAIFUL ANWAR

2022

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR****PENGARUH KONTROL GLUKOSA DARAH TERHADAP PROFIL
HEMOSTASIS DENGAN MENGGUNAKAN METODE
TROMBOELASTOGRAFI PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2**

Oleh:

dr. Affa Kiysha Waafi

NIM. 178070201011006

Dibacakan Pada:

10 Februari 2022

Menyetujui

Pembimbing I

dr. Putu Moda Arsana, Sp.PD, K-EMD

NIP. 19560503.198403.1.008

Pembimbing II

dr. Novi Khila Firani, M. Kes, Sp.PK

NIP. 19761102.200312.2.001

Penguji I

Dr. dr. Nur Samsul, Sp.PD, K-GH

NIP. 19680813.200312.1.001

Penguji II

dr. Niniek Budiarti, Sp.PD, K-PTI

NIP. 19630705.198903.2.010

Penguji III

dr. Herwinda Pudjo Brahmanyto, Sp.PD

NIP. 19860909.201903.1.004

Ketua Program Studi

dr. Bogi Pratomo, W, Sp.PD, K-GEH

NIP. 19700127.199803.1.008



PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah TESIS ini tidak terdapat karya ilmiah yang diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah TESIS ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur PLAGIASI, saya bersedia TESIS ini digugurkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Malang, 31 Januari 2022

Mahasiswa,

Nama : Afra Kiysa Waafi

NIM : 178070201011006

PS : Pendidikan Dokter Spesialis

Ilmu Penyakit Dalam

Fak : Kedokteran UB



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga karya akhir dengan judul **“Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis dengan Menggunakan Metode Tromboelastografi pada Pasien Diabetes Mellitus tipe 2”** ini dapat diselesaikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada semua pihak yang telah berjasa dalam pelaksanaan penelitian ini, antara lain kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Dr. dr. Wisnu Barlianto, Msi.Med, Sp.A(K) yang memberikan kesempatan kami untuk melakukan penelitian ini.
2. Direktur RSUD dr. Saiful Anwar Malang Dr. dr. Kohar Hari Santoso, Sp.An, KIC KAP yang memberikan kesempatan kami untuk melakukan penelitian ini.
3. dr. Djoko Heri Hermanto, Sp.PD, K-HOM, FINASIM selaku Kepala Departemen/ SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD dr. Saiful Anwar Malang.
4. dr. Bogi Pratomo, Sp.PD, K-GEH selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD dr. Saiful Anwar Malang.
5. dr. Putu Moda Arsana, Sp.PD, K-EMD dan dr. Novi Khila Firani, M. Kes, Sp.PK selaku pembimbing penelitian yang senantiasa mengarahkan, memotivasi, dan memberikan jalan keluar atas permasalahan yang muncul dalam proses pengerjaan penelitian ini.



6. dr. Djoko Heri Hermanto, Sp.PD, K-HOM, FINASIM selaku Dosen Pembimbing Akademik yang dengan penuh kesaharan selalu membimbing saya selama menjalani proses pendidikan.

7. Prof. Dr. dr. Handono Kalim, Sp.PD, K-R, FINASIM, Prof. dr. Djoko Wahono Soeatmadji, Sp.PD, K-EMD, Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP(K), (Alm) Prof. Dr. dr. Harijono Achmad, Sp.PD, K-GEH, Prof. Dr. dr. Achmad Rudijanto, Sp.PD, K-EMD, dr. Gatot Ismanoe, Sp.PD, K-PTI, dr. Budi Darmawan Machsoos, Sp.PD, K-HOM, FINASIM, Dr. dr. Atma Gunawan, Sp.PD, K-GH, Dr. dr. Nur Samsu, Sp.PD, K-GH, dr. B. P. Putra Suryana, Sp.PD, K-R, Dr. dr. C. Singgih Wahono, Sp.PD, K-R, FINASIM, Dr. dr. Sri Sunarti, Sp.PD, K-Ger, dr. Gadis Nurlaila M., Sp.PD, FINASIM, dr. Laksmi Sasirani, Sp.PD, K-EMD, dr. Didi Candradikusuma, Sp.PD, K-PTI, Dr. dr. Supriono, Sp.PD, K-GEH, dr. Syifa Mustika, Sp.PD, K-GEH, dr. Rulli Rosandi Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Shinta Oktya Wardhani, Sp.PD, K-HOM, dr. Achmad Rifa'i, Sp.PD, dr. Heri Sutanto, Sp.PD, dr. Herwindo Pudjo B, Sp.PD, dr. Muhammad Anshory, Sp.PD, dr. Perdana Aditya, Sp.PD, dr. Siti Fatma, Sp.PD, dr. Nina Nur Arifah, Sp.PD, dr. Rinadhi Reza Brahmanya, Sp.PD, dr. Nyoman Satvika. D, Sp.PD, dr. Eden Suryoiman. W, Sp.PD, dr. Mirza Zaka. P, Sp.PD, dan dr. Milanitalia Gadys. R, Sp.PD atas segala saran, masukan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan PPDS-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

9. Rasa hormat, cinta, syukur, serta sujud saya kepada kedua orang tua saya (dr. M. Hariyadi dan dr. Retno Rahayu I.H) dan segenap keluarga saya yang selalu memberikan restu, doa, dan dukungan tiada henti

10. Teman-teman seperjuangan sekaligus tim penelitian saya dari Prodi Ilmu Penyakit Dalam dan Prodi Patologi Klinik.



11. Seluruh sekretaris Departemen, Divisi dan Program Studi Ilmu Penyakit Dalam yaitu, Mbak Sari, Mbak Aini, Mbak Lucky, Mbak Thia, Mbak Winda, Mbak Heni, Mbak Eme, Mbak Desi, Mbak Datik, Mbak Dyah, Mbak Simi, Mbak Laili, Mbak Denis, Mbak Mayang, Mbak Ajeng, Mbak Rosi, Mbak Ita, Bu Ketut dan karyawan lainnya yang turut membantu saya selama saya menjalani pendidikan.
12. Seluruh rekan-rekan PPDS, Dokter Muda, Perawat, Tenaga Farmasi, Ahli Gizi, dan seluruh karyawan FKUB/RSSA yang telah membantu saya menjalankan tugas sebagai PPDS IPD FKUB/RSSA serta seluruh pihak yang membantu saya mengemban pendidikan PPDS yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
13. Semua pasien yang telah mendermakan jiwa dan raganya demi kemajuan ilmu pengetahuan di bidang Ilmu Penyakit Dalam.

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Penyakit Dalam serta kepentingan masyarakat, bangsa, dan negara. Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan, dengan demikian penulis memohon saran dan masukan demi kesempurnaan penelitian ini.

Malang, 31 Januari 2021

dr. Affa Kiyas Waafi



ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Secara global, penyakit Diabetes Mellitus (DM) menyebabkan kematian sebesar 5% per tahun. DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin. Gangguan hemostasis pada DM diakibatkan oleh disfungsi endothel, aktivasi faktor koagulasi, dan hiper-reaktivitas platelet akibat hiperglikemia dan resistensi insulin. Pemeriksaan tromboelastografi (TEG) dapat menilai keseluruhan profil hemostasis namun belum rutin digunakan pada pasien DM tipe 2.

TUJUAN PENELITIAN: Mengetahui pengaruh kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2

METODE: Penelitian ini adalah *survey* dengan analisis *case control*. Subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 di poliklinik Endokrin RSUD dr. Saiful Anwar yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek terbagi dalam 2 kelompok yakni kelompok DM terkontrol dan tidak terkontrol sesuai HbA1c, GDP (glukosa darah puasa), dan GD2PP (glukosa darah 2 jam post-prandial). Profil hemostasis dianalisis menggunakan TEG dan terbagi dalam hemostasis primer (MA), sekunder (R dan sudut- α), dan tersier (LY30). Uji statistik dilakukan dengan analisis korelasi dan regresi logistik menggunakan software SPSS 24.0. Nilai *p* signifikan bila <0.05 .

HASIL: Terdapat 57 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dengan mayoritas subjek berada dalam kelompok DM tidak terkontrol. Sebagian besar subjek berada dalam kondisi normokoagulabel. Uji regresi logistik menunjukkan kontrol glukosa darah berpengaruh signifikan terhadap profil hemostasis sekunder ($p 0.041$). GDP berkorelasi negatif terhadap nilai MA ($p 0.042$; $r -0.278$). HbA1c berkorelasi positif dengan nilai R dan sudut- α , berkebalikan dengan GDP dan GD2PP. GD2PP berkorelasi positif dengan LY30 ($p 0.037$; $r 0.285$).

KESIMPULAN: Kontrol glukosa darah berpengaruh signifikan terhadap hemostasis sekunder pasien DM tipe 2. Hiperglikemia kronis terkait dengan penguatan *clot* yang lebih cepat sedangkan hiperglikemia akut terkait dengan pembentukan *clot* awal yang lebih cepat. Kontrol glukosa darah tidak berpengaruh signifikan terhadap hemostasis primer dan berhubungan kontradiktif terhadap hemostasis tersier.

KATA KUNCI: diabetes mellitus, tromboelastografi, hemostasis



ABSTRACT

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) caused 5% death of all death per year globally. Type 2 DM is caused by insulin resistance. Insulin resistance and hyperglycemia in DM induce hemostasis abnormalities by generating endothelial dysfunction, coagulation factors activation, and platelet hyper-reactivity. Thromboelastography (TEG) could potentially measure hemostasis profile comprehensively but it has not been routinely applied for patients with type 2 DM.

OBJECTIVE: This study aimed to investigate the impact of blood glucose control towards hemostasis profile by using thromboelastography in patients with type 2 DM.

METHOD: This research is a survey with a case-control analysis. The subjects of this study were all patients with type 2 DM in Endocrinology Outpatient Clinic at Saiul Anwar Hospital which fulfilled inclusion criteria. Subjects were grouped into controlled and uncontrolled DM according to HbA1c, FPG (fasting plasma glucose), and 2hPPG (2h post-prandial glucose). Hemostasis profiles were analyzed using TEG and grouped into primary hemostasis (MA), secondary hemostasis (R and α -angle), and tertiary hemostasis (LY30). Data were analyzed with correlation and logistic regression analysis. Statistical analysis was performed by using SPSS 24.0 with $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: There were 57 participants which fulfilled the inclusion criteria with the majority of participants were classified into uncontrolled DM. The majority of participants were also classified into normocoagulable groups. Logistic regression revealed a significant association between blood glucose control and secondary hemostasis ($p = 0.041$). FPG was negatively correlated with MA ($p = 0.042$; $r = -0.278$). HbA1c had a positive correlation with R-value and α -angle, in contrary with FPG and 2hPPG. 2hPPG was positively correlated with LY30 ($p = 0.037$; $r = 0.285$).

CONCLUSION: Blood glucose control was significantly associated with secondary hemostasis in type 2 DM. Chronic hyperglycemia corresponded with faster clot strengthening and acute hyperglycemia was related to faster initial clot formation. Blood glucose control was not significantly associated with primary hemostasis and had a contradictive association with tertiary hemostasis.

KEYWORD: diabetes mellitus, thromboelastography, hemostasis



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan Karya Akhir	ii
Pernyataan Orisinalitas	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiv
Daftar Singkatan	xvi
BAB 1 Pendahuluan	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.2.1 Rumusan Masalah Umum	4
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II Tinjauan Pustaka	
2.1 Diabetes Mellitus tipe 2	7
2.1.1 Definisi dan Patofisiologi DM tipe 2	7
2.1.2 Gejala dan Tanda Klinis DM tipe 2	10
2.1.3 Diagnosis DM tipe 2	10
2.1.4 Komplikasi DM tipe 2	12



2.1.4.1 Komplikasi Akut.....	13
2.1.4.2 Komplikasi Kronis.....	14
2.1.5 Kontrol Glikemia.....	15
2.2 Fisiologi Hemostasis.....	19
2.2.1 Hemostasis Primer.....	20
2.2.2 Hemostasis Sekunder.....	22
2.2.3 Hemostasis Tersier (Fibrinolisis).....	25
2.3 Diabetes Mellitus dan Gangguan Koagulasi.....	27
2.3.1 Atherothrombosis pada Diabetes Mellitus.....	27
2.3.2 Gangguan Hemostasis Primer pada Diabetes Mellitus.....	31
2.3.3 Gangguan Hemostasis Sekunder pada Diabetes Mellitus.....	36
2.3.4 Gangguan Hemostasis Tersier pada Diabetes Mellitus.....	38
2.3.5 Mikropartikel sebagai Penghubung Endothel, Koagulasi, dan Aktivasi Platelet pada Kondisi Diabetes Mellitus.....	40
2.3.6 Kontrol Glikemia dan Gangguan Hemostasis pada Diabetes Mellitus tipe 2.....	40
2.4 Pemeriksaan Profil Hemostasis pada Diabetes Mellitus.....	41
2.5 Tromboelastografi (TEG).....	43
BAB III Kerangka Konsep dan Hipotesis Penelitian	
3.1 Kerangka Teori Penelitian.....	50
3.2 Kerangka Konsep Penelitian.....	51
3.2.1 Uraian Kerangka Konsep Penelitian.....	51
3.3 Hipotesis Penelitian.....	52
3.3.1 Sub-hipotesis Penelitian.....	52
BAB IV Metode Penelitian	
4.1 Desain Penelitian.....	54
4.2 Subyek Penelitian.....	54



4.2.1 Populasi Penelitian.....	54
4.2.2 Pemilihan Sampel.....	55
4.2.3 Estimasi Besar Sampel.....	55
4.3 Variabel Penelitian.....	55
4.3.1 Variabel Bebas.....	55
4.3.2 Variabel Tergantung.....	55
4.4 Definisi Operasional.....	56
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	59
4.6 Prosedur Penelitian.....	59
4.6.1 Prosedur Pemeriksaan Glukosa Darah.....	59
4.6.2 Prosedur Pemeriksaan TEG.....	60
4.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	60
4.8 Alur Penelitian.....	61
4.9 Pengumpulan Data dan Analisis Statistik.....	61
BAB V Hasil Penelitian	
5.1 Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	62
5.2 Analisis Deskriptif Sampel Penelitian.....	65
5.3 Analisis Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis Primer.....	67
5.4 Analisis Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis Sekunder.....	69
5.5 Analisis Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis Tersier.....	73
BAB VI Pembahasan	76
BAB VII Kesimpulan dan Saran	88
Daftar Pustaka	89
Lampiran	102



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patogenesis jalur mediasi hiperglikemia pada DM tipe 2 (<i>egregious eleven</i>) (Schwartz, <i>et al</i> , 2016)	9
Gambar 2.2 Proses fisiologi hemostasis yang terdiri atas aktivasi platelet, pembentukan fibrin <i>clot</i> , dan fibrinolysis (Aijan and Grant, 2015)	20
Gambar 2.3 Hemostasis tersier atau sistem fibrinolisis yang berperan dalam membatasi <i>clot</i> yang telah terbentuk (Palta, <i>et al</i> , 2014)	26
Gambar 2.4 Mekanisme terjadinya kerusakan DNA akibat peningkatan produksi ROS intrasel. Peningkatan produksi ROS disebabkan oleh kondisi hiperglikemia (Brownlee, <i>et al</i> , 2020)	28
Gambar 2.5 Mekanisme kerusakan sel akibat hiperglikemia yang didasari oleh peningkatan produksi ROS intrasel dan selanjutnya memicu 4 jalur kerusakan sel (Brownlee, 2005)	29
Gambar 2.6 Mekanisme prothrombotik pada DM (Vazzana, <i>et al</i> , 2012)	30
Gambar 2.7 Mekanisme peningkatan risiko thrombosis pada DM tipe 2 (Aijan R, 2015)	31
Gambar 2.8 Mekanisme aktivasi platelet pada DM (Vazzana, <i>et al</i> , 2012) ..	34
Gambar 2.9 Peralatan tromboelastografi (Hartmann, <i>et al</i> , 2018)	44
Gambar 2.10 Gambaran tromboelastogram standar dan parameter yang relevan (Hartmann, <i>et al</i> , 2018)	45
Gambar 2.11 Berbagai macam interpretasi TEG berdasarkan parameter masing-masing hemostasis yakni primer, sekunder, dan tersier (Hartmann, <i>et al</i> , 2018)	47
Gambar 3.1 Mekanisme Diabetes Mellitus dalam Menyebabkan Gangguan Hemostasis	50



Gambar 3.2 Kerangka Konsep Penelitian Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis dengan Menggunakan Metode Tromboelastografi pada Pasien DM tipe 2..... 51

Gambar 4.1 Alur Penelitian..... 61

Gambar 5.1 (a) Kurva Regresi HbA1c terhadap MA, (b) Kurva Regresi GDP terhadap MA; (c) Kurva Regresi GD2PP terhadap MA..... 68

Gambar 5.2 (a) Kurva Regresi HbA1c terhadap nilai R; (b) Kurva Regresi GDP terhadap nilai R; (c) Kurva Regresi GD2PP terhadap nilai R..... 70

Gambar 5.3 (a) Kurva Regresi HbA1c terhadap Sudut- α ; (b) Kurva Regresi GDP terhadap Sudut- α ; (c) Kurva Regresi GD2PP terhadap Sudut- α 71

Gambar 5.4 (a) Kurva Regresi HbA1c terhadap LY30; (b) Kurva Regresi GDP terhadap LY30; (c) Kurva Regresi GD2PP terhadap LY30..... 73



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Diagnostik DM menurut ADA (American Diabetes Association, 2019)	11
Tabel 2.2 Target kendali glukosa darah sesuai PERKENI 2019 (PERKENI, 2019)	16
Tabel 2.3 Parameter Tromboelastografi Standar (Harmann, et al, 2018).....	46
Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Subyek Penelitian.....	63
Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Data Pemeriksaan Laboratorium Profil Glukosa Darah (HbA1c, GDP, GD2PP) dan Profil Hemostasis (MA, R, sudut- α , LY30)	64
Tabel 5.3 Tabel Ringkasan Uji <i>Chi Square</i> Karakteristik Dasar Subyek Penelitian Terhadap Profil Hemostasis Primer.....	65
Tabel 5.4 Tabel Ringkasan Uji <i>Chi Square</i> Karakteristik Dasar Subyek Penelitian Terhadap Profil Hemostasis Sekunder	66
Tabel 5.5 Tabel Ringkasan Uji <i>Chi Square</i> Karakteristik Dasar Subyek Penelitian Terhadap Profil Hemostasis Tersier (Fibrinolisis)	66
Tabel 5.6 Korelasi Profil Glukosa Darah Terhadap Hemostasis Primer (Nilai MA)	67
Tabel 5.7 Persebaran Variabel dan Uji Regresi Profil Glukosa terhadap Hemostasis Primer.....	69
Tabel 5.8 Korelasi Profil Glukosa Darah terhadap Hemostasis Sekunder (Nilai R)	69
Tabel 5.9 Korelasi Profil Glukosa Darah terhadap Hemostasis Sekunder (Nilai Sudut- α)	70
Tabel 5.10 Persebaran Variabel dan Uji Regresi Profil Glukosa terhadap Hemostasis Sekunder.....	72



Tabel 5.11 Korelasi Profil Glukosa Darah terhadap Hemostasis Tersier (LY30)

.....73

Tabel 5.12 Persebaran Variabel dan Uji Regresi Profil Glukosa Terhadap Hemostasis Tersier (Fibrinolysis).....74



DAFTAR SINGKATAN

ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ADA: *American Diabetes Association*

ADMA: *asymmetric dimethylarginine*

ADP: *adenosine diphosphate*

ADVANCE: *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*

AGEP: *advanced glycation end product*

ARR: *Absolute risk reduction*

AT: *anti-thrombin*

ATP: *adenosine triphosphate*

CABG: *coronary artery bypass grafting*

CAD: *coronary artery disease*

CD: *cluster of differentiation*

CHD: *coronary heart disease*

COX: *cyclooxygenase*

CRP: *C-reactive protein*

CVD: *cardiovascular disease*

DCCT: *The Diabetes Control and Complication Trial*

DETECT-2: *The Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance-2*

DKA: *diabetic ketoacidosis*

DM: *diabetes mellitus*

DNA: *deoxyribose-nucleic acid*

eNOS: *endothelial NO synthase*

EPC: *endothelial progenitor cell*

FADH: *Flavin adenine dinucleotide*

FDP: *fibrin degradation product*

FFA: *free fatty acid*

G6PD: *glucose-6-phosphate dehydrogenase*

GAPDH: *glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase*

GD2PP: *glukosa darah 2 jam post prandial*

GDM: *gestational diabetes mellitus*

GDP: *glukosa darah puasa*



GFAT: *glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase*

GP-Ib: *glycoprotein complex I*

GP: *glikoprotein*

HbA1c: *hemoglobin A1c*

HDL: *high density lipoprotein*

HHS: *hyperglycemic hyperosmolar state*

HNF: *hepatocyte nuclear transcription factor*

HPLC: *ion-exchange high-performance liquid chromatography*

IDF: *International Diabetes Federation*

IGF: *insulin-like growth factor*

IMT: *indeks massa tubuh*

IPF: *insulin promoter factor*

IR: *insulin receptor*

JNK2: *c-Jun-N-terminal Protein Kinase 2*

K: *koagulasi*

LDL: *low density lipoprotein*

MA: *maximum amplitude*

MP: *microparticle*

NADH: *nicotinamide adenine dinucleoside-H*

NET: *neutrophil extracellular traps*

NF- κ B: *nuclear factor κ B*

NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*

NO: *nitric oxide*

NPV: *negative predictive value*

OAD: *oral anti-diabetes*

PAD: *peripheral artery disease*

PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1*

PAP: *penyakit arteri perifer*

PARP: *poly-ADP-ribose polymerase*

PCI: *percutaneous cardiac intervention*

PERKENI: *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*

PGI: *prostaglandin I*

PKC: *protein kinase C*

R: *reaksi*

RAGE: *receptor for advanced glycated end products*



ROS: reactive oxygen species

SD: standard deviation

TAFI: thrombin activated fibrinolysis inhibitor

TAT: thrombin anti-thrombin complexes

TCA: the citric acid cycle

TEG: tromboelastografi

TF: tissue factor

TFMP: tissue factor exposing microparticle

TFPI: tissue factor pathway inhibitor

TGF: tumor growth factor

TNF: tumor necrosis factor

tPA: tissue plasminogen activator

TTGO: tes toleransi glukosa oral

TXA2: Thromboxane-A2

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

uPA: urokinase plasminogen activator

VADT: Veteran Administration Diabetes Trial

VLDL: very low density lipoprotein

vWF: von-Willebrand Factor



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit diabetes mellitus (DM) saat ini menjadi permasalahan global dengan peningkatan prevalensi yang cepat baik di negara maju maupun berkembang. DM merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin. Pada kondisi resistensi insulin terjadi peningkatan suplai insulin oleh sel β pankreas sehingga terjadi hiperinsulinemia. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia akan menyebabkan gangguan toleransi glukosa serta peningkatan produksi glukosa endogen oleh hati yang memperberat kondisi hiperglikemia (Baynest, 2015). Seiring berjalannya waktu, kondisi hiperglikemia semakin memberat dan terjadi penurunan fungsi dan jumlah sel β pankreas (Kahn, et al, 2015). Secara global, DM menyebabkan kematian sebesar 5% per tahunnya (Yadav, 2013).

Komplikasi pada DM terkait dengan kondisi hiperglikemia yang meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan produksi ROS selanjutnya memicu beberapa mekanisme utama komplikasi DM yakni peningkatan *polyol pathway*, peningkatan pembentukan *advanced glycated end product*, peningkatan aktivasi isoform protein kinase C, serta peningkatan *hexosamine pathway*. Mekanisme-mekanisme tersebut selanjutnya menyebabkan kerusakan sel endotel dan mesangial sehingga memicu kaskade inflamasi kronis, thrombosis, dan komplikasi mikrovaskuler (Brownlee, et al, 2020).

Terjadinya komplikasi pada DM tipe 2 dipengaruhi oleh durasi penyakit dan kondisi hiperglikemia kronis, sehingga diperlukan monitoring level glikemia, yang



diukur antara lain dengan pengukuran glukosa darah puasa (GDP), glukosa darah 2 jam *post prandial* (GD2PP), dan pemeriksaan *glycated hemoglobin* (HbA1c).

Selain berfungsi sebagai indikator rerata level glukosa darah, HbA1c juga memprediksi risiko perkembangan komplikasi diabetes pada pasien DM tipe 2.

Pemeriksaan HbA1c memberikan gambaran rerata glukosa darah dalam 2-3 bulan (Verma *et al.*, 2006). Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan sebagai standar pelayanan pemeriksaan serta monitoring kontrol glikemia jangka panjang pada DM tipe 2 (Sherwani *et al.* 2016). Selain HbA1c, glukosa darah puasa dan glukosa darah 2 jam *post prandial* juga menjadi prediktor untuk komplikasi kardiovaskuler, retinopathy serta mortalitas pada pasien DM (Lu *et al.*, 2019; Barr *et al.* 2009).

Proses hemostasis pada kondisi normal berfungsi agar kerusakan pembuluh darah dapat tertutup, menjaga darah berada dalam kondisi cair, dan menghilangkan gumpalan darah yang terbentuk setelah integritas vaskuler tercapai. Sistem ini sangat kompleks dengan peran utama dipegang oleh proses koagulasi (Versteeg, *et al.*, 2013). DM tipe 2 yang merupakan kondisi metabolik progresif, dapat menyebabkan inflamasi dan trombosis sehingga menyebabkan kerusakan vaskuler, yang dapat mengakibatkan gangguan proses hemostasis.

Terdapat beberapa mekanisme pada DM tipe 2 yang menyebabkan gangguan hemostasis, yakni disfungsi endothel, aktivasi faktor koagulasi, dan hiper-reaktivitas platelet, yang diduga terjadi akibat hiperglikemia dan resistensi insulin (Aijan and Grant, 2015; Calles-Escandon and Cipolla, 2001). Pada kondisi resistensi insulin, seringkali didapatkan peningkatan inhibitor fibrinolitik, peningkatan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), peningkatan kadar fibrinogen, dan peningkatan kadar faktor koagulasi lainnya (Aijan and Grant, 2015).

Secara umum, kondisi resistensi insulin dan hiperglikemia pada DM mempengaruhi baik hemostasis primer, sekunder, maupun fibrinolysis (Yurekli, *et*



al, 2006; Ajjan and Grant, 2015). Abnormalitas hemostasis tersebut dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan secara terpisah untuk mendeteksi masing-masing gangguan platelet (Gorog and Fuster, 2013), gangguan endotel (Flammer, *et al*, 2012), gangguan faktor koagulasi (Ilyas, *et al*, 2013), serta gangguan fibrinolisis (Vazzana, *et al*, 2012; Ajjan *et al*, 2013). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa perbaikan kontrol glikemia merupakan satu-satunya prediktor signifikan untuk penurunan thrombogenesis darah, dan tidak terkait dengan jenis terapi yang diberikan (Vazzana *et al*, 2012). Namun dalam penelitian lain ditunjukkan bahwa perbaikan kontrol glikemia dengan metformin atau sulfonilurea dapat menurunkan kadar faktor jaringan dalam darah sehingga menurunkan kecenderungan thrombosis (Vaidyula *et al*, 2006). Pemberian terapi glipizide atau metformin juga dapat menurunkan kadar PAI-1 sehingga memperbaiki fibrinolisis pada pasien DM tipe 2 (Lemkes *et al*, 2010; Sahli *et al*, 2009).

Tromboelastografi (TEG) dikembangkan pada tahun 1948 (Yürekli *et al*, 2006). TEG adalah metode laboratorium klinis untuk menganalisis secara kuantitatif proses dinamis pembentukan dan kekuatan bekuan darah (Maatman *et al*, 2018). TEG digunakan sebagai metode diagnostik untuk membantu mengoptimalkan manajemen koagulasi. Manfaat utamanya adalah perspektif fungsional pembekuan darah secara holistik pada seluruh proses koagulasi dan memberikan hasil lebih cepat daripada tes koagulasi standar (Hartmann *et al*, 2018). Secara umum saat ini aplikasi klinis TEG masih terbatas pada kasus transplantasi, kasus periperatif CABG, operasi liver, kasus trauma, dan kasus obstetri, serta monitoring transfusi masif (Walker, *et al*, 2020; Collins, *et al*, 2016).

Beberapa studi menunjukkan TEG lebih bermanfaat dari segi klinis dan terapi dibandingkan pemeriksaan hemostasis konvensional (Martinez, *et al*, 2018; Agren, *et al*, 2013). Pemeriksaan TEG dapat menilai keseluruhan profil hemostasis



sehingga berpotensi untuk menjadi pemeriksaan yang lebih efisien dalam mendeteksi abnormalitas hemostasis pasien DM dibandingkan dengan pemeriksaan satu per satu parameter hemostasis. Namun penelitian profil hemostasis menggunakan TEG pada DM tipe 2 sebagian besar hanya membandingkan kelompok pasien DM dengan kelompok kontrol non-DM, tanpa menganalisis korelasinya dengan kontrol glikemia pada pasien DM (Yurekli, et al, 2006; Wang, et al, 2019; Lipets and Ataullakhanov, 2015). Studi serupa menggunakan metode TEG juga hanya membandingkan antara pasien DM dengan kontrol sehat (Binay, et al, 2017) atau memeriksa profil hemostasis pada pasien DM dengan komorbid kritis (Cheng, et al, 2020; Lam, et al, 2018). Masih belum ada studi mengenai profil hemostasis menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2 dalam kaitannya dengan kontrol glikemia.

Sehingga dalam penelitian ini, dilakukan survey mengenai profil hemostasis pada pasien diabetes mellitus tipe 2 menggunakan metode tromboelastografi (TEG) untuk mengetahui kaitannya dengan kontrol glukosa darah.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah terdapat pengaruh kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah terdapat pengaruh kontrol HbA1c terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2?



2. Apakah terdapat pengaruh kontrol GDP terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2?

3. Apakah terdapat pengaruh kontrol GD2PP terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh kontrol HbA_{1c} terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2

2. Mengetahui pengaruh kontrol GDP terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2

3. Mengetahui pengaruh kontrol GD2PP terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan gambaran profil hemostasis menggunakan metode pemeriksaan TEG pada pasien DM tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol



1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi dasar penelitian berikutnya guna mengembangkan terapi untuk gangguan profil hemostasis pada pasien DM tipe 2.
2. Mengetahui peran metode TEG dalam menilai profil hemostasis pasien DM tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus tipe 2**2.1.1 Definisi dan Patofisiologi DM tipe 2**

Diabetes mellitus (DM) adalah sekumpulan gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemi yang berasal dari defek sekresi insulin, defek aksi insulin, atau keduanya. Adanya hiperglikemi kronis pada DM berhubungan dengan disfungsi dan kelainan beberapa organ, terutama mata, ginjal, saraf, hati, dan pembuluh darah (ADA, 2019). Bergantung pada etiologinya, faktor-faktor yang berkontribusi terhadap hiperglikemia pada DM yaitu meliputi penurunan sekresi insulin, penurunan utilitas glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. DM tipe 2 adalah kelompok gangguan heterogen yang ditandai dengan derajat resistensi insulin yang bervariasi, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa. DM tipe 2 diawali dengan periode homeostasis glukosa abnormal yang diklasifikasikan sebagai glukosa puasa terganggu atau toleransi glukosa terganggu (Powers, 2015).

Meskipun sejumlah penyebab spesifik diabetes mellitus telah berhasil diidentifikasi, namun secara umum etiologi dan patogenesis diabetes masih belum sepenuhnya dimengerti. Pasien DM tipe 2 akan melalui beberapa tahap klinis selama perkembangannya. Awalnya, regulasi glukosa darah berlangsung normal dan tidak didapatkan hiperglikemia. Tahap ini akan diikuti sebuah periode dengan durasi yang bervariasi di mana terjadi gangguan regulasi glukosa sehingga menghasilkan abnormalitas glukosa puasa atau gangguan toleransi glukosa (Kahn, et al, 2014). DM tipe 2 terjadi ketika sel β pankreas gagal mensekresikan



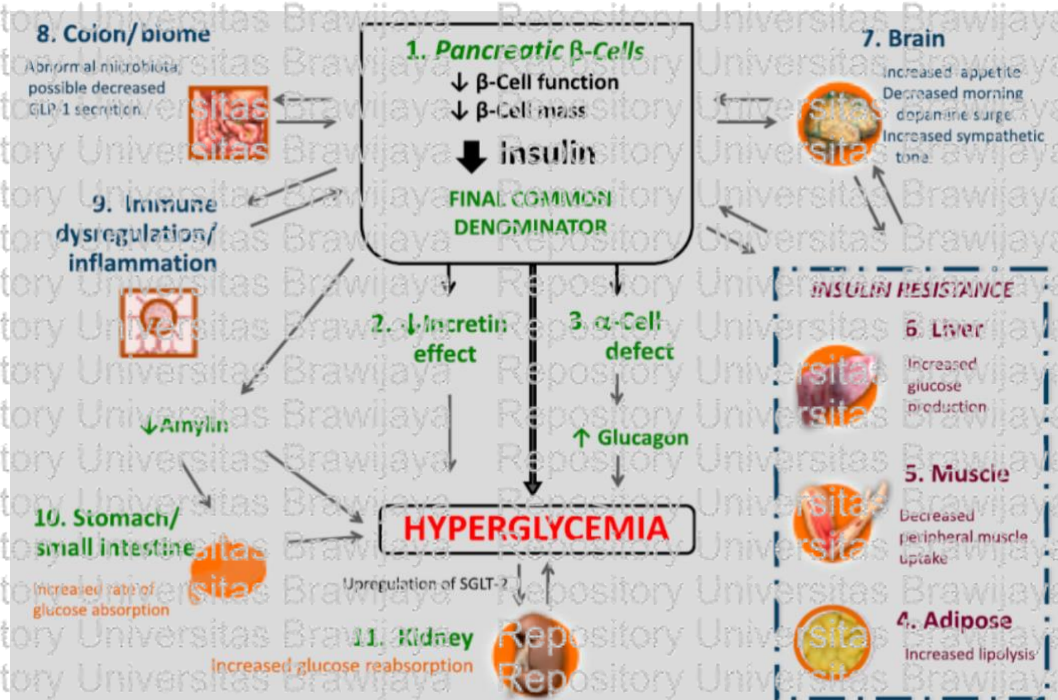
insulin dalam jumlah cukup untuk memenuhi kebutuhan dalam kondisi resistensi insulin (Skyler *et al.*, 2017).

Diabetes mellitus tipe 2 sendiri merupakan sebuah penyakit poligenik dengan variasi umum. Risiko pasien menderita diabetes adalah sebesar 40% bila salah satu orang tua menderita diabetes dan lebih besar apabila yang menderita diabetes adalah ibu. Sejumlah kecil pasien dengan DM tipe 2 memiliki bukti autoimunitas terhadap islet. Obesitas menjadi faktor risiko utama untuk diabetes dengan etiologi genetik dan lingkungan yang kompleks (Skyler *et al.*, 2017).

Resistensi insulin terjadi pada deposisi lemak ektopik di otot dan liver. Lemak juga dapat terdeposit di pankreas sehingga berkontribusi terhadap penurunan fungsi sel β , inflamasi islet, dan kematian sel β . DM tipe 2 dapat terjadi pada level IMT atau komposisi lemak tubuh yang berbeda dan IMT yang lebih rendah pada etnis Asia atau Asia-Amerika. Pada orang-orang yang rentan diabetes, terdapat *threshold* lemak yang bersifat personal di mana ketika terjadi akumulasi lemak ektopik, akan terjadi perburukan resistensi insulin sehingga menyebabkan dekompensasi sel β (Skyler, *et al.*, 2017).

Pada kondisi resisten insulin yang dominan, massa sel β mengalami transformasi sehingga dapat meningkatkan suplai insulin, dan mengkompensasi kebutuhan akan insulin yang tinggi, sehingga terjadi kondisi hiperinsulinemia yang sifatnya relatif terhadap keparahan resistensi insulin. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia pada akhirnya menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Resistensi terhadap aksi insulin akan menyebabkan gangguan *uptake* glukosa oleh jaringan perifer (otot, lemak), supresi parsial terhadap produksi glukosa oleh liver, dan gangguan *uptake* trigliserida oleh sel lemak. Supresi yang hanya bersifat parsial terhadap glukoneogenesis menyebabkan peningkatan produksi glukosa

endogen sehingga di awal perjalanan diabetes, resistensi insulin di liver merupakan penyebab utama hiperglikemia (Baynest, 2015).



Gambar 2.1. Patogenesis jalur mediasi hiperglikemia pada DM tipe 2 (*egregious eleven*) (Schwartz, et al, 2016)

Seiring berjalannya waktu, kondisi hiperglikemia semakin memberat. Pada tahap ini fungsi sel β sudah semakin menurun. Penurunan fungsi dan jumlah sel β yang progresif menjadi faktor utama perkembangan gangguan toleransi glukosa menjadi DM tipe 2. Penurunan jumlah sel β menjadi perhatian utama pada DM tipe 2 di mana penyebabnya bersifat multifaktor termasuk glukolipotoksitas dan deposisi amyloid yang menyebabkan apoptosis sel β melalui stress oksidatif dan stress retikulum endoplasma. Hilangnya sel β tidak diimbangi dengan pembentukan sel β baru karena pankreas manusia tidak dapat memperbarui sel β setelah usia 30 tahun (Kahn, et al, 2015).



2.1.2 Gejala dan Tanda Klinis DM tipe 2

Gejala-gejala DM tipe 2 muncul secara perlahan-lahan sampai menjadi gangguan yang jelas. Pada tahap permulaan, gejala yang terjadi adalah sebagai berikut (PERKENI, 2015; Baynest, 2015):

- Cepat lelah, kehilangan tenaga (*fatigue*), Kelelahan yang berkepanjangan dan tidak ada penyebabnya.
- Sering buang air kecil (*poliuria*)
- Terus lapar (*polifagi*) dan haus (*polidipsi*)
- Mudah sakit yang berkepanjangan
- Prevalensinya terjadi pada usia diatas 40 tahun, tetapi saat ini prevalensinya semakin tinggi pada anak-anak dan remaja.

Gejala-gejala tersebut sering terabaikan karena hanya dianggap sebagai kelelahan akibat kerja biasa (Baynest, 2015). Gejala lain yang muncul adalah :

- Penglihatan kabur
- Luka tidak sembuh-sembuh
- Kaki terasa kebas, geli, atau terasa terbakar, kram pada ekstremitas
- Infeksi jamur pada alat reproduksi wanita
- Impotensi pada pria

2.1.3 Diagnosis DM tipe 2

Diagnosis DM tipe 2 dapat ditegakkan melalui tiga cara. Pertama, jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Kedua, dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa yang lebih mudah dilakukan, dengan puasa minimal 8 jam sebelum pengambilan darah. Ketiga dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun memiliki



keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan. Keluhan klasik DM berupa poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur (PERKENI, 2015).

Tabel 2.1. Kriteria Diagnostik DM menurut ADA (*American Diabetes Association*, 2019)

Normoglikemia	GDPT atau TGT	Diabetes Mellitus
Gula darah puasa <100 mg/dl	Gula darah puasa ≥ 100 & <126 mg/dl	Gula darah puasa ≥ 126 mg/dl
Gula darah 2 jam PP <140 mg/dl	Gula darah 2 jam PP ≥ 140 mg/dl & <200 mg/dl	Gula darah 2 jam PP ≥ 200 mg/dl Gejala diabetes dan konsentrasi glukosa darah sesaat ≥ 200 mg/dl
Tes Toleransi Glukosa Oral >200 mg/dl	A1C 5.7-6.4%	Tes Toleransi Glukosa Oral >200 mg/dl A1C $\geq 6.5\%$

Keterangan :

IFT = *Impaired Fasting Tolerance*, IGT = *Impaired Glucose Tolerance*

Baru-baru ini ADA merekomendasikan hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) sebagai salah satu pemeriksaan diagnostik, di mana HbA1c $\geq 6.5\%$ dianggap memenuhi diagnosis DM. Level HbA1c $\geq 6.5\%$ untuk diagnosis DM memiliki spesifisitas optimum 88% dan NPV 96.5%. Dalam studi saat ini, diagnosis DM yang didasarkan kriteria ADA memiliki tingkat *false negative* sebesar 33%.

Sehingga secara umum, ADA merekomendasikan diagnosis DM berdasarkan kombinasi level glukosa darah puasa individu maupun *community based studies*



serta level HbA1c. Ambang batas HbA1c 6.5% didasarkan pada angka >3 SD rerata HbA1c pada *National Health and Nutrition Examination Survey III* study dengan sensitivitas 43% dan spesifisitas 99.6%. Dalam studi tersebut juga disarankan untuk mengulang pemeriksaan HbA1c bila didapatkan level $\geq 7\%$ untuk mengkonfirmasi diagnosis. Namun, bila level HbA1c antara 6.5 hingga 6.9, maka diagnosis didasarkan pada glukosa darah puasa atau glukosa darah acak >200 mg/dl (Goldenberg, *et al*, 2015).

Meski demikian, masih terdapat beberapa kelemahan pemeriksaan HbA1c sebagai pemeriksaan diagnostik DM. Dalam beberapa penelitian, kesesuaian antara pemeriksaan HbA1c dengan glukosa darah puasa dan tes toleransi glukosa oral masih buruk di mana kesesuaian HbA1c dengan glukosa darah puasa hanya 25% hingga 27% dan kesesuaian antara HbA1c dengan tes toleransi glukosa oral hanya 22% hingga 33% (Farhan *et al*, 2012; Bernal-Lopez *et al*, 2011; Cosson *et al*, 2011; Mostafa *et al*, 2010). Studi-studi lain juga menemukan bahwa kadar HbA1c $\geq 6.5\%$ menghasilkan lebih sedikit diagnosis diabetes dibandingkan dengan TTGO (60%) dan sebaliknya, beberapa studi lain justru menemukan bahwa HbA1c $\geq 6.5\%$ mendiagnosis lebih banyak diabetes dibandingkan TTGO (35%) (Farhan *et al*, 2012; Mostafa *et al*, 2010; Malkani and Mordes, 2011; Cowie *et al*, 2010). Dengan cut off 6.5%, makin tinggi nilai HbA1c maka spesifisitas juga makin tinggi, sebaliknya, makin rendah nilai HbA1c, makin tinggi sensitifitasnya. Nilai HbA1c 6.5% memiliki sensitifitas sekitar 44% dan spesifisitas 79% untuk nilai diagnostik (Mannarino *et al*, 2013).

2.1.4 Komplikasi DM tipe 2

Komplikasi DM tipe 2 terdiri dari komplikasi akut dan komplikasi kronis. Komplikasi akut dari diabetes mellitus adalah krisis hiperglikemia dan hipoglikemi.



Sedangkan komplikasi kronik dapat dibagi menjadi 2 yaitu komplikasi vaskular dan non vaskular. Pada komplikasi vaskular, dibagi lagi menjadi mikrovaskular (*retinopathy, neuropathy, nephropathy*) dan makrovaskular (*coronary artery disease (CAD), peripheral artery disease (PAD), cerebrovascular disease*).

Komplikasi non vaskular yaitu berupa gastroparesis, infeksi, lipodistrofi, dan perubahan kulit (Baynest, 2015; Fauci et al., 2008).

2.1.4.1 Komplikasi Akut

Krisis hiperglikemia dapat berupa *diabetic ketoacidosis (DKA)* dan *hyperglycemic hyperosmolar state (HHS)*. *Ketoacidosis* pada penderita DM terjadi akibat penumpukan badan keton dalam sirkulasi tubuh. Badan keton disintesis dari *free fatty acid (FFA)* di dalam liver. Normalnya, FFA akan disintesis menjadi trigliserida atau *very low density lipoprotein (VLDL)* namun saat penderita DM mengalami hiperglukagonemia (defisiensi insulin absolut) maka FFA lebih cenderung akan membentuk badan keton. Hal ini akan menyebabkan ketoacidosis karena badan keton bersifat asam (Fauci et al., 2008).

HHS terjadi pada individu tua, biasanya timbul gejala-gejala klasik diabetes seperti *polyuria, polydipsi, polyfagi*, dan kehilangan berat badan yang tidak dapat dijelaskan (Perkeni, 2006). Pada HHS, kadar glukosa darah bisa mencapai ≥ 600 mg/dl. Gejala-gejalanya adalah bibir kering dan pecah-pecah, sangat kehausan, kulit hangat namun tidak berkeriat, dan demam tinggi (Monnier and Colette, 2008). Hal ini terjadi karena penumpukan glukosa di dalam sirkulasi akan menyebabkan perbedaan tekanan osmotik, sehingga cairan yang ada di dalam intrasel tertarik menuju intravaskuler (Fauci et al., 2008).

Hipoglikemi ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah sampai di bawah 60 mg/dl. Gejala hipoglikemia terdiri dari gejala adrenergik (berdebar,



banyak keringat, gemetar, rasa lapar) dan gejala neuro-glikopenik (pusing, gelisah, kesadaran menurun sampai koma). Kondisi ini hipoglikemi akibat dari jatuhnya kadar glukosa darah bisa karena penggunaan *sulfonylurea* atau insulin yang tidak disertai *intake* makanan (PERKENI, 2015).

2.1.4.2 Komplikasi kronis

Komplikasi kronis akibat DM tipe 2 dapat mengenai banyak organ dan bertanggung jawab terhadap tingginya angka morbiditas dan mortalitas terkait DM tipe 2. Di US, DM tipe 2 merupakan penyebab utama kebutaan pada dewasa, gagal ginjal dan amputasi ekstremitas bawah. Komplikasi akibat DM tipe 2 seringkali muncul di dekade kedua perjalanan penyakit DM. Namun karena DM tipe 2 seringkali memiliki periode asimtomatik yang lebih panjang sebelum akhirnya terdiagnosis, maka banyak pasien DM tipe 2 telah mengalami komplikasi saat diagnosis (Fauci et al., 2008).

Komplikasi kronis terkait DM terbagi menjadi 2 yakni vaskuler dan non vaskuler. Komplikasi vaskuler terbagi menjadi 2 yakni makrovaskuler dan mikrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler sangat spesifik terhadap DM tipe 2 diantaranya yakni retinopathy, neuropathy, dan nephropathy. Komplikasi makrovaskuler tidak spesifik karena juga dapat terjadi pada kondisi non-diabetes diantaranya *coronary heart disease* (CHD), *peripheral artery disease* (PAD), dan *cerebrovascular disease*. Meskipun komplikasi makrovaskuler dapat terjadi pada kondisi non-diabetes, namun komplikasi tersebut lebih banyak didapatkan pada kondisi DM tipe 2. Sedangkan komplikasi non vaskuler pada DM antara lain adalah gastroparesis, infeksi, perubahan kulit, dan gangguan pendengaran (Fauci et al., 2008; Brownlee et al., 2020).



2.1.5 Kontrol Glikemia

Komplikasi DM dipengaruhi oleh durasi penyakit dan rerata level glikemia kronis. Manajemen glikemia yang bagus memberikan penurunan signifikan untuk onset dan perkembangan komplikasi mikrovaskuler. Manfaat ini dijelaskan pada sebagian besar studi terutama di awal perjalanan penyakit dengan penggunaan metformin, sulfonilurea, dan insulin serta didukung oleh berbagai studi terbaru yang menggunakan regimen pengobatan baru. *Absolute risk reduction* (ARR) paling besar didapatkan dari perbaikan terhadap kontrol glikemia yang buruk dan ARR *moderate* didapatkan dari normalisasi glikemia. Namun secara umum, efek dari kontrol glukosa darah terhadap komplikasi makrovaskuler masih belum pasti. Karena manfaat dari kontrol glukosa intensif berjalan lambat, sedangkan bahaya komplikasi bisa cepat muncul, maka pasien dengan harapan hidup yang lebih panjang mungkin akan lebih banyak menerima manfaat dari kontrol glukosa intensif (Ryden, et al, 2013).

Kontrol utama kondisi glikemia kronis adalah melalui HbA1c. Target optimal HbA1c untuk pasien dewasa tidak hamil dengan harapan hidup sekitar 10 tahun adalah $\leq 7\%$ untuk tercapainya manfaat penurunan komplikasi mikrovaskuler. Target kontrol glukosa darah harus disesuaikan dengan pilihan dan target hidup pasien, resiko efek samping terapi (hipoglikemia, peningkatan berat badan), dan karakteristik lain dari pasien (ADA, 2019). Target HbA1c yang lebih rendah mungkin dapat diterapkan untuk pasien dengan durasi penyakit yang masih singkat, harapan hidup yang tinggi, tidak ada komorbiditas, resiko hipoglikemia yang rendah, pasien dengan motivasi dan dukungan yang tinggi, serta kapasitas diri yang mencukupi. Dalam *guideline* juga ditekankan bahwa selain kontrol glikemia, manajemen pasien dengan DM juga harus mencakup kontrol yang bagus



untuk faktor-faktor resiko kardiovaskuler termasuk merokok, berat badan, tekanan darah, dan lipid (Ryden, *et al.*, 2013; ADA, 2019).

Tabel 2.2 Target kendali glukosa darah sesuai PERKENI 2019 (PERKENI, 2019)

Parameter	Sasaran
HbA1c (%)	<7% (atau individual)
GDP kapiler (mg/dl)	80-130
GD2PP kapiler (mg/dl)	<180

HbA1c tidak memerlukan kondisi puasa untuk dilakukan pemeriksaan dengan variabilitas analitik <2% serta dapat memberikan gambaran status glikemia dalam 2-3 bulan terakhir (Kumar *et al.*, 2010; Sherwani *et al.*, 2016).

Beberapa penelitian menunjukkan adanya korelasi positif yang signifikan pada pasien DM antara HbA1c dengan usia, serta durasi DM. Selain berfungsi sebagai indikator rerata level glukosa darah, HbA1c juga memprediksikan resiko perkembangan komplikasi diabetes pada pasien DM. Setiap peningkatan HbA1c 1% meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler sebesar 18%. Hubungan antara HbA1c dan penyakit kardiovaskuler juga ditemukan pada kasus-kasus non-diabetes meskipun individu tersebut memiliki HbA1c dalam rentang normal (Verma *et al.*, 2006; Yadav, 2013).

Kelemahan utama pemeriksaan HbA1c adalah mahal serta membutuhkan metode HPLC yang terstandar NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*). HbA1c juga dipengaruhi oleh kondisi-kondisi yang mempengaruhi kadar dan kualitas Hb seperti hemoglobinopathy, hemolysis, level trigliserida yang tinggi, dan beberapa obat seperti salisilat dan vitamin C dan E (Kumar *et al.*, 2010). Hasil HbA1c mungkin berbeda dengan level glikemia sebenarnya pada beberapa kelompok ras dan etnis tertentu serta terdapat kondisi-kondisi yang mempengaruhi siklus eritrosit seperti anemia, *end stage renal disease*, dan kehamilan. Perbedaan



antara HbA1c dengan level glikemia harus dipertimbangkan dengan hati-hati (Ryden, et al, 2013). Secara umum, HbA1c tidak mengukur variabilitas glikemia dan hipoglikemia terutama pada pasien dengan defisiensi insulin berat (ADA, 2019).

Meskipun terdapat hubungan yang kuat antara glikemia dengan komplikasi mikrovaskuler, namun hubungan antara kontrol glikemia dengan komplikasi makrovaskuler masih belum jelas. Efek dari kontrol glikemia terhadap resiko kardiovaskuler juga tidak pasti dan beberapa *randomized controlled trial* terbaru juga tidak memberikan bukti yang jelas. Beberapa alasan terkait hal tersebut diantaranya adalah adanya banyak komorbiditas pada pasien dengan DM tipe 2 dengan durasi yang panjang serta kompleksnya fenotip resiko untuk komplikasi makrovaskuler (Ryden, et al, 2013). Dari berbagai meta analisis disimpulkan bahwa kontrol glikemia penting dalam menurunkan komplikasi makrovaskuler jangka panjang, di mana periode *follow up* untuk menunjukkan efek tersebut sangat panjang, dan kontrol glukosa awal sangat penting untuk memori metabolik (Ryden, et al, 2013; Pop-Busui, et al, 2010; Patel, et al, 2007).

Kontrol glikemia komprehensif melalui HbA1c, glukosa post prandial, dan glukosa puasa, penting dalam manajemen pasien DM tipe 2. Sangat krusial untuk meminimalisir fluktuasi level glukosa darah karena fluktuasi ini dianggap berperan dalam komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Sehingga, terapi DM tipe 2 tidak hanya menarget HbA1c namun juga glukosa post prandial dan glukosa puasa untuk mencapai kendali glikemia yang bagus. Kontrol glikemia juga harus meminimalkan episode hipoglikemia sehingga tidak menambah resiko komplikasi lain. Selain mengancam nyawa, hipoglikemia dapat menyebabkan gangguan pada mekanisme kontra-regulasi sehingga dapat memberikan efek jangka pendek maupun jangka panjang (Fowler and Vasudevan, 2010; ACCORD Study Group, 2008).



Variabilitas atau fluktuasi level glukosa darah paling baik diperiksa dengan pemeriksaan glukosa darah mandiri (PGDM) atau pemeriksaan glukosa darah kontinyu (ADA, 2019). Namun di Indonesia, pemeriksaan glukosa darah mandiri belum rutin dilakukan, dan lebih dianjurkan pada pasien DM yang direncanakan mendapat terapi insulin, pasien dengan terapi insulin beberapa kali sehari, pasien dengan terapi insulin yang tidak mencapai target HbA1c serta wanita yang merencanakan kehamilan. Apabila tidak dapat dilakukan PGDM, pemeriksaan kadar glukosa darah yang dianjurkan dari PERKENI adalah pemeriksaan glukosa darah puasa, glukosa darah 1 atau 2 jam setelah makan, atau secara acak berkala sesuai kebutuhan dengan frekuensi pemeriksaan setidaknya 1 bulan sekali (PERKENI, 2021).

Dalam studi prospektif multi-center oleh Lu, *et al*, disebutkan bahwa peningkatan level glukosa puasa, glukosa 2 jam post prandial, dan HbA1c, dapat menjadi indikator prediksi komplikasi pada pasien DM. Level glukosa puasa serta 2 jam post prandial juga menjadi prediktor untuk kematian pada pasien diabetes (Lu, *et al*, 2019). Penelitian lain oleh Fasil, *et al*, juga menyebutkan bahwa peningkatan glukosa puasa berkaitan dengan peningkatan kejadian *diabetic retinopathy* (Fasil, *et al*, 2019). Level glukosa puasa sebagai komponen HbA1c juga berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner. Sejumlah studi juga menyebutkan bahwa level glikemia post prandial juga berkontribusi terhadap HbA1c serta dapat menjadi index kontrol glikemia yang lebih baik daripada level glukosa puasa (Fonseca, 2003; Rohlfing *et al*, 2002). Di sisi lain, studi DECODE, Framingham Offspring Study serta studi AusDiab menyebutkan bahwa glukosa darah 2 jam post prandial memberikan prediksi risiko yang lebih baik untuk gangguan kardiovaskuler serta mortalitas dibandingkan glukosa puasa atau HbA1c (Barr, *et al*, 2009; DECODE Study Group, 2001; Meigs, *et al*, 2002).

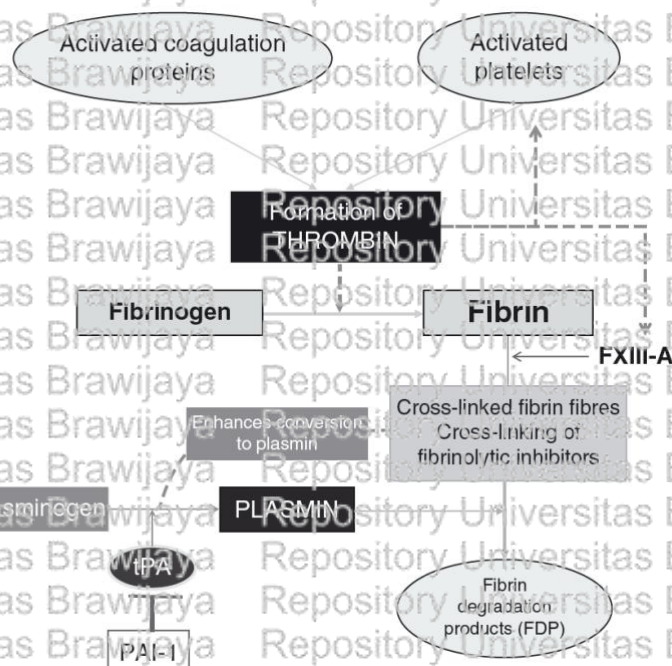


2.2 Fisiologi Hemostasis

Hemostasis, didefinisikan sebagai penghentian perdarahan, yang berasal dari bahasa Yunani, *haeme* artinya darah dan *stasis* yang artinya berhenti (Palta et al., 2014). Sistem hemostasis manusia memberikan keseimbangan yang alami antara prokoagulan dan antikoagulan. Prokoagulan meliputi adhesi dan agregasi trombosit serta pembentukan bekuan fibrin (*clot*), sedangkan antikoagulan meliputi inhibitor alami koagulasi dan fibrinolisis (Konkle, 2008).

Proses hemostasis memungkinkan sebuah organisme untuk menutup kerusakan pembuluh darah, menjaga darah tetap berada di kondisi cair, dan menghilangkan gumpalan darah setelah integritas vaskuler tercapai. Sistem hemostasis merupakan sebuah proses yang sangat kompleks dengan peran utama dipegang oleh proses koagulasi (Versteeg, et al, 2013). Level dan aktivitas platelet serta faktor-faktor koagulasi/fibrinolitik dalam plasma diatur oleh sejumlah besar peran genetik dan lingkungan, di mana faktor lingkungan meliputi efek langsung modifikasi pasca translasi dan efek tidak langsung dari beberapa faktor lain seperti dislipidemia, merokok, resistensi insulin, dan obesitas. DM sendiri banyak menyebabkan perubahan metabolisme yang berinteraksi dengan komponen-komponen sistem hemostasis sehingga meningkatkan risiko thrombosis (Aijan and Grant, 2015).

Konsep hemostasis saat ini menganut *cell-based hemostasis*. Setelah kerusakan pembuluh darah, trombosit melekat ke situs yang rusak dan berkumpul melalui interaksi reseptor trombosit dengan ligan ekstraseluler dan protein yang terlarut. Paparan faktor jaringan subendotelial yang dipicu kerusakan pembuluh darah menghasilkan sejumlah kecil trombin dengan berbagai efek pada faktor koagulasi dan trombosit lainnya. Melalui beberapa siklus penguatan dalam sistem koagulasi dan aktivasi trombosit, sejumlah besar fibrin yang terbentuk menstabilkan trombi trombosit yang terbentuk sebelumnya (Versteeg et al., 2013).



Gambar 2.2 Proses fisiologi hemostasis yang terdiri atas aktivasi platelet, pembentukan fibrin *clot*, dan fibrinolysis (Aijan and Grant, 2015).

2.2.1 Hemostasis Primer

Hemostasis primer terjadi akibat interaksi yang kompleks antara trombosit, dinding pembuluh, dan protein adhesif yang mengarah pada pembentukan *platelet plug* (Palta et al., 2014). Trombosit diaktifkan dalam proses multifaset dan akan menempel pada lokasi cedera dan satu sama lain sehingga menyumbat pembuluh darah yang mengalami cedera (Gale, 2011). Trombosit adalah sel darah yang tidak berinti (diameter 2-4 μm) dengan berbagai fungsi dan umur pendek, beredar dalam darah selama 7-10 hari pada manusia. Trombosit dieliminasi dalam limpa dan hati (van der Meijden and Heemskerk, 2019).

Trombosit memiliki peran penting dalam hemostasis dengan membentuk *platelet plug* awal yang menyediakan permukaan untuk pembentukan faktor koagulasi yang mengarah pada pembentukan agregat platelet yang distabilkan



oleh fibrin dan retraksi bekuan darah berikutnya. Trombosit memiliki dua jenis granula:

- Granula α mengandung *P-selectin*, *fibrinogen*, *fibronectin*, faktor V, faktor VIII, faktor trombosit IV, *platelet-derived growth factor* dan *tumour growth factor- α* (TGF- α)
- Granula δ atau granula padat mengandung adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), kalsium (Ca), serotonin, histamin, dan epinefrin (Palta et al., 2014).

Sel-sel endotel yang melapisi dinding pembuluh darah memiliki sifat antitrombotik karena beberapa faktor yaitu *heparin-like glycosaminoglycans* yang bermuatan negatif, fosfolipid netral, sintesis dan sekresi inhibitor trombosit, inhibitor koagulasi, dan aktivator fibrinolisis. Sebaliknya, lapisan subendotel sangat trombogenik dan mengandung kolagen, vWF, dan protein lain seperti laminin, trombospondin, dan vitronektin yang terlibat dalam adhesi trombosit. Kerusakan vaskular menyebabkan vasospasme arteriolar yang dimediasi oleh mekanisme neurogenik refleksi dan pelepasan mediator lokal seperti endotelin dan *thromboxane A2* (TxA₂) yang diturunkan dari platelet (Palta et al., 2014).

Trombosit umumnya tidak melekat pada endotel pembuluh darah yang masih utuh. Apabila terjadi cedera vaskular, trombosit melekat pada kolagen dan vWF yang terdapat pada jaringan subendotelial. Trombosit kemudian mengalami perubahan morfologis, permukaannya menjadi tidak teratur dan membentuk banyak pseudopoda sehingga secara drastis meningkatkan luas permukaannya.

Pembentukan *platelet plug* melibatkan serangkaian langkah berikut (Palta et al., 2014):

- Adhesi trombosit



Setelah adanya cedera vaskular, vWF bertindak sebagai jembatan antara kolagen endotel dan reseptor permukaan platelet *platelet glycoprotein complex I* (GP-Ib) dan meningkatkan adhesi platelet. GP-Ib adalah reseptor utama untuk vWF.

- **Sekresi trombosit**

Setelah adhesi terjadi degranulasi dari kedua jenis granula pada platelet yang disertai dengan pelepasan berbagai faktor. Pelepasan kalsium terjadi di sini. Kalsium kemudian berikatan dengan fosfolipid yang muncul setelah aktivasi trombosit dan menyediakan permukaan untuk pembentukan berbagai faktor koagulasi.

- **Agregasi trombosit**

TxA₂ yang diproduksi oleh trombosit yang teraktivasi memberikan stimulus untuk agregasi trombosit lebih lanjut. TxA₂ bersama dengan ADP memperbesar agregat trombosit ini yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit, yang menutup cedera vaskular sementara. Pengikatan ADP juga menyebabkan perubahan konformasi pada reseptor permukaan platelet GpIIb/IIIa yang menyebabkan deposisi fibrinogen. Generasi trombin juga mengkatalisis konversi fibrinogen menjadi fibrin yang menambah stabilitas sumbat trombosit dan sekarang dikenal sebagai hemostasis sekunder.

2.2.2 Hemostasis Sekunder

Faktor-faktor koagulasi terbagi dalam 2 kelas biokimia yakni serine protease (prothrombin, FVII(a), FIX(a), FX(a), dan FXI(a)) dan kofaktor serine protease (thrombomodulin, TF, FV(a), dan FVIII (a)). Protein C sebagai antikoagulan alami juga masuk dalam kelas serine protease. Enzim-enzim proteolitik tersebut merupakan komponen aktif dari mekanisme koagulasi dan memiliki karakteristik



struktural yang sama. Pada konsep hemostasis yang baru, terdapat beberapa fase koagulasi yakni (Versteeg, et al, 2013):

a. Fase inisiasi adalah fase di mana faktor-faktor koagulasi diaktivasi dalam jumlah kecil.

Awalnya fase inisiasi dikenal dengan *pathway* ekstrinsik, yang dimulai ketika terjadi gangguan vaskuler dan sel-sel subendothel seperti sel-sel otot polos dan fibroblast terpapar aliran darah. Sel-sel tersebut menghasilkan faktor jaringan yang merupakan inisiator utama koagulasi sehingga faktor jaringan akan berikatan dengan faktor koagulasi VII. Faktor jaringan menginduksi proteolisis dan aktivasi dari FVII menjadi FVIIa. Pada kondisi fisiologis, FVIIa menunjukkan aktivitas yang kecil tanpa adanya faktor jaringan, karena adanya karakteristik sekuens yang khas yang mempertahankan FVIIa dalam bentuk zymogen. Aktivitas FVII dalam kondisi fisiologis yang bergantung pada faktor jaringan. Kompleks TF/FVIIa akan memecah FIX dan FX menjadi FIXa dan FXa sehingga FXa dapat berikatan dengan kofaktor FVa membentuk kompleks prothrombinase pada sel-sel yang mengekspresikan TF, yang berperan dalam konversi prothrombin (FII) menjadi thrombin. FXa dapat melepaskan diri dari sel ini untuk membentuk form prothrombinase pada membran sel-sel di tempat lain. Difusi ini akan dibatasi oleh Kunitz-type *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dan *serine protease inhibitor antithrombin* (AT). FIXa tidak ditarget oleh TFPI sehingga lebih gampang berdifusi ke permukaan sel lain dan berperan dalam fase propagasi (Versteeg, et al, 2013).

b. Fase amplifikasi adalah fase peningkatan aktivasi faktor-faktor koagulasi.

Thrombin yang terakumulasi selanjutnya akan mengaktifkan platelet yang menempel di lokasi injury. Di saat bersamaan, thrombin akan mengkonversi FV menjadi FVa (yang berasal dari platelet) sehingga makin memperkuat aktivitas prothrombinase serta mengkonversi FVIII menjadi FVIIIa, yang berperan sebagai



kofaktor terhadap FIXa di permukaan platelet aktif untuk membentuk FIXa. Thrombin juga mengkonversi FXI menjadi FXIa (Versteeg, et al, 2013).

c. Fase propagasi adalah fase di mana faktor-faktor koagulasi berikatan dengan membrane platelet teraktivasi yang sangat pro-koagulan dan terbentuknya *clot* fibrin.

Pada model hemostasis baru, fase inisiasi terjadi pada permukaan yang mengekspresikan TF, fase propagasi terjadi pada permukaan-permukaan yang mengandung fosfolipid pro-koagulan, seperti platelet yang teraktivasi. FXIa akan mengkonversi FIX menjadi FIXa, yang kemudian akan berikatan dengan FVIIIa.

Ketiadaan FVIII ataupun FIX akan menyebabkan komplikasi perdarahan berat.

Pada membrane sel yang terpapar phosphatidylserine, kompleks tenase FIXa/FVIIIa akan mengkatalisis konversi FX menjadi FXa, di mana setelahnya kompleks FXa/FVa memproduksi sejumlah besar thrombin untuk membentuk benang-benang fibrin. Pada tahap akhir, thrombin yang telah diaktivasi oleh transglutaminase FXIIIa akan mengkatalisis pembentukan ikatan kovalen antara rantai-rantai fibrin sehingga membentuk *clot* fibrin yang elastis (Versteeg, et al, 2013).

d. Fase stabilisasi adalah fase proteksi *clot* dari proses fibrinolysis.

Thrombin akan menyebabkan aktivasi faktor XIII (*fibrin stabilizing clot*) yang secara kovalen akan berikatan dengan polymer fibrin dan meningkatkan kekuatan serta stabilitas dari *platelet plug*. Selain itu, thrombin akan mengaktifkan *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) yang melindungi *clot* dari fibrinolysis (Lasne, et al, 2006).

Pada model koagulasi sel biologis yang lama, *pathway* intrinsic FXI-FXII hanya berperan sebagai faktor amplifikasi yang diawali oleh *pathway* ekstrinsik TF. Namun bukti-bukti penelitian baru menunjukkan bahwa *pathway* intrinsic teraktivasi secara paralel dengan *pathway* ekstrinsik. Terdapat tiga *trigger*

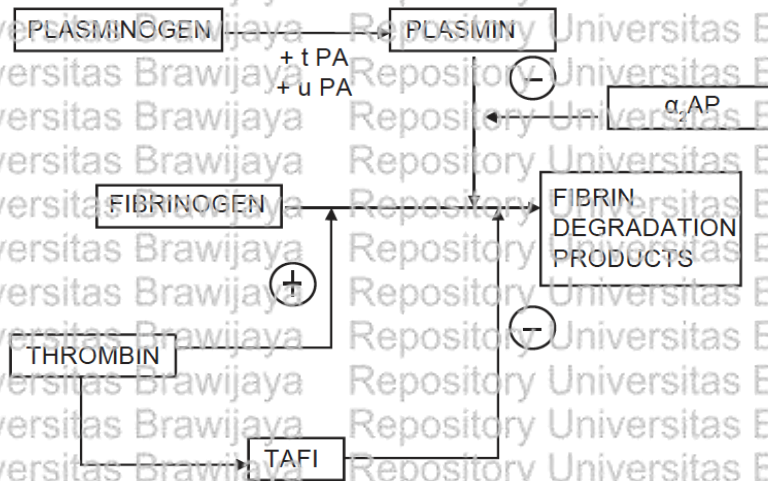


fisiologis dan *pathway* intrinsik yang sudah ditemukan yakni kolagen, polimer fosfat linier yang dikenal sebagai polifosfat, dan *neutrophil extracellular traps* (NET).

Polifosfat yang berasal dari sel maupun platelet akan berikatan dan mengaktifasi FXII yang selanjutnya akan mengaktifasi kallikrein plasma, FIX, dan faktor-faktor koagulasi berikutnya. Polifosfat yang berasal dari platelet memiliki peran tersendiri, karena jumlah platelet sangat besar pada lokasi injury vaskuler. Aktivasi FXII oleh polifosfat lebih berperan dalam meningkatkan stabilitas *fibrin clot* dan bukan mempercepat pembentukan clot. Polifosfat juga dapat berperan sebagai kofaktor aktivasi FV dan FXI yang dimediasi oleh thrombin dan menghambat fibrinolisis clot melalui aktivasi TAFI (Smith, et al, 2010; Versteeg, et al, 2013).

2.2.3 Hemostasis Tersier (Fibrinolisis)

Sistem fibrinolisis berjalan paralel dengan kaskade koagulasi di mana sistem ini teraktivasi untuk membatasi ukuran clot. Fibrinolisis sendiri merupakan sebuah proses enzimatik untuk melarutkan *fibrin clot* menjadi *fibrin degradation products* (FDP) oleh plasmin yang berasal dari plasminogen yang terikat fibrin. Reaksi ini dikatalisis oleh tPA (*tissue plasminogen activator*) atau urokinase plasminogen activator (uPA) yang dihasilkan oleh endothel vaskuler. Pelepasan tPA distimulasi oleh oklusi jaringan, thrombin, epinephrine, vasopressin, dan aktivitas berat (Palta et al, 2014).



Gambar 2.3 Hemostasis tersier atau sistem fibrinolisis yang berperan dalam membatasi *clot* yang telah terbentuk (Palta et al, 2014).

Aktivitas plasmin diregulasi ketat oleh inhibitor plasmin (α -2 antiplasmin) sehingga mencegah fibrinolisis yang terlalu luas. Aktivitas system fibrinolisis secara klinis dapat diukur dengan memeriksa FDP. D-dimer diproduksi oleh dari pemecahan ikatan silang fibrin dan menjadi indikator spesifik untuk fibrinolisis. Karena plasmin berpotensi untuk mendegradasi fibrinogen, yang bila berlebihan akan menyebabkan efek buruk, maka aktivitas fibrinolisis dibatasi oleh beberapa faktor berikut (Sucker and Zotz, 2014):

- Plasminogen activator inhibitor: merupakan inhibitor fisiologis utama untuk fibrinolisis dan bekerja dengan menghambat tPA dan uPA
- TAFI (*thrombin-activated fibrinolysis inhibitor*): merupakan proenzim dalam plasma yang disintesis di liver dan diaktivasi oleh thrombin. TAFI menurunkan afinitas plasminogen terhadap fibrin dan meningkatkan kerja dari anti-trypsin dalam menghambat plasmin.
- Plasmin inhibitor: α 2-antiplasmin dan α 2-macroglobulin merupakan jenis-jenis glikoprotein yang bekerja sebagai inhibitor plasmin.



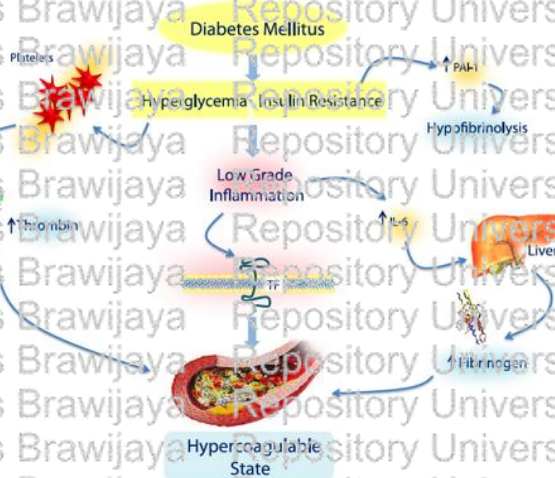
2.3 Diabetes Mellitus dan Gangguan Hemostasis

2.3.1 Atherotrombosis pada Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan kondisi metabolik progresif yang ditandai dengan adanya perubahan-perubahan inflamasi dan thrombosis sehingga menyebabkan kerusakan vaskuler. Atherothrombosis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien-pasien dengan DM. Komplikasi makrovaskuler pada DM bermanifestasi sebagai atherosclerosis yang secara klinis dapat menyebabkan *premature coronary artery disease* (CAD), peningkatan risiko *cerebrovascular disease*, dan *peripheral vascular disease* yang berat. Pasien-pasien dengan DM tipe 2 memiliki peningkatan risiko CAD dan stroke sebesar 2 hingga 4 kali lipat (Ajjan and Grant, 2015; Vazzana, *et al*, 2012).

Kondisi hiperglikemia pada DM tipe 2 dapat menginduksi terjadinya komplikasi melalui beberapa mekanisme yakni peningkatan *flux* melalui *polyol pathway*, peningkatan pembentukan *advance glycated end product*, peningkatan aktivasi isoform *protein kinase C/PKC* akibat hiperglikemia, serta peningkatan *hexosamine pathway flux* yang menyebabkan over-modifikasi protein oleh N-acetylglucosamine. Keempat mekanisme ini tersebut diawali oleh suatu mekanisme tunggal yakni peningkatan produksi superoksida oleh rantai transport elektron di mitokondria yang terjadi akibat kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia akan menyebabkan kadar glukosa yang tinggi dalam sel terutama sel-sel endothel sehingga akan semakin banyak glukosa yang teroksidasi di siklus TCA dan akibatnya banyak donor electron (NADH dan FADH₂) yang terdorong ke rantai transport elektron. Hal ini menyebabkan peningkatan gradient voltase di membrane mitokondria hingga batas kritis. Peningkatan gradient akan mengeblok transfer electron ke complex III sehingga electron kembali ke coenzyme Q dan didonasikan ke molekul-molekul oksigen dan terbentuk superoksida. Superoksida selanjutnya diubah oleh enzim superoxide dismutase menjadi hidrogen peroksida.

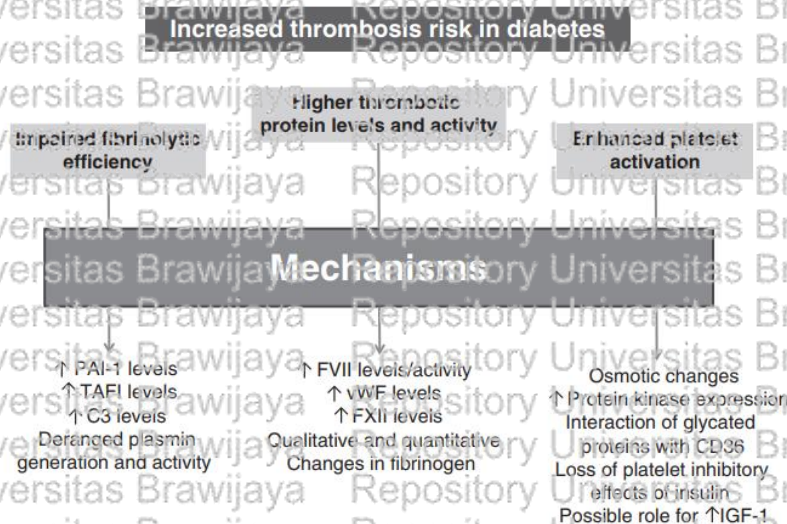
DM didapatkan disregulasi beberapa *pathway* sinyal pada platelet sehingga meningkatkan adhesi, aktivasi, dan agregasi. Hal ini disebabkan karena adanya interaksi antara hiperglikemia, resistensi insulin, inflamasi, dan stress oksidatif (Li, et al, 2021). Pada kondisi resistensi insulin, seringkali didapatkan peningkatan level inhibisi fibrinolitik, peningkatan *plasminogen activator inhibitor-1*, peningkatan level fibrongen, dan peningkatan level faktor koagulasi lainnya (Aijan and Grant, 2015).



Gambar 2.6 Mekanisme prothrombotik pada DM (Vazzana et al, 2012)

Banyak bukti menunjukkan hubungan antara inflamasi dan thrombosis sebagai sebuah sistem yang saling berhubungan. Komponen-komponen seluler dari kedua sistem tersebut (monosit/makrofag dan platelet/endothel) memiliki *pathway* aktivasi yang sama, karakteristik yang serupa pada kondisi DM (hiperinsulinemia, glikasi, dislipidemia, stress oksidatif), dan juga banyak bukti menunjukkan bahwa inflamasi/thrombosis berperan penting dalam pathogenesis DM dan penyakit kardiovaskuler (Tack et al, 2012; Hansson, 2009). Platelet berperan penting dalam menghubungkan inflamasi dan thrombosis serta interaksi sel-sel inflamasi dan endothel vaskuler. Monosit/makrofag membentuk agregat dengan platelet pada lokasi *injury* vaskuler sehingga menyebabkan pelepasan sejumlah faktor inflamasi/thrombosis terlarut plasma sehingga menyebabkan

hemostasis/thrombosis. Peningkatan agregat monosit/platelet terjadi pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan menjadi karakteristik dari DM (Levi, *et al*, 2012). Selain aspek seluler, sejumlah sitokin pro-inflamasi juga memicu pelepasan elemen-elemen pro-thrombosis termasuk PAI-1, sehingga meningkatkan pembentukan thrombus dan hambatan lisis clot. Beberapa protein inflamasi lain yang terlibat diantaranya adalah complement C3, factor H, dan rantai katalitik karboksipeptidase N. Complement C3 berikatan kuat dengan fibrinogen dan fibrin sehingga memperpanjang waktu lisis clot dan sangat khas pada diabetes (Howes, *et al*, 2012; Hess, *et al*, 2012; Levi, *et al*, 2012).



Gambar 2.7 Mekanisme peningkatan risiko thrombosis pada DM tipe 2 (Ajjan R and Grant, 2015).

2.3.2 Gangguan Hemostasis Primer pada Diabetes Mellitus

Gangguan hemostasis primer pada DM dapat disebabkan oleh disfungsi endothel, peningkatan level faktor jaringan serta gangguan pada fungsi platelet. Kondisi disfungsi endothel pada DM dipengaruhi oleh beberapa gangguan dalam metabolisme seperti perubahan metabolisme glukosa, gangguan sinyal insulin, kondisi inflamasi kronis derajat rendah, dan peningkatan pembentukan reactive



oxygen species (ROS). Peningkatan stress oksidatif pada hiperglikemia akan mempercepat glikosidasi protein dan lemak sehingga terbentuk *advanced glycation end product* (AGEP). Produk ini terakumulasi di dinding vaskuler yang secara langsung mengganggu struktur dan fungsi endothel. Reseptor aktivasi AGEP di sel-sel endothel menghambat biosintesis *nitric oxide* (NO) melalui penurunan ekspresi *endothelial NO synthase* (eNOS), sehingga meningkatkan pembentukan ROS. ROS secara langsung menghambat NO dengan membentuk ion peroksinitrit yang bersifat oksidan sehingga menyebabkan pembelahan eNOS dan menghasilkan anion superoksida dan *asymmetric dimethylarginine* (ADMA), yang merupakan inhibitor eNOS endogen. Selain itu, kondisi kontrol glikemia yang buruk dan hiperkolesterolemia juga berkaitan dengan peroksidasi lipid, peningkatan level ADMA, dan hiperaktivitas RAGE. Aktivasi RAGE menginduksi ekspresi molekul adhesi sel, faktor jaringan, sitokin pro-inflamasi, dan *monocyte chemoattractant protein-1* (Vazzana, et al, 2012; Brownlee, et al, 2020).

Selain aksi metabolik, insulin juga memiliki aksi vaskuler. Secara khusus, *pathway* sinyal insulin meregulasi pembentukan NO endothel dan *endothelin-1*, serta ekspresi molekul adhesi. Resistensi insulin merupakan determinan utama disfungsi endothel, bahkan pada kondisi prediabetes. Individu obese dengan resistensi insulin namun dengan toleransi glukosa yang masih normal, memiliki level disfungsi endothel yang sama dengan pasien DM tipe 2. Disfungsi endothel juga merupakan karakteristik utama pada pasien DM tipe 1, yang direfleksikan dengan peningkatan level *von-Willebrand factor* dan *tissue-plasminogen activator* di sirkulasi (Vazzana, et al, 2012).

Sel progenitor endothel (EPC) merupakan sel-sel imatur di sirkulasi yang berperan dalam homeostasis vaskuler dan kompensasi angiogenesis. Pada pasien DM, didapatkan penurunan EPC di sirkulasi dengan fungsionalitas yang juga mengalami penurunan. Kondisi ini menyebabkan defek bioavailabilitas pada



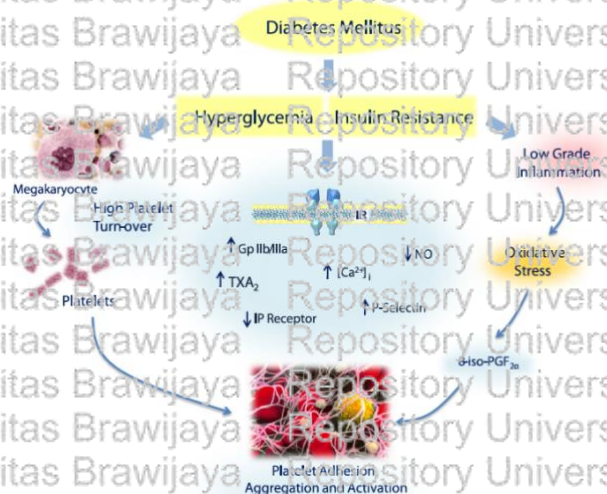
NO dan aktivasi platelet yang persisten sehingga mengganggu fungsi perbaikan endothel (Santili, *et al*, 2008).

Kondisi inflamasi kronis derajat rendah pada DM juga menyebabkan *up-regulation* dari ekspresi faktor jaringan pada sel-sel endothel, di mana faktor jaringan sendiri merupakan protein trans-membran yang bersifat pro-thrombotik dan diekspresikan oleh sel-sel vaskuler dan non vaskuler termasuk monosit dan platelet. Pasien-pasien DM menunjukkan kadar faktor jaringan yang lebih tinggi dalam darah karena selain peningkatan ekspresi oleh endothel juga didapatkan peningkatan ekspresi oleh monosit, yang secara langsung dimodulasi oleh glukosa dan insulin. Peningkatan level glukosa dan insulin menyebabkan peningkatan aktivitas faktor jaringan pro-koagulan, disertai peningkatan TAT dan F1+2 sebagaimana disebutkan dalam penelitian oleh Boden *et al* (Lemkes *et al*, 2010; Vazzana, *et al*, 2012).

Pada pasien DM, didapatkan beberapa disregulasi *pathway* sinyal platelet sehingga terjadi fenotip platelet yang hiper-reaktif, dengan peningkatan adhesi, agregasi, dan aktivasi. Platelet akan teraktivasi bahkan hanya dari rangsang yang sub-normal aktivasi platelet, sehingga platelet lebih banyak terpakai dan terjadi percepatan thrombopoiesis. Kondisi yang diduga berperan adalah hiperglikemia dan aksi insulin. Hiperglikemia mengganggu homeostasis Ca^{2+} pada platelet di mana terjadi peningkatan mobilisasi Ca^{2+} dari *pool* penyimpanan intrasel sehingga terjadi peningkatan Ca^{2+} intrasel. Peningkatan level Ca^{2+} menyebabkan platelet menjadi lebih sensitif dan mudah beragregasi (Bridges, *et al*, 1965; Davi and Patrono, 2007).

Platelet pada pasien DM mensintesis lebih banyak *thromboxane* (TX) dibandingkan trombosit normal sebagai respons terhadap berbagai agonis yang menginduksi deasilasi arakidonat dari fosfolipid membran. Pasien dengan DM dan PAP memiliki biosintesis TX yang lebih tinggi daripada subyek kontrol yang telah

disesuaikan dengan usia dan jenis kelamin. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa terjadi peningkatan degranulasi trombosit dan sintesis TX pada pasien DM yang memediasi aktivasi trombosit lebih lanjut (Santilli et al., 2015). Platelet pada pasien DM juga memproduksi lebih banyak faktor jaringan daripada platelet dari individu sehat. Dalam kondisi sehat seharusnya sintesis faktor jaringan dapat dihambat oleh insulin, namun inhibisi ini terganggu pada pasien DM. Pada kondisi akut, faktor jaringan dari platelet tidak terlalu berperan namun faktor jaringan mungkin lebih berperan dalam instabilitas plak atherosclerosis (Gerrits et al., 2010).



Gambar 2.8 Mekanisme aktivasi platelet pada DM (Vazzana et al., 2012)

Kondisi inflamasi sistemik pada DM akan meningkatkan protein-protein fase akut seperti C-reactive protein (CRP), serta sitokin dan kemokin lain. Platelet juga akan melepaskan mediator-mediator inflamasi seperti CD40L yang mengubah platelet dari salah satu bagian hemostasis dan thrombosis, menjadi salah satu mediator penguat inflamasi yang juga ikut memperkuat pelepasan sitokin dan kemokin. CD40L berkaitan dengan hiper-reaktivitas platelet. Aktivasi platelet juga meningkat akibat stress oksidatif yang dimediasi oleh peningkatan reactive oxygen species (Donath and Shoelson, 2011; Santilli et al., 2007).

ROS akan mengaktifasi molekul sinyal seperti PKC dan NF- κ B sehingga menyebabkan transkripsi gen-gen sensitive redoks. Peningkatan ROS juga menginduksi pembentukan F2-isoprostanes, seperti 8-iso-prostaglandin (8-iso-PGF_{2 α}) sebuah produk oksidasi non-enzim dari asam arakhidonat di LDL. 8-iso-PGF_{2 α} merupakan marker peroksidasi lipid dan dapat menginduksi vasokonstriksi sehingga dapat meningkatkan aktivasi platelet. 8-iso-PGF_{2 α} juga berkorelasi dengan tingkat biosintesis TXA₂ (Li, et al, 2021). Bukti lain menunjukkan bahwa protein AGEP menginduksi kondisi pro-thrombosis melalui interaksi dengan reseptor CD36 pada platelet yang dimediasi oleh *pathway* JNK2. LDL teroksidasi juga dilaporkan dapat mengaktifasi platelet pada kondisi resistensi insulin dan reseptor CD36 berperan dalam aktivasi melalui interaksi dengan dyslipidemia dan stress oksidatif. CD36 pada makrofag juga berperan dalam pembentukan *fatty streak* melalui interaksi dengan LDL teroksidasi (Ajjan and Grant, 2015).

Kondisi hiperinsulinemia pada awal perjalanan penyakit DM, menurunkan kemampuan respon platelet terhadap berbagai agonis karena insulin berikatan dengan *insulin receptor* di permukaan platelet sehingga terjadi autofosforilasi dan penghambatan terhadap sinyal P2Y₁₂ sehingga terjadi penurunan reaktivitas platelet. Baik IR maupun (*insulin like growth factor*) IGF-1 diekspresikan oleh platelet. IGF-1 berada di granula alfa platelet dan sejumlah besar reseptornya diekspresikan di permukaan platelet yang berkontribusi terhadap respon dari platelet. Sehingga pada kondisi resistensi insulin, ekspresi IR relatif menurun karena mayoritas subunitnya mengalami heterodimerisasi dengan IGF-1 membentuk insulin/IGF-1 receptor yang secara aktif berikatan dengan IGF-1, namun tidak berikatan dengan insulin. Platelet itu sendiri menjadi tempat resistensi insulin dengan peningkatan konsentrasi kalsium intrasel sehingga terjadi peningkatan degranulasi dan agregasi platelet serta penurunan sensitivitas platelet



terhadap anti-agregasi alami, yakni NO dan PGI₂ sehingga meningkatkan reaktivitas platelet. Perbaikan sensitivitas insulin akan mengembalikan sensitivitas platelet terhadap NO dan PGI₂ dan menurunkan ekskresi metabolit TX (Ferreira et al, 2004; Hunters and Hers, 2009; Santili, et al, 2015).

Kondisi DM juga akan meningkatkan *turnover* dari platelet, yang ditunjukkan dengan tingginya jumlah *reticulated* platelet di sirkulasi. Platelet muda ini memiliki potensi pro-agregasi dan hemostasis yang lebih tinggi karena berukuran lebih besar dan lebih reaktif dengan granula yang lebih banyak. Platelet muda banyak mensekresikan serotonin dan β -thromboglobulin serta memproduksi lebih banyak TXA₂ daripada platelet matur yang berukuran lebih kecil. Dalam kondisi ini, aktivasi dan agregasi platelet menjadi lebih mudah dengan *threshold* yang lebih rendah dan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskuler pada DM. Secara umum, *mean platelet volume* (MPV) akan meningkat pada pasien DM tanpa terkait dengan HbA1c, glukosa darah puasa, ataupun durasi diabetes dan MPV dapat menjadi prediktor independen untuk kejadian komplikasi vaskuler pada DM (Vazzana et al, 2012; Li, et al, 2021).

2.3.3 Gangguan Hemostasis Sekunder pada Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus tipe 2 terkait dengan kondisi pro-thrombosis yang ditandai dengan perubahan aktivitas atau level faktor-faktor koagulasi yang mempengaruhi thrombosis dan fibrinolitik. Baik insulin maupun glukosa berperan dalam pathogenesis kondisi pro-thrombosis tersebut. Pembentukan thrombin secara *in vitro* lebih meningkat pada plasma kaya platelet pasien DM dibandingkan dengan populasi normal. Peningkatan kadar thrombin yang signifikan didapatkan pada pasien-pasien DM tipe 2 dengan kontrol metabolik yang jelek dibandingkan dengan pasien-pasien dengan kontrol metabolik yang bagus sebagaimana



didapatkan pada penelitian Lemkes et al. Pada penelitian oleh Osende, et al, didapatkan hasil bahwa perbaikan kontrol glikemia merupakan satu-satunya prediktor signifikan untuk penurunan thrombogenesis darah, serta tidak terkait dengan jenis terapi yang diberikan. Pada pasien DM tipe 2 didapatkan peningkatan level prothrombin fragmen 1 + 2 (F1+2) dan *thrombin anti-thrombin complexes* (TAT) (Vazzana, et al, 2012).

FVII yang merupakan serine protease dependent vitamin K, mengalami peningkatan pada kondisi resistensi insulin, sindroma metabolik, dan DM. Regulasi FVII juga terkait dengan trigliserida dalam plasma. Diduga bahwa penurunan katabolisme trigliserida post prandial akan memperpanjang waktu paruh FVII, sehingga meningkatkan level ikatan trigliserida dan FVII serta meningkatkan aktivasi FVII. Faktor von Willebran (vWF) disintesis oleh sel-sel endothel dan megakariosit, yang berperan dalam melindungi dan meningkatkan paruh waktu FVII di sirkulasi. vWF berperan sebagai ligand untuk reseptor platelet Gp-Ib dan mengikat platelet ke lapisan subendothel yang kaya kolagen yang terekspose ketika terjadi kerusakan vaskuler. FVII merupakan salah satu komponen penting dalam aktivasi pathway koagulasi. Baik FVII maupun vWF sangat berkaitan dengan kondisi sindroma metabolik, meskipun hubungannya masih belum jelas (Aijan and Grant, 2015).

Level fibrinogen dalam plasma meningkat pada pasien DM dibandingkan dengan populasi normal. Tingginya level fibrinogen menjadi prediktor iskemia miokardial tersembunyi pada pasien DM tipe 2. Peningkatan level fibrinogen mungkin terkait dengan kondisi inflamasi derajat rendah pada diabetes, terutama produksi sitokin pro-inflamasi IL-6, di mana sitokin tersebut dapat menstimulasi hepatosit untuk memproduksi fibrinogen (Vazzana, et al, 2012; Wieczor et al, 2019). Meskipun hubungan antara level fibrinogen dengan resistensi insulin lebih lemah daripada hubungan antara FVII dengan resistensi insulin, namun terdapat



hubungan yang konsisten antara fibrinogen, level insulin, IMT, dan penurunan HDL sehingga level fibrinogen yang meningkat menjadi faktor risiko kardiovaskuler untuk kondisi DM maupun non-DM (Ajjan and Grant, 2015). Korelasi yang positif didapatkan antara fibrinogen dan kontrol glikemia, meskipun perbaikan glikemia tidak secara konsisten menurunkan level fibrinogen. Glikasi fibrinogen terjadi pada residu lisin di rantai β dan γ , sehingga terjadi perubahan struktur/fungsi dari fibrin. Pemberian terapi metformin dan thiazolidinedione pada pasien diabetes dapat menurunkan level fibrinogen karena memperbaiki kondisi resistensi insulin (Ajjan *et al*, 2013; Svensson *et al*, 2012).

2.3.4 Gangguan Hemostasis Tersier (Fibrinolisis) pada Diabetes Mellitus

Proses fibrinolisis dipengaruhi oleh struktur dari jaringan fibrin dan karakteristik protein-protein yang berperan dalam fibrinolisis. Pada kondisi DM dengan resistensi insulin, didapatkan supresi terhadap proses fibrinolisis, yang ditandai dengan adanya peningkatan *plasminogen activator inhibitor-1* dan penurunan *tissue plasminogen activator*. Bahkan pemeriksaan awal yang menunjukkan peningkatan PAI-1 pada pasien sindroma metabolik menjadi penanda risiko untuk berkembangnya DM. Peningkatan PAI-1 juga terjadi pada awal sebelum terjadinya penyakit kardiovaskuler. PAI-1 secara independen menjadi penanda untuk kejadian sindroma coroner akut. PAI-1 disintesis oleh berbagai macam sel dengan adanya induksi dari insulin, *insulin like growth factor-1*, trigliserida, dan glukosa. Dalam beberapa studi, juga didapatkan bahwa sel-sel adiposit manusia memproduksi PAI-1. Pada kondisi obese, sel-sel lemak yang terinfiltrasi oleh makrofag akan memberikan respon berupa pelepasan sitokin, termasuk diantaranya TNF- α yang menstimulasi ekspresi adipokin termasuk PAI-1 (Ekstrom *et al*, 2012; Ajjan and Grant, 2015; Suganami and Ogawa, 2010).



kondisi DM type 2 terkait dengan hipofibrinolisis dan ditandai dengan peningkatan PAI-1 serta pemanjangan waktu lisis *clot*. Level PAI-1 yang tinggi didapatkan pada pasien-pasien dengan DM tipe 2 yang tidak terkontrol. Pemberian terapi dengan glipizide atau metformin sama-sama dapat menurunkan kadar PAI-1. Kondisi hiperinsulinemia juga meningkatkan PAI-1 yang menjelaskan bahwa kondisi resistensi insulin juga terkait dengan gangguan fibrinolisis. Aktivitas tPA sangat terkait dengan komplikasi pada DM, di mana pasien-pasien DM dengan penyakit vaskuler perifer didapatkan penurunan aktivitas tPA (Lemkes et al, 2010; Sahli et al, 2009).

Level *thrombin-activated fibrinolysis inhibitor* (TAFI) tampaknya tidak dipengaruhi oleh resistensi insulin ataupun hiperglikemia, meskipun levelnya diduga meningkat pada kondisi DM dengan mikro-albuminuria (Chudy et al, 2011). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inhibisi fibrinolisis pada pasien diabetes dengan kontrol yang buruk, dapat sebagian membaik dengan perbaikan kontrol glikemia (ketika HbA1c turun 1%), di mana efek tersebut tidak bergantung dengan PAI-1. Gangguan fibrinolisis sebagian juga terkait dengan gangguan aktivasi plasmin akibat peningkatan glikasi protein. Glikasi protein dapat dikurangi dengan perbaikan kontrol glikemia sehingga terjadi perbaikan aktivitas plasmin dan fibrinolisis (Hess et al, 2012; Ajan et al, 2013).

Peningkatan level faktor koagulasi, khususnya fibrinogen, yang meningkatkan pembentukan thrombin, akan menghasilkan struktur fibrin yang lebih padat dan lebih kuat (Aizahrani and Ajan, 2010). Struktur ini lebih resisten terhadap lisis dan lebih tidak elastis sehingga bersifat *mesh* yang kaku. Dalam beberapa penelitian, hal ini terbukti terjadi akibat modifikasi pasca translasi terhadap molekul fibrin berupa glikasi, oksidasi, dan fosforilasi yang mengubah struktur fibrin. *Clot* yang berasal dari fibrinogen pasien DM memiliki permeabilitas yang sangat rendah yang berarti sangat padat, di mana hal tersebut berkorelasi



dengan level HbA1c dan kontrol glikemia. Kontrol glikemia menunjukkan adanya perubahan dari struktur dan fungsi dari fibrin. Studi molekuler menunjukkan bahwa abnormalitas paling besar akibat perubahan struktur ini adalah adanya inhibisi fibrinolisis (Dunn *et al*, 2005; Jorneskog *et al*, 1996; Pieters *et al*, 2008).

Kemampuan ikatan antara tPA dan plasminogen dengan fibrin akan berkurang sehingga terjadi gangguan pembentukan plasmin di permukaan *clot*. Ikatan silang anti plasmin ke permukaan *clot* yang diinduksi oleh FXIII justru akan meningkat. Sehingga secara umum, perubahan struktur fibrin pada pasien DM mengganggu proses fibrinolysis sehingga *clot* yang terbentuk lebih sulit untuk mengalami lysis (Dunn *et al*, 2006; Ajjan and Grant, 2015).

2.3.5 Mikropartikel sebagai Penghubung antara Endothel, Koagulasi, dan Aktivasi Platelet pada Kondisi Diabetes Mellitus tipe 2

Mikropartikel merupakan vesikel-vesikel yang berada di sirkulasi, yang dilepaskan oleh berbagai sel setelah terjadi aktivasi atau apoptosis. Ukuran populasi mikropartikel pada pasien DM lebih besar daripada individu tanpa DM dan terkait dengan peningkatan jumlah mikropartikel yang berasal dari platelet. Pasien dengan ulkus DM berat memiliki ekspresi mikropartikel yang tinggi terutama berasal dari platelet dan sel-sel endothel. Aktivitas koagulasi mikropartikel juga tinggi pada pasien DM dengan penyakit arteri koroner. Faktor jaringan yang mengandung mikropartikel (*tissue factor bearing MP/TFMP*) dapat menginduksi formasi trombus di lokasi-lokasi injury (Tsimmerman, *et al*, 2011).

2.3.6 Kontrol Glikemia dan Gangguan Hemostasis pada Diabetes Mellitus tipe 2

Kontrol glikemia melalui HbA1c, glukosa puasa, dan glukosa 2 jam post prandial dapat menjadi prediktor komplikasi pasien DM (Lu, *et al*, 2019). Perbaikan



kontrol glikemia diharapkan dapat mencegah komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler (Fonseca, 2004). HbA1c digunakan sebagai parameter kontrol glikemia kronis, sedangkan kontrol glikemia akut dapat dilakukan melalui parameter glukosa puasa, glukosa post prandial, dan variabilitas glukosa (Marcovecchio, et al, 2011; Maffettone, et al, 2018).

Dalam beberapa penelitian dinyatakan bahwa kontrol glikemia dapat mempengaruhi profil hemostasis pada pasien DM. Peningkatan HbA1c dan glukosa puasa berkaitan signifikan dengan ekspresi P-selectin yang dapat meningkatkan aktivasi platelet (Goshal and Bhattacharyya, 2014). Studi lain oleh Grandl dan Wolfrum menunjukkan peningkatan glukosa darah post prandial juga meningkatkan aktivasi platelet. Dalam penelitian lain disebutkan bahwa peningkatan glukosa post prandial menyebabkan gangguan endothel yang tercermin pada pemeriksaan *flow mediated vasodilation* (FMD) (Corretti, et al, 2002).

Studi oleh Agarwal, et al, menunjukkan bahwa HbA1c >7% berkorelasi dengan peningkatan fibrinogen yang signifikan dibandingkan HbA1c <7%. Dalam studi oleh Ebrahim, et al, disebutkan bahwa glukosa puasa berbanding terbalik dengan nilai PT (*prothrombin time*), aPTT (*activated partial thromboplastin time*), dan INR pada DM tipe 2. Hiperglikemia post prandial terkait signifikan dengan aktivasi sistem koagulasi, over-produksi thrombin, aktivasi FVII, serta penurunan fibrinolisis (Onbasi, et al, 2016). Sehingga secara umum, kontrol terhadap glukosa darah, baik HbA1c, glukosa puasa, maupun post prandial diharapkan dapat memperbaiki fungsi hemostasis pada pasien DM tipe 2.

2.4 Pemeriksaan Profil Hemostasis pada Diabetes Mellitus

Gangguan hemostasis pada DM mencakup gangguan pada hemostasis primer, sekunder, dan tersier (fibrinolisis) (Ajjan R, 2015). Gangguan hemostasis



primer ditandai dengan kondisi hiper-reaktivitas pada platelet sehingga terjadi peningkatan adhesi, agregasi, dan aktivasi (Davi and Patrono, 2007). Deteksi awal gangguan fungsi platelet dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan indeks platelet (Goyal, et al., 2020). Pemeriksaan lain yang dapat mendeteksi fungsi platelet adalah platelet aggregometri, vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation, serta point of care platelet function test (PFT). Namun, PFT memberikan hasil yang bervariasi serta sangat dipengaruhi oleh terapi anti-thrombosis serta kondisi-kondisi klinis sementara pemeriksaan-pemeriksaan lain membutuhkan waktu yang cukup lama serta harus dilakukan dengan keahlian khusus sehingga lebih sesuai untuk penelitian daripada pemeriksaan klinis (Gorog and Fuster, 2013). Gangguan hemostasis primer akibat disfungsi endothel pada DM jarang dilakukan pemeriksaan. Beberapa pemeriksaan untuk mendeteksi gangguan fungsi endothel di antaranya adalah coronary epicardial vasoreactivity (QCA), coronary microvascular function-Doppler wires, venous occlusion plethysmography, dan EndoPAT. Namun pemeriksaan-pemeriksaan tersebut bersifat invasif dan mahal sehingga implementasinya sangat terbatas (Flammer, et al, 2012).

Diabetes mellitus juga menyebabkan gangguan pada hemostasis sekunder terkait aktivasi jalur koagulasi. Untuk mendeteksi aktivitas faktor koagulasi, selain dapat melalui pemeriksaan koagulasi konvensional (*prothrombin time*, *activated partial thromboplastin time*, INR), dapat juga dilakukan pemeriksaan level dan aktivitas protein dan faktor koagulasi seperti faktor von Willebrand, FXII, FXI, FVIII, FV, dan FVII. Selain itu pada DM juga didapatkan peningkatan level fibrinogen pada plasma. Penanda lain aktivasi koagulasi adalah prothrombin fragment 1+2 (F1+2) dan thrombin-antithrombin complexes (TAT) yang merefleksikan tahap akhir kaskade koagulasi (Ilyas, et al, 2013; Vazzana, et al, 2012). Keseluruhan pemeriksaan tersebut apabila dilakukan secara bersamaan tentunya tidak praktis



secara klinis karena membutuhkan banyak parameter yang terpisah. Gangguan fibrinolisis pada kondisi DM dapat dideteksi dengan adanya penurunan level plasmin di darah serta terjadi peningkatan PAI-1 dan TAFI yang terkait dengan inhibisi fibrinolisis (Aijan, *et al.*, 2013; Li, *et al.*, 2021).

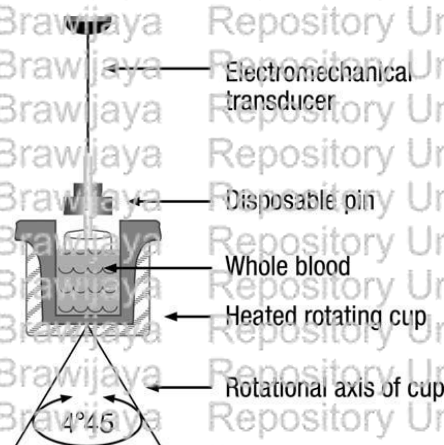
2.5 Tromboelastografi (TEG)

Faktor risiko seseorang untuk mengalami kejadian trombotik dapat bersifat lokal atau sistemik. Faktor-faktor lokal yaitu kerusakan dinding pembuluh darah, pembentukan plak aterosklerotik, atau stagnasi aliran darah. Faktor-faktor tersebut tidak dapat diperiksa dengan uji laboratorium koagulasi. Faktor risiko trombotik lainnya dapat secara langsung dikaitkan dengan perubahan sistemik dalam komposisi darah. Perubahan pro-trombotik sistemik ini disebut hiperkoagulasi. Terdapat beberapa cara untuk mendeteksi hiperkoagulasi (Lipets and Ataulakhonov, 2015).

Tromboelastografi (TEG) dikembangkan pada tahun 1948 (Yürekli *et al.*, 2006). TEG adalah metode laboratorium klinis yang sudah terbukti untuk menganalisis koagulasi dan fibrinolisis yang memungkinkan pengukuran kuantitatif proses dinamis pembentukan dan kekuatan bekuan darah (Maatman *et al.*, 2018). Tromboelastografi digunakan sebagai metode diagnostik untuk membantu mengoptimalkan manajemen koagulasi. Manfaat utamanya adalah perspektif fungsional pembekuan darah secara holistik pada seluruh proses koagulasi dan memberikan hasil lebih cepat daripada tes koagulasi standar (Hartmann *et al.*, 2018).

Tromboelastografi digunakan untuk menilai perubahan viskoelastik dalam pembekuan darah. Gaya viskoelastik antara cawan dengan pin berasal dari interaksi antara reseptor glikoprotein (GP) IIb / IIIa yang teraktivasi dan polimerisasi fibrin selama pembuatan trombin endogen dan degradasi fibrin.

Tromboelastografi telah digunakan untuk menilai keadaan hipo atau hiperkoagulabel dan untuk memandu terapi hemostatik dengan *fresh-frozen plasma*, *thrombocyte concentrate*, atau dengan faktor koagulasi (Bolliger et al., 2012).



Gambar 2.9 Peralatan tromboelastografi (Hartmann et al., 2018).

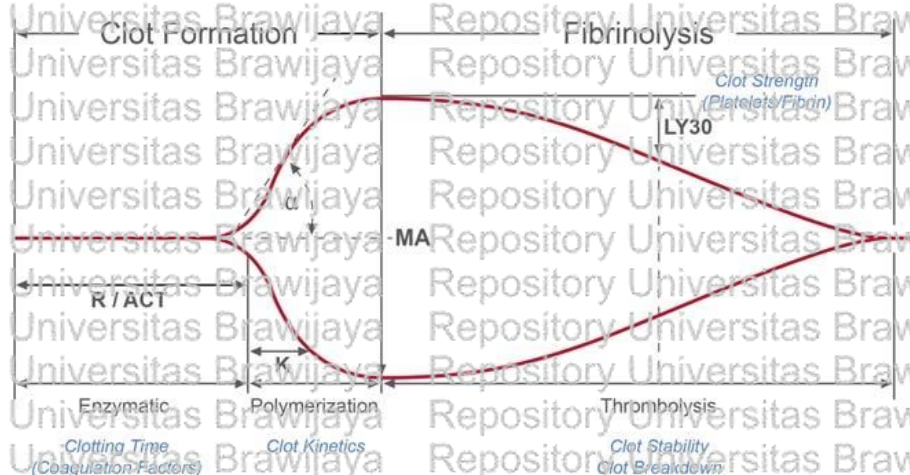
TEG yang dilakukan dengan sistem TEG 5000 menggunakan sampel darah utuh sekitar 360 μL (pada suhu 37°C), yang ditempatkan dalam cawan silinder.

Sebuah pin diletakkan di atas darah yang akan diperiksa, kemudian cawan akan berputar ke arah yang bergantian (sudut rotasi, $4^\circ 45'$; durasi siklus, 10 detik) untuk mensimulasikan aliran darah vena. Pada awal setiap pengukuran, tidak ada torsi antara cawan dan pin, dan mesin menghasilkan angka nol. Ketika pembekuan terjadi, serat-serat fibrin terbentuk antara pin dan cawan, menciptakan gaya rotasi pada pin. Ini diukur melalui kawat puntir dan transduser elektromagnetik, dan garis pembacaan menyimpang dari garis dasar hingga mencapai nilai maksimum (kekuatan gumpalan maksimum). Pembacaan kembali ke nilai awal setelah terjadinya lisis pada gumpalan darah (Hartmann et al., 2018).

Hasil tromboelastografi diplot sebagai grafik 2 dimensi (tromboelastogram), dengan waktu pada sumbu x dan amplitudo (dalam milimeter) pada sumbu y.

Tromboelastografi standar yang ditelusuri dengan hasil normal menyerupai gelas

kognitif yang terletak menyamping. Selain jejak grafis, parameter utama disediakan secara numerik. Waktu reaksi (R) adalah waktu yang diperlukan untuk pelacakan untuk mencapai perbedaan 2 mm dari garis dasar. Nilai R mencerminkan proses *precoagulation* dari generasi trombin dan awal pembentukan serat fibrin. Kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan R yaitu termasuk defisit faktor pembekuan darah atau pengobatan dengan antikoagulan (misalnya, heparin). Waktu koagulasi (K) didefinisikan sebagai interval antara amplitudo 2- dan 20-mm. Sudut (α) adalah garis singgung dari garis yang dimulai saat awal dengan garis amplitudo. Keduanya mencerminkan kecepatan pembekuan dan bergantung pada faktor koagulasi dan fibrinogen. Amplitudo maksimum / *maximum amplitude* (MA) mewakili kekuatan maksimum bekuan. MA sangat tergantung pada konsentrasi dan fungsionalitas trombosit dan fibrin. Amplitudo pada menit ke 10 telah disarankan sebagai indikator awal MA. Nilai LY30 menunjukkan persen lisis berdasarkan pengurangan area di bawah pelacakan TEG pada 30 menit dibandingkan dengan penelusuran konstan dari saat MA dicapai. Pengukuran ini memberikan indikasi kecepatan dan tingkat fibrinolisis (Hartmann *et al.*, 2018).



Gambar 2.10 Gambaran tromboelastogram standar dan parameter yang relevan (Hartmann *et al.*, 2018).



Nilai referensi untuk TEG didasarkan pada sampel pasien bedah yang tidak spesifik ($n = 41-178$). Nilai normal tergantung pada faktor pra-analitik seperti rekalisasi, waktu dari pengambilan sampel darah, dan jenis dan konsentrasi akhir aktivator pembekuan darah. Secara khusus, waktu pembekuan dan waktu pembentukan bekuan sangat tergantung pada jenis aktivator yang digunakan. Sorensen dan Ingerslev menunjukkan bahwa konsentrasi faktor jaringan secara relevan mempengaruhi parameter tromboelastografi (Bolliger *et al.*, 2012).

Tabel 2.3. Parameter Tromboelastografi Standar (Hartmann *et al.*, 2018)

Istilah pada TEG	Pengukuran (nilai normal)	Signifikansi
Waktu reaksi atau R	Waktu (menit) untuk mencapai amplitudo 2 mm (5-10 menit)	Memberi informasi mengenai reaksi enzimatik yang mengarah pada pembentukan trombin dan fibrin. Waktu R yang memanjang menunjukkan defisiensi faktor atau fungsi yang berkurang, menyebabkan kondisi hipokoagulabilitas; waktu R yang memendek menunjukkan faktor hiperkoagulabilitas
K	Waktu (menit) dari amplitudo 2 mm hingga 20 mm (1-3 menit)	Menggambarkan laju pembentukan bekuan-polimerisasi fibrin, <i>cross-linking</i> , dan interaksi platelet. Waktu K yang memanjang menunjukkan kondisi hipokagulabilitas dan waktu K yang memendek menunjukkan kondisi hiperkoagulabilitas.
Sudut α	Sudut yang dibentuk oleh sumbu x dan garis singgung (kurva amplitudo TEG)	Menggambarkan kinetika pembentukan bekuan. Dapat digunakan untuk mengevaluasi konsentrasi dan fungsi fibrinogen. Sudut sempit menunjukkan



	yang berasal dari titik awal) (53-72°)	hipokagulabilitas; sudut yang luas menunjukkan hiperkoagulabilitas.
MA	Tingkat amplitudo tertinggi yang dicapai oleh bekuan (50-70 mm)	Menilai kekuatan bekuan secara keseluruhan (<i>cross-linked</i> fibrin dan platelet) atau kontribusi fibrin terhadap kekuatan bekuan
LY30	Tingkat lisis (%) 30 menit setelah MA tercapai (0-8%)	Stabilitas gumpalan tercermin oleh derajat lisis bekuan 30 menit setelah MA tercapai LY30 di atas normal menunjukkan hiperfibrinolisis



Gambar 2.11 Berbagai macam interpretasi TEG berdasarkan parameter masing-masing hemostasis yakni primer, sekunder, dan tersier (fibrinolisis) (Hartmann, et al, 2018).

Interpretasi koagulasi didasarkan pada nilai normal dari parameter TEG.

Pemendekan nilai R (<5 menit) menunjukkan percepatan pembentukan *clot* awal atau dapat diinterpretasikan sebagai hiperkoagulasi enzimatis (hiperkoagulasi



hemostasis sekunder). Kondisi hiperkoagulasi hemostasis sekunder semakin kuat bila didukung oleh sudut- α yang makin besar ($>72^\circ$). Peningkatan nilai MA (>70 mm) menunjukkan peningkatan kekuatan maksimum dari clot yang terbentuk sehingga menggambarkan hiperkoagulasi platelet atau hemostasis primer.

Peningkatan nilai LY30 ($>8\%$) menunjukkan semakin banyaknya clot yang mengalami lisis dalam 30 menit setelah tercapai kekuatan maksimum, sehingga hal tersebut menunjukkan hiperfibrinolisis. Berbagai bentuk interpretasi tromboelastogram dapat dilihat pada gambar 2.11.

Hasil penelitian oleh Maatman, *et al*, menunjukkan bahwa subyek dengan DM didapatkan peningkatan kekuatan bekuan fibrin (MA) yang diukur dengan TEG pada *platelet-poor plasma* dibandingkan dengan non-DM. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa peningkatan kekuatan gumpalan fibrin yang diukur oleh TEG dalam *platelet-poor plasma* dikaitkan dengan peningkatan risiko infark miokard berulang dan kematian setelah PCI, mirip dengan temuan yang diamati dalam penelitian yang menggunakan tes TEG dengan darah lengkap (Maatman *et al*, 2018).

Namun, secara umum saat ini aplikasi klinis TEG belum rutin digunakan untuk pasien dengan DM. Penelitian-penelitian klinis untuk TEG masih terbatas pada kasus transplantasi, kasus perioperatif CABG, operasi liver, kasus trauma, dan kasus-kasus obstetri, serta kasus monitoring transfusi masif (Walker, *et al*, 2020; Collins, *et al*, 2016). Penelitian profil hemostasis menggunakan TEG pada DM sebagian besar hanya membandingkan kelompok pasien diabetes dengan kelompok kontrol tanpa diabetes atau kontrol sehat, tanpa menganalisis korelasinya dengan kontrol glikemia (Yurekli, *et al*, 2006; Wang, *et al*, 2019; Lipets and Ataullakhanov, 2015). Studi serupa menggunakan metode TEG juga hanya membandingkan antara pasien DM dengan kontrol sehat (Binay, *et al*, 2017) atau



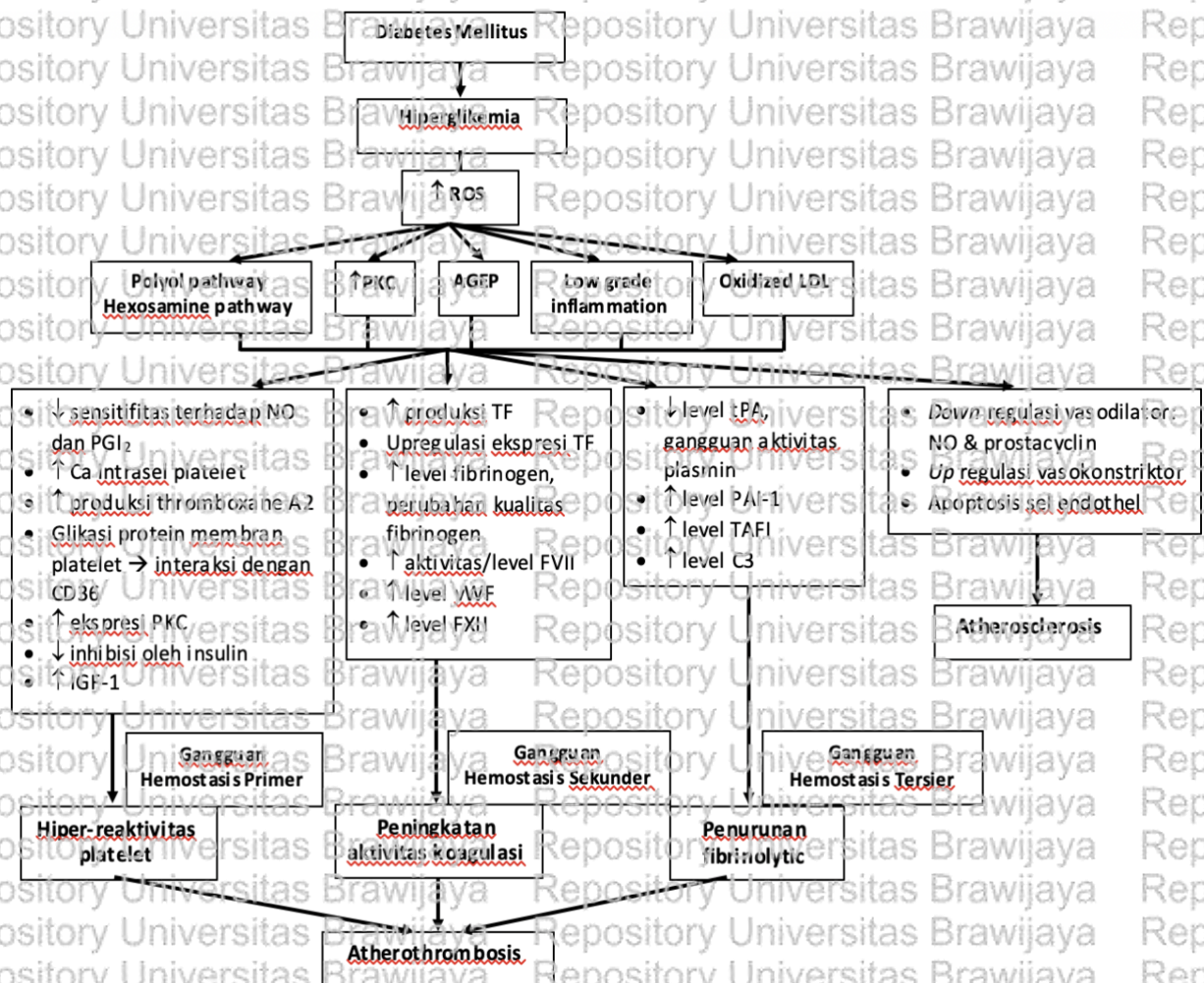
memeriksa profil hemostasis pada pasien DM dengan komorbid kritis (Cheng, et al, 2020; Lam, et al, 2018). Masih belum ada studi mengenai profil hemostasis menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2 dalam kaitannya dengan kontrol glikemia.



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

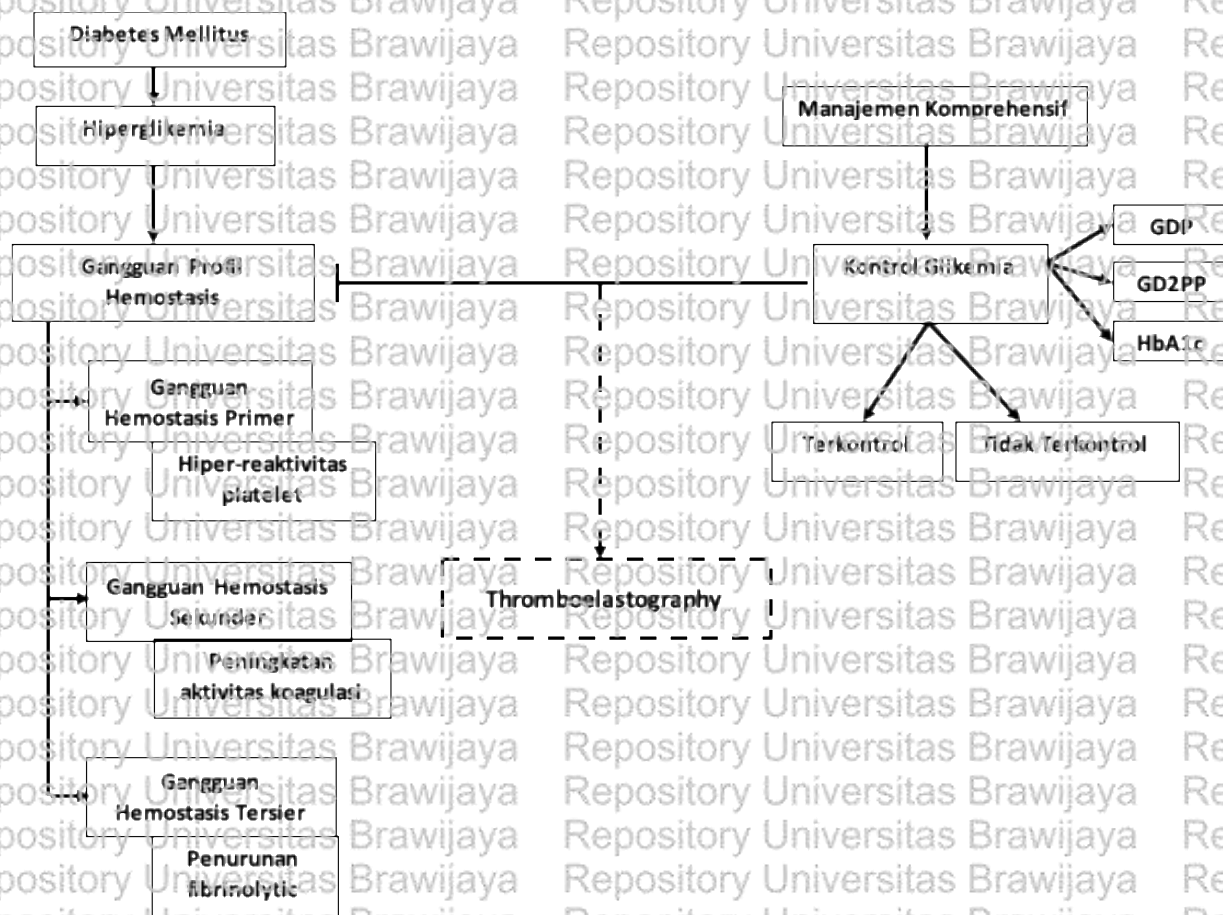
3.1 Kerangka Teori Penelitian



Gambar 3.1 Mekanisme Diabetes Mellitus dalam Menyebabkan Gangguan Hemostasis



3.2 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.2 Kerangka Konsep Penelitian Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis dengan Menggunakan Metode Tromboelastografi pada Pasien DM tipe 2

Keterangan:

- : menginduksi/menyebabkan/menghasilkan
- ⊥ : menghambat/mempengaruhi
- - - - -> : diteliti

3.2.1 Uraian Kerangka Konsep Penelitian

Pasien dengan DM mengalami peningkatan produksi reactive oxygen species yang selanjutnya meningkatkan beberapa pathway inflamasi. Peningkatan pathway tersebut menyebabkan kondisi hiperkoagulabilitas pada pasien DM yang



ditandai dengan hiper-reaktivitas platelet, peningkatan aktivitas faktor koagulasi, dan penurunan fibrinolisis. Abnormalitas platelet, faktor koagulasi, dan fibrinolisis menyebabkan gangguan hemostasis primer, sekunder dan tersier (fibrinolisis) pada pasien DM. Kondisi hiperkoagulabilitas pada DM mungkin dapat dipengaruhi oleh kontrol glikemia pada pasien DM. Sehingga dalam penelitian ini akan diteliti mengenai pengaruh kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis pada pasien DM tipe 2. Profil hemostasis diperiksa menggunakan alat tromboelastografi.

3.3 Hipotesis Penelitian

H0: Tidak terdapat pengaruh kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM type 2

H1: Terdapat pengaruh kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM type 2

3.3.1 Sub-hipotesis Penelitian

3.3.1.1 Pengaruh Kontrol HbA1c dengan Profil Hemostasis

H0: Tidak terdapat pengaruh kontrol HbA1c terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM type 2

H1: Terdapat pengaruh kontrol HbA1c terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM type 2

3.3.1.2 Pengaruh Kontrol GDP terhadap Profil Hemostasis

H0: Tidak terdapat pengaruh kontrol GDP terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM type 2



H1: Terdapat pengaruh kontrol GDP terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM type 2

3.3.1.3 Pengaruh Kontrol GD2PP terhadap Profil Hemostasis

H0: Tidak terdapat pengaruh kontrol GD2PP terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM type 2

H1: Terdapat pengaruh kontrol GD2PP terhadap profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM type 2



BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah survey dengan data yang didapat kemudian dianalisis secara *case control* dengan analisis korelasi dan regresi. Hasil data dan analisis ditampilkan dalam bentuk deskriptif, koefisien korelasi dan regresi, kurva regresi, *odds ratio*, dan 95% *confidence interval*.

4.2 Subyek Penelitian

4.2.1 Populasi Penelitian

- Populasi asal (*source population*) adalah pasien-pasien DM tipe 2 di Poliklinik Endokrin Rumah Sakit Saiful Anwar Malang
- Populasi terjangkau (*eligible population*) adalah pasien-pasien DM tipe 2, dari populasi asal, yang memenuhi kriteria inklusi yaitu:
 1. Laki-laki atau wanita yang berumur antara 35-75 tahun
 2. Bersedia mengikuti penelitian
- Kriteria eksklusi yaitu:
 1. Konsumsi obat antiplatelet, anti-thrombin, dan warfarin dalam 10 hari sebelum penelitian
 2. Menderita penyakit infeksi akut
 3. Menderita penyakit gagal ginjal yang menjalani terapi dialisis
 4. Menderita penyakit liver baik akut maupun kronis
 5. Menderita penyakit kelainan hemostasis bawaan



4.2.2 Pemilihan Sampel

Sampel pada penelitian ini diperoleh dengan menggunakan menggunakan teknik *consecutive sampling* yaitu subyek yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah pasien yang diperlukan terpenuhi.

4.2.3 Estimasi besar sampel

Besar sampel pada penelitian ini dihitung dengan rumus *Sokal dan Rohlf* analisis korelasi regresi sebagai berikut:

$$n = \left\lceil \frac{Z\alpha + Z\beta}{0.5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right\rceil^2 + 3$$

n = jumlah sampel

$Z\alpha$ = deviat baku alpha (ditetapkan untuk α 0.05 $\rightarrow$ 1.96)

$Z\beta$ = deviat baku beta (ditetapkan untuk β 0.20 $\rightarrow$ 0.84)

r = koefisien korelasi (ditentukan peneliti) = 0.5

Sehingga jumlah sampel minimal yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 29 orang.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam post prandial, dan HbA1c.

4.3.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah profil hemostasis primer, sekunder, dan tersier yang diukur dengan metode tromboelastografi.

- Hemostasis primer: MA

- Hemostasis sekunder: R, sudut- α



Hemostasis tersier: LY30

4.4 Definisi Operasional

No	Istilah	Definisi Operasional
1	Diabetes mellitus tipe 2	Diagnosis DM tipe 2 pada subyek penelitian ditegakkan melalui data HbA1c $\geq 6.5\%$ atau GDP ≥ 126 mg/dl atau OGTT ≥ 200 mg/dl yang diambil dari rekam medis subyek penelitian (PERKENI, 2019).
2	Glukosa darah puasa	Pemeriksaan glukosa dari darah vena yang dilakukan pagi hari setelah subyek penelitian puasa selama 8 jam (kecuali air putih). Pemeriksaan menggunakan <i>hexokinase enzymatic method</i> dengan alat Cobas 6000. Glukosa darah puasa dianggap terkontrol bila memenuhi target glukosa darah puasa dari PERKENI 2019 yakni 80-130 mg/dl (PERKENI, 2019).
3	Glukosa darah 2 jam post prandial	Pemeriksaan glukosa dari darah vena yang dilakukan 2 jam setelah subyek penelitian makan biasa. Pemeriksaan dilakukan menggunakan <i>hexokinase enzymatic method</i> dengan alat Cobas 6000. Glukosa darah 2 jam post prandial dianggap terkontrol bila memenuhi target glukosa darah puasa dari PERKENI 2019 yakni <180 mg/dl (PERKENI 2019).
4	HbA1c	Pemeriksaan HbA1c dilakukan dengan menggunakan metode HPLC (<i>High performance liquid chromatography</i>) (Biorad10) yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP) dengan sampel darah vena, dilakukan bersamaan saat pengambilan sampel glukosa darah.



		Diabetes mellitus disebut terkontrol bila HbA1c <7.5 dan tidak terkontrol bila HbA1c ≥ 7.5 (PERKENI 2019)
5	Profil hemostasis primer	Hemostasis primer dinilai dengan nilai MA pada pemeriksaan TEG. Nilai MA normal (<i>normocoagulable</i>) yakni 50-70%. Nilai MA $<50\%$ disebut sebagai <i>hypocoagulable</i> dan nilai MA $>70\%$ disebut sebagai <i>hypercoagulable</i> (Hartmann, et al, 2018)
6	Profil hemostasis sekunder	Hemostasis sekunder dinilai dengan nilai R, K, dan sudut α pada pemeriksaan TEG. Dalam penelitian ini, digunakan nilai R dan sudut α . Nilai R normal (<i>normocoagulable</i>) antara 5' hingga 10'. Nilai di bawah nilai normal disebut dengan kondisi <i>hypercoagulable</i> dan nilai di atas normal disebut <i>hypocoagulable</i> . Sedangkan nilai sudut α normal (<i>normocoagulable</i>) antara 53 hingga 72. Nilai di bawah nilai normal disebut dengan kondisi <i>hypocoagulable</i> dan nilai di atas normal disebut <i>hypercoagulable</i> (Hartmann, et al, 2018).
7	Profil hemostasis tersier/Fibrinolisis	Fibrinolisis dinilai dengan nilai LY30 pada pemeriksaan TEG. LY30 memiliki nilai normal (<i>normocoagulable</i>) antara 0-8%. Nilai di bawah nilai normal disebut dengan kondisi <i>hypercoagulable</i> dan nilai di atas normal disebut <i>hypocoagulable</i> (Hartmann, et al, 2018).
8	Trombelastografi (TEG)	Pemeriksaan TEG dilakukan untuk penilaian profil hemostasis pada suyek penelitian. Pemeriksaan menggunakan sistem TEG 5000 (penganalisa dan perangkat lunak) yakni perangkat medis berdasarkan FDA 510 (k). Sampel pemeriksaan TEG berupa <i>whole blood</i> yang diambil dari darah vena. Sampel



		diambil bersamaan dengan pengambilan sampel glukosa darah (Hartmann, <i>et al</i> , 2018).
9	Infeksi akut	Infeksi akut pada subyek penelitian ditandai dengan temperatur tubuh aksila lebih dari 37,5 derajat celsius dan nilai leukosit >10.000 pada pemeriksaan darah tepi disertai dengan adanya tanda/sumber infeksi.
10	Gagal ginjal dengan terapi dialisis	Gagal ginjal dengan terapi dialisis adalah subyek penelitian dengan bukti gagal ginjal yaitu adanya kerusakan struktural atau fungsional ginjal dan/atau penurunan laju filtrasi glomerulus kurang dari <60 mL/menit/1,73m ² yang berlangsung lebih dari tiga bulan yang menjalani terapi dialisis. Bukti gagal ginjal didapatkan dari rekam medis subyek penelitian (KDIGO, 2012).
11	Penyakit liver akut atau kronis	Penyakit liver akut adalah subyek penelitian dengan riwayat atau bukti adanya penyakit liver akut yakni nilai alanine aminotransferase meningkat >3x batas atas normal nilai laboratorium disertai tanda kegagalan fungsi liver yakni jaundice dan koagulopati (peningkatan INR >1.5) dalam waktu 28 minggu terakhir (EASL 2017). Penyakit liver kronis berupa liver span <8 cm pada pemeriksaan fisik atau riwayat diagnosis penyakit liver kronis atau bukti dekompensasi penyakit liver kronis (ascites, hepatic encephalopathy, hipertensi porta, ascites, koagulopati) yang didapatkan dari pemeriksaan fisik dan rekam medis (Sharma and Nagalli, 2021).



12	Penyakit hemostasis bawaan	Penyakit kelainan pembekuan darah akibat kelainan trombosit atau faktor koagulasi yang diketahui sejak lahir yang didapatkan dari anamnesis berupa riwayat perdarahan, riwayat diagnosis atau terapi kelainan trombosit, serta riwayat diagnosis atau terapi defisiensi faktor koagulan yang didapatkan dari rekam medis subyek penelitian.
----	----------------------------	---

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

- Alat: TEG, tabung sampel
- Bahan: Sampel darah vena tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan GDP, GD2PP, HbA1c, dan sampel darah vena dengan anti koagulan sitrat untuk pemeriksaan TEG

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Prosedur Pemeriksaan Glukosa Darah

- Subyek penelitian dijelaskan untuk tidak mengonsumsi makanan berkalori selama minimal 8 jam sebelum pemeriksaan
- Sampel darah vena diambil sebanyak 5 cc dan dimasukkan dalam tabung tanpa antikoagulan
- Sampel darah dikirim ke laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan glukosa puasa menggunakan *hexokinase enzymatic method* dengan alat Cobas 6000.
- Subyek penelitian dijelaskan untuk makan biasa dan kembali lagi 2 jam kemudian untuk dilakukan pengambilan sampel darah
- Sampel darah vena diambil 2 jam setelah makan sebanyak 5 cc dan dimasukkan dalam tabung tanpa antikoagulan
- Sampel darah dikirim ke laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan glukosa post prandial menggunakan *hexokinase enzymatic method* dengan alat Cobas 6000.



- o Sampel darah juga dilakukan pemeriksaan HbA1c menggunakan metode HPLC (*High performance liquid chromatography*) (Biorad10) yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

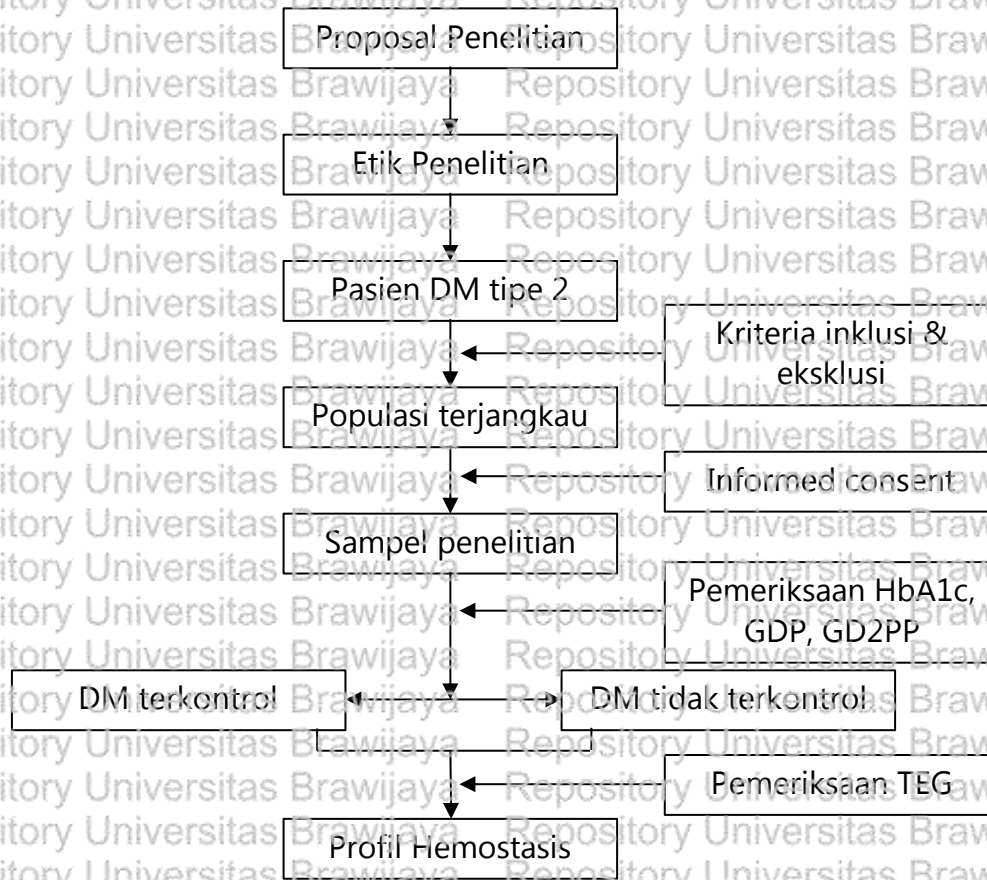
4.6.2 Prosedur Pemeriksaan TEG

- o Sampel darah vena diambil sebanyak 5 cc dan dimasukkan dalam tabung sitrat (perbandingan trisodium sitrat 3,2%: darah adalah 1:9). Tromboelastography yang digunakan adalah *Thromboelastography Analyzer 5000* (*Haemonetics corporation*) dengan kuvet dan pin sekali pakai standar. Alat dijalankan sesuai dengan instruksi dari manufaktur.
- o Sebanyak 1 mL darah diambil dari sampel tabung sitrat dan di campur pada vial kaolin lalu dikocok perlahan.
- o Sebanyak 0,34 mL dari darah tersebut diambil dengan pipet otomatis dan dimasukkan dalam kuvet TEG.
- o Pada kuvet tersebut ditambahkan 20 μ L dari 0,2 mol/L kalsium untuk menghilangkan efek sitrat.
- o Selanjutnya tes dijalankan tanpa ada penundaan.

4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di poliklinik Endokrinologi dan Laboratorium Sentral Rumah Sakit Saiful Anyar Malang. Pengambilan data dilaksanakan selama 3 bulan hingga sampel terpenuhi.

4.8 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

Keterangan:

Pasien dengan DM di Poli Endokrin RSUD dr. Saiful Anwar Malang direkrut sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien yang telah menandatangani *informed consent* dimasukkan dalam penelitian. Subyek penelitian kemudian dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan glukosa darah, HbA1c, dan pemeriksaan TEG. Berdasarkan hasil pemeriksaan glukosa darah dan HbA1c, subyek dikelompokkan dalam DM terkontrol dan tidak terkontrol.

4.9 Pengumpulan Data dan Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan dengan uji homogenitas dan normalitas data yang dilanjutkan dengan analisis korelasi Spearman dan regresi ordinal dan logistik. Analisis dianggap signifikan bila $p < 0.05$. Analisis data dilakukan menggunakan software SPSS 24.0.



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Dasar Subyek Penelitian

Dari total sebanyak 57 subyek penelitian, didapatkan 63.1% (n=36) dari subyek berjenis kelamin perempuan dan sebanyak 36.8% (n=21) berjenis kelamin laki-laki. Sejumlah 57.6% (n=34) subyek penelitian mendapatkan terapi insulin dan sisanya sejumlah 40.3% (n=23) mendapatkan terapi non-insulin. Sebanyak 14.0% (n=8) dari subyek penelitian memiliki riwayat *cardiovascular disease* (CVD) sebelumnya dan 50.8% (n=29) dari subyek penelitian memiliki kondisi komorbid berupa hipertensi. Sekitar 33.3% (n=19) dari subyek penelitian memiliki *peripheral artery disease* (PAD).

Rerata usia dari subyek penelitian adalah 56.19 ± 10.53 tahun dengan rerata berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) masing-masing adalah 61.58 ± 11.49 kg dan 157.9 ± 7.39 cm. Rerata *body mass index* (BMI) dari subyek penelitian adalah 24.6 ± 4.02 dengan durasi menderita DM rata-rata sekitar 6.34 ± 7.34 tahun.

Bila dikategorikan sesuai target kontrol HbA1c, didapatkan sebanyak 75.3% (n=45) subyek penelitian masuk dalam kategori tidak terkontrol dan sebanyak 20.3% (n=12) masuk dalam kategori terkontrol. Berdasarkan kontrol GDP, didapatkan sejumlah 62.7% (n=37) subyek penelitian masuk dalam kategori tidak terkontrol dan sejumlah 33.9% (n=20) masuk dalam kategori terkontrol. Sedangkan berdasarkan target kontrol GD2PP, didapatkan 71.2% (n=42) subyek penelitian termasuk dalam kategori tidak terkontrol dan 25.4% (n=14) subyek penelitian masuk dalam kategori terkontrol. Secara keseluruhan karakteristik dasar subyek penelitian dijabarkan di tabel 5.1.



Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Parameter Kategorik	N (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	21 (36.8%)
• Perempuan	35 (63.1%)
Jenis Terapi	
• Insulin	34 (57.6%)
• Non-Insulin	23 (40.3%)
Riwayat CVD	
• Ada	8 (14.03%)
• Tidak ada	49 (85.9%)
HT	
• Ada	29 (50.8%)
• Tidak ada	28 (49.1%)
PAD	
• Ada	19 (33.3%)
• Tidak ada	38 (66.7%)
Kontrol glukosa darah HbA1c	
• Terkontrol	12 (20.3%)
• Tidak terkontrol	45 (76.3%)
GDP	
• Terkontrol	20 (33.9%)
• Tidak terkontrol	37 (62.7%)
GD2PP	
• Terkontrol	15 (25.4%)
• Tidak terkontrol	42 (71.2%)
Profil Hemostasis	
Hemostasis Primer	
• Hipokoagulabel	12 (20.3%)
• Normokoagulabel	41 (69.5%)
• Hiperkoagulabel	4 (6.8%)
Hemostasis Sekunder	
• Hipokoagulabel	7 (11.9%)
• Normokoagulabel	50 (84.7%)
Hemostasis Tersier	
• Hipokoagulabel	2 (3.4%)
• Normokoagulabel	55 (93.2%)
Parameter Numerik	Mean±SD
Usia	56.19±10.530
BB (kg)	61.58±11.492
TB (cm)	157.96±7.397
BMI (kg/m ²)	24.6±4.022
Durasi DM (tahun)	6.336±7.345

Data kategorik disajikan dalam N (%). Data numerik disajikan dalam mean±SD.

Profil hemostasis dapat dikategorikan secara umum berdasarkan kondisi hipokoagulabel, normokoagulabel, dan hiperkoagulabel untuk hemostasis primer, sekunder, dan tersier berdasarkan parameter masing-masing hemostasis (nilai MA, nilai R, sudut- α dan LY30) (tabel 5.1). Pada hemostasis primer, didapatkan



6.8% (n=4) subyek penelitian yang masuk dalam kelompok hiperkoagulabel, 69.5% (n=41) dalam kelompok normokoagulabel, dan 20.3% (n=4) dalam kelompok hipokoagulabel. Analisis hemostasis sekunder dan tersier hanya menghasilkan kelompok hipokoagulabel dan normokoagulabel. Pada hemostasis sekunder, didapatkan sebanyak 84.7% (n=50) subyek penelitian masuk dalam kelompok normokoagulabel dan 11.9% (n=7) masuk dalam kelompok hipokoagulabel. Sedangkan pada hemostasis tersier, didapatkan sebanyak 93.2% (n=55) dari subyek penelitian masuk dalam kelompok normokoagulabel dan hanya 3.4% (n=2) yang masuk dalam kelompok hipokoagulabel.

Hasil pemeriksaan laboratorium profil glukosa darah dan profil hemostasis secara numerik dapat dilihat pada tabel 5.2. Rerata hasil pemeriksaan HbA1c, GDP, dan GD2PP masing-masing yakni 9.067 ± 2.34 (%); 171.19 ± 75.18 (mg/dl); dan 228.32 ± 93.28 (mg/dl). Dalam pemeriksaan TEG, profil hemostasis digambarkan melalui MA, nilai R, sudut- α , dan LY30, dengan rerata masing-masing 58.86 ± 10.13 ; 6.95 ± 3.54 ; 57.07 ± 9.86 ; dan 0.722 ± 1.64 . Data hasil pemeriksaan laboratorium tidak memiliki distribusi yang normal di mana p seluruhnya < 0.05 .

Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Data Pemeriksaan Laboratorium Profil Glukosa

Darah (HbA1c, GDP, GD2PP) dan Profil Hemostasis (MA, R, sudut- α , LY30)

Parameter	Mean $\pm$ SD	p
HbA1c (%)	9.067 ± 2.34	p 0.000
GDP (mg/dl)	171.19 ± 75.18	p 0.010
GD2PP (mg/dl)	228.32 ± 93.28	p 0.000
MA (primer)	58.86 ± 10.13	p 0.011
R (sekunder)	6.95 ± 3.54	p 0.000
Sudut- α (sekunder)	57.07 ± 9.86	p 0.025
LY30 (tersier)	0.722 ± 1.64	p 0.000

p signifikan bila > 0.05



5.2 Analisis Deskriptif Sampel Penelitian

Berdasarkan data penelitian yang telah didapat, dapat diketahui karakteristik subyek penelitian yang meliputi jenis kelamin, riwayat CVD, riwayat HT, umur, BB, TB, BMI, dan durasi DM untuk masing-masing kelompok hemostasis (primer, sekunder, tersier). Berikut akan dijabarkan masing-masing karakteristik subyek terhadap masing-masing kategori hasil pemeriksaan profil hemostasis menggunakan TEG.

Tabel 5.3 Tabel Ringkasan Uji *Chi Square* Karakteristik Dasar Subyek Penelitian Terhadap Profil Hemostasis Primer

Karakteristik	Hemostasis Primer			Total n (%)	p
	Hipokoagulabel n (%)	Normokoagulabel n (%)	Hiperkoagulabel n (%)		
Jenis kelamin					
Laki-laki	5 (8.8%)	13 (22.8%)	3 (5.3%)	21 (36.8%)	0.214
Perempuan	7 (12.3%)	28 (49.1%)	1 (1.8%)	36 (63.2%)	
Riwayat CVD					
Ya	3 (5.3%)	5 (8.8%)	0 (0.0%)	8 (14.0%)	0.375
Tidak	9 (15.8%)	36 (63.2%)	4 (7.0%)	49 (86.0%)	
Riwayat HT					
Ya	6 (10.5%)	22 (38.6%)	1 (1.8%)	29 (50.9%)	0.548
Tidak	6 (10.5%)	10 (33.3%)	3 (5.3%)	28 (49.1%)	
Karakteristik	Hipokoagulabel n=12	Normokoagulabel n=41	Hiperkoagulabel n=4	Total Mean±SD	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Umur	55.7±12.5	55.95±10.04	60.3±11.4	56.19±10.53	0.731
BB	67.1±9.0	60.1±11.99	60.3±9.9	61.58±11.49	0.176
TB	160.3±5.42	157.6±7.86	154.5±7.14	157.97±7.39	0.355
BMI	26.1±2.9	24.14±4.41	25.1±1.65	24.62±4.04	0.340
Durasi DM	4.85±5.388	6.49±7.89	9.25±6.95	6.34±7.35	0.575

Data kategorik disajikan dalam N (%) dan data numerik disajikan dalam mean±SD. p signifikan bila <0.05.

Dari analisis *chi square* karakteristik dasar sampel terhadap hemostasis primer (tabel 5.3) menunjukkan $p > 0.05$ untuk keseluruhan karakteristik dasar subyek penelitian, yang menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan dari karakteristik dasar subyek di masing-masing kelompok profil hemostasis primer.

Analisis *chi square* karakteristik dasar subyek penelitian terhadap profil hemostasis sekunder (tabel 5.4) juga secara keseluruhan menunjukkan $p > 0.05$



yang berarti tidak terdapat perbedaan signifikan dari karakteristik dasar subyek penelitian dalam kelompok profil hemostasis sekunder.

Tabel 5.4 Tabel Ringkasan Uji *Chi Square* Karakteristik Dasar Subyek Penelitian Terhadap Profil Hemostasis Sekunder

Karakteristik	Hemostasis Sekunder			p
	Hipokoagulabel	Normokoagulabel	Total	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Jenis kelamin				
Laki-laki	1 (1.8%)	20 (35.1%)	21 (36.8%)	0.187
Perempuan	6 (10.5%)	30 (52.6%)	36 (63.2%)	
Riwayat CVD				
Ya	1 (1.8%)	7 (12.3%)	8 (14.0%)	0.984
Tidak	6 (10.5%)	43 (75.4%)	49 (86.0%)	
Riwayat HT				
Ya	4 (7.0%)	25 (43.9%)	29 (50.9%)	0.723
Tidak	3 (5.3%)	25 (43.9%)	28 (49.1%)	
Karakteristik	Hipokoagulabel	Normokoagulabel	Total	p
	n=7	n=50		
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Umur	57.71±10.11	55.9±10.67	56.19±10.53	0.687
BB	62.14±12.56	61.5±11.47	61.58±11.49	0.891
TB	159.3±6.08	157.8±7.60	157.97±7.40	0.618
BMI	24.5±5.27	24.6±3.91	24.62±4.04	0.958
Durasi DM	5.87±6.71	6.40±7.50	6.34±7.35	0.859

Data kategorik disajikan dalam N (%) dan data numerik disajikan dalam mean±SD. p signifikan bila <0.05.

Uji *chi square* karakteristik dasar subyek penelitian terhadap hemostasis tersier/fibrinolisis (tabel 5.5) secara keseluruhan menunjukkan nilai $p > 0.05$ sehingga menggambarkan bahwa karakteristik dasar dari subyek penelitian tidak berbeda signifikan pada kelompok profil hemostasis tersier/fibrinolisis.

Tabel 5.5 Tabel Ringkasan Uji *Chi Square* Karakteristik Dasar Subyek Penelitian Terhadap Profil Hemostasis Tersier (Fibrinolisis)

Karakteristik	Hemostasis Tersier (Fibrinolisis)			p
	Hipokoagulabel	Normokoagulabel	Total	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Jenis kelamin				
Laki-laki	1 (1.8%)	20 (35.1%)	21 (36.8%)	0.695
Perempuan	1 (1.8%)	35 (61.4%)	36 (63.2%)	
Riwayat CVD				
Ya	1 (1.8%)	7 (12.3%)	8 (14.0%)	0.136
Tidak	6 (10.5%)	43 (75.4%)	49 (86.0%)	



Tidak	1 (1.8%)	48 (84.2%)	49 (86.0%)	0.980
Rwayat HT	1 (1.8%)	28 (49.1%)	29 (50.9%)	
Ya	1 (1.8%)	27 (47.4%)	28 (49.1%)	

Karakteristik	Hipokoagulabel n=2	Normokoagulabel n=55	Total	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Umur	69.5±9.19	55.71±10.33	56.19±10.53	0.068
BB	72.0±5.66	61.2±11.50	61.58±11.49	0.194
TB	161.0±4.24	157.86±7.49	157.97±7.40	0.559
BMI	27.75±0.72	24.51±4.07	24.62±4.04	0.269
Durasi DM	2.58±3.42	6.47±7.43	6.34±7.35	0.467

Data kategorik disajikan dalam N (%) dan data numerik disajikan dalam mean±SD. p signifikan bila <0.05.

5.3 Analisis Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis Primer

Berdasarkan analisis korelasi Spearman dari profil glukosa darah terhadap nilai MA sebagai parameter hemostasis primer, didapatkan korelasi yang signifikan untuk GDP dengan MA (p 0.042) dengan koefisien korelasi -0.278 (korelasi negatif). Parameter HbA1c dan GD2PP juga memiliki korelasi negatif dengan nilai MA meskipun tidak signifikan secara statistik. Koefisien korelasi dan signifikansi dari korelasi HbA1c dan GD2PP terhadap nilai MA dapat dilihat pada tabel 5.6. Dari grafik kurva regresi profil glukosa darah, didapatkan hubungan yang berbanding terbalik antara profil glukosa darah (HbA1c, GDP, GD2PP) terhadap MA (Gambar 5.1a-c).

Tabel 5.6 Korelasi Profil Glukosa Darah Terhadap Hemostasis Primer (Nilai MA)

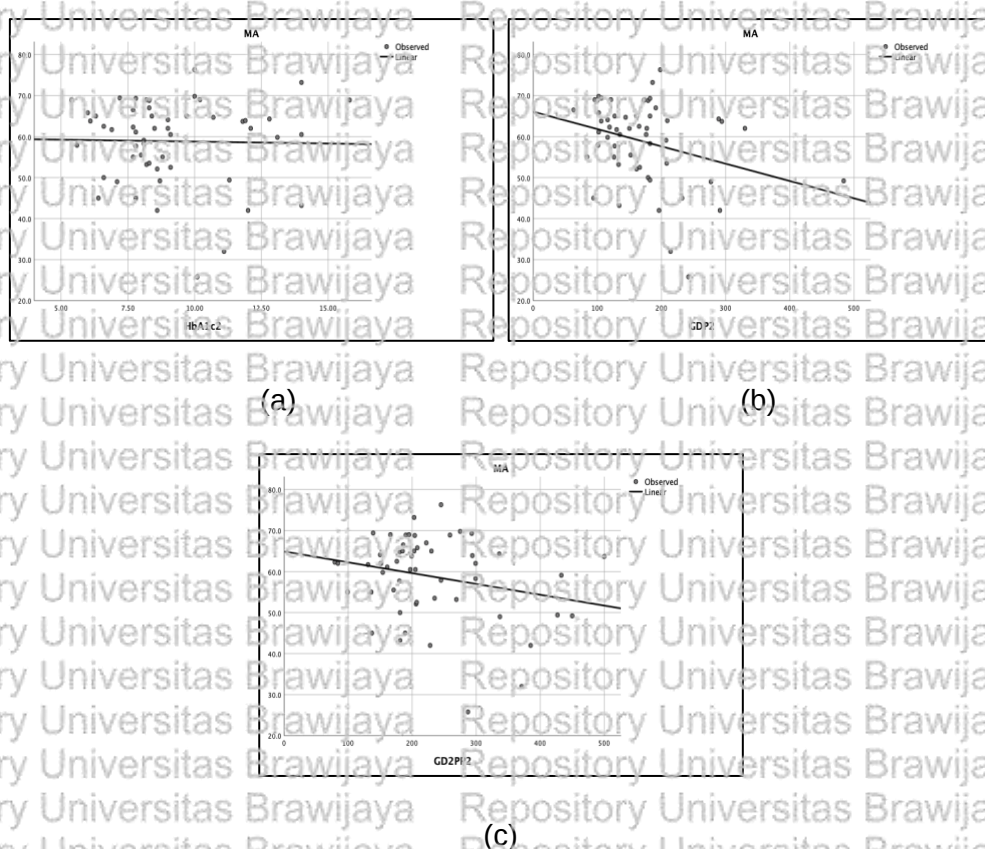
Parameter	Koefisien Korelasi (r)	p
HbA1c	-0.013	0.926
GDP	-0.278	0.042
GD2PP	-0.125	0.368

p signifikan bila <0.05

Analisis uji regresi ordinal profil glukosa darah terhadap hemostasis primer (tabel 5.7) menunjukkan secara keseluruhan profil glukosa darah berpengaruh



tidak signifikan terhadap profil hemostasis primer (p 0.434). Nilai p untuk HbA1c, GDP, dan GD2PP masing-masing 0.364; 0.361; dan 0.570 yang ketiganya >0.05 sehingga ketiga variabel tersebut berpengaruh tidak signifikan terhadap hemostasis primer. Tabel 5.7 juga menunjukkan bahwa rerata HbA1c pada kondisi hiperkoagulabel lebih tinggi. Namun rerata GDP dan GD2PP justru lebih tinggi pada kondisi hipokoagulabel.



Gambar 5.1 (a) Kurva Regresi HbA1c terhadap MA; (b) Kurva Regresi GDP terhadap MA; (c) Kurva Regresi GD2PP terhadap MA

Profil glukosa darah yang dibagi menjadi terkontrol dan tidak terkontrol selanjutnya dilakukan uji regresi ordinal terhadap hemostasis primer (Tabel 5.7).

Dari data tersebut dapat dilihat bahwa secara keseluruhan profil glukosa darah berpengaruh tidak signifikan terhadap hemostasis primer (p 0.114). HbA1c, GDP, dan GD2PP masing-masing memiliki nilai p 0.923; p 0.964; dan p 0.298 yang berarti ketiganya berpengaruh tidak signifikan terhadap hemostasis primer.



Koefisien estimasi positif untuk HbA1c dan GDP yang berarti kategori tidak terkontrol cenderung mengarah pada kondisi hiperkoagulabel. Nilai *odds ratio* dapat dilihat pada tabel 5.7 namun secara statistik tidak signifikan karena melewati angka 1.

Tabel 5.7 Persebaran Variabel dan Uji Regresi Profil Glukosa Terhadap Hemostasis Primer

Variabel	Hipokoagulabel	Normokoagulabel	Hiperkoagulabel	B	p	p	R'
Numerik	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD				
bA1c	9.31 $\pm$ 2.34	8.82 $\pm$ 2.35	10.77 $\pm$ 2.19	Positif	0.364		
DP	215.25 $\pm$ 75.65	157.95 $\pm$ 75.24	174.75 $\pm$ 78.84	Negatif	0.361	0.434	0.174
D2PP	281.83 $\pm$ 93.18	213.43 $\pm$ 93.78	220.25 $\pm$ 97.35	Negatif	0.570		
Variabel	Hipokoagulabel	Normokoagulabel	Hiperkoagulabel	B	OR	p	R'
Kategorik	n (%)	n (%)	n (%)		(95% CI)		
bA1c							
terkontrol	3 (5.3%)	8 (14.0%)	1 (1.8%)		1.082		
tidak terkontrol	9 (15.8%)	33 (57.9%)	3 (5.3%)	Positif	(0.067–17.443)	0.923	
DP							
terkontrol	3 (5.3%)	16 (28.1%)	1 (1.8%)		1.342		0.114
tidak terkontrol	9 (15.8%)	25 (43.9%)	3 (5.3%)	Positif	(0.076–23.613)	0.964	0.095
D2PP							
terkontrol	1 (1.8%)	13 (22.8%)	1 (1.8%)		0.244		
tidak terkontrol	11 (19.3%)	28 (49.1%)	3 (5.3%)	Negatif	(0.010–5.977)	0.298	

Data kategorik disajikan dalam N (%) dan data numerik disajikan dalam mean $\pm$ SD. p signifikan bila <0.05.

5.4 Analisis Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis Sekunder

Tabel 5.8 Korelasi Profil Glukosa Darah terhadap Hemostasis Sekunder (Nilai R)

Parameter	Koefisien Korelasi (r)	p
HbA1c	0.191	0.167
GDP	-0.230	0.095
GD2PP	-0.022	0.875

p signifikan bila <0.05.

Analisis korelasi dilakukan antara profil glukosa darah (HbA1c, GDP, GD2PP) terhadap nilai R dan sudut- α sebagai parameter hemostasis sekunder.



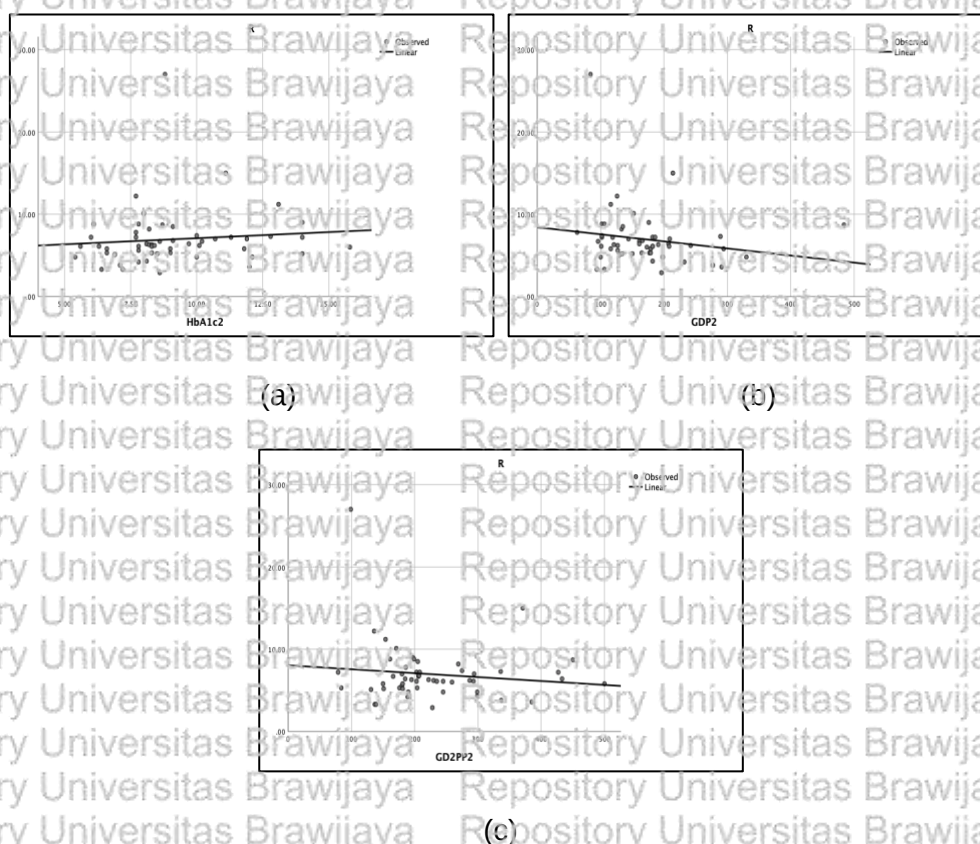
Hasil analisis terhadap nilai R menunjukkan korelasi yang tidak signifikan dengan HbA1c, GDP, dan GD2PP dengan nilai p 0.167; 0.095; dan 0.875 ($p > 0.05$). Nilai r masing-masing variabel dapat dilihat di tabel 5.8.

Tabel 5.9 Korelasi Profil Glukosa Darah terhadap Hemostasis Sekunder (Nilai Sudut- α)

Parameter	Koefisien Korelasi (r)	p
HbA1c	0.064	0.645
GDP	-0.066	0.636
GD2PP	-0.052	0.711

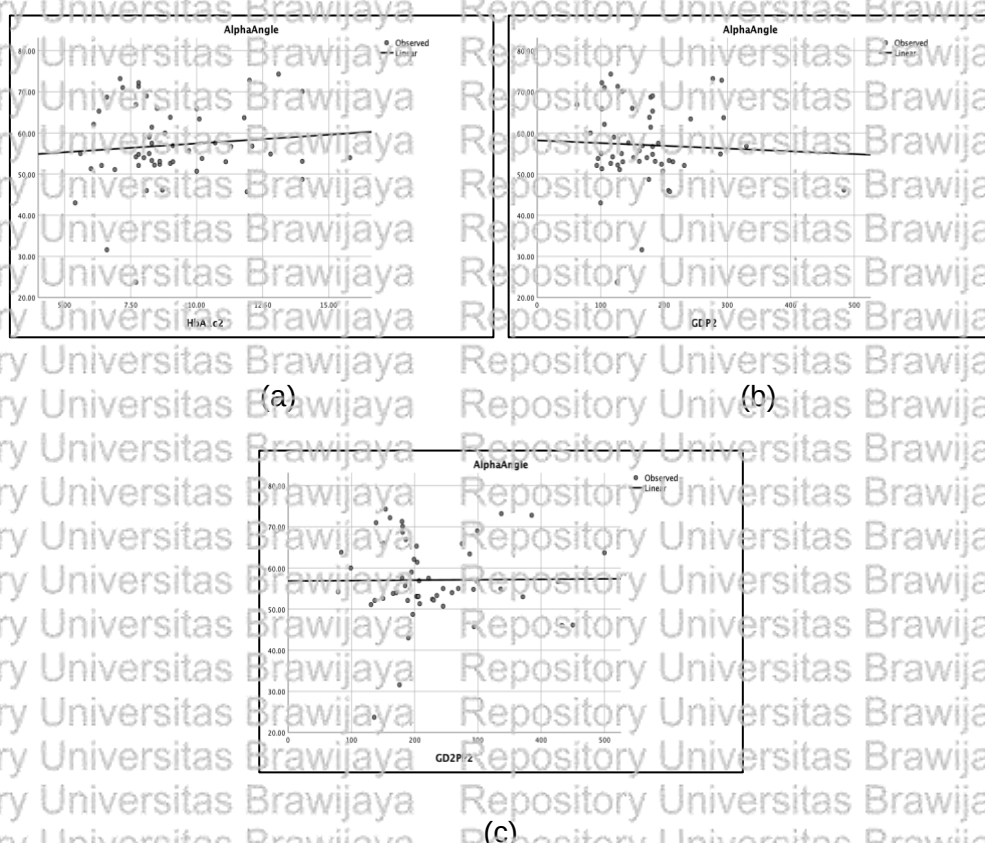
p signifikan bila ≤ 0.05

Analisis korelasi terhadap sudut- α menunjukkan bahwa masing-masing variabel yakni HbA1c, GDP, GD2PP memiliki nilai p 0.645; 0.636, dan 0.711 yang bernilai > 0.05 , sehingga korelasinya tidak signifikan terhadap sudut- α . Nilai r masing-masing variabel dapat dilihat di tabel 5.9.



Gambar 5.2 (a) Kurva Regresi HbA1c terhadap nilai R; (b) Kurva Regresi GDP terhadap nilai R; (c) Kurva Regresi GD2PP terhadap nilai R.

kurva regresi (gambar 5.2a-c) menunjukkan hubungan yang positif untuk HbA1c sedangkan nilai GDP dan GD2PP menunjukkan hubungan negatif dengan nilai R pada nemostasis sekunder. Kurva regresi (gambar 5.3a-c) juga menunjukkan hubungan yang positif untuk HbA1c sedangkan nilai GDP dan GD2PP menunjukkan hubungan negatif dengan sudut- α pada nemostasis sekunder.



Gambar 5.3 (a) Kurva Regresi HbA1c terhadap Sudut- α , (b) Kurva Regresi GDP terhadap Sudut- α , (c) Kurva Regresi GD2PP terhadap Sudut- α

Hasil uji regresi logistik profil glukosa darah terhadap hemostasis sekunder (tabel 5.9) menunjukkan pengaruh yang tidak signifikan dari keseluruhan profil glukosa darah terhadap hemostasis sekunder (p 0.420). HbA1c, GDP, dan GD2PP masing-masing memiliki nilai p 0.871, 0.600, dan 0.400 yang seluruhnya >0.05 sehingga ketiga variabel tersebut berpengaruh tidak signifikan terhadap

hemostasis sekunder. Rerata HbA1c, GDP, dan GD2PP yang lebih tinggi juga semakin mengarah pada kondisi normokoagulabel.

Tabel 5.10 Persebaran Variabel dan Uji Regresi Profil Glukosa Terhadap Hemostasis Sekunder

Variabel Numerik	Hipokoagulabel Mean±SD	Normokoagulabel Mean±SD	B	p	p	R'	
HbA1c	8.74 ± 2.1	9.11 ± 2.33	Negatif	0.871			
GDP	138.42 ± 81.84	175.78 ± 75.17	Positif	0.600	0.420	0.092	
GD2PP	181.14 ± 96.7	234.92 ± 93.27	Positif	0.400			
Variabel Kategorik	Hipokoagulabel n (%)	Normokoagulabel n (%)	B	OR (95% CI)	p	p	R'
HbA1c							
Terkontrol	0 (0%)	12 (21.1%)					
Tidak	7 (12.3%)	38 (66.7%)	Positif	0.730 (0.073 – 7.301)	0.999		
GDP							
Terkontrol	4 (7.0%)	16 (28.1%)					
Tidak	3 (5.3%)	34 (59.6%)	Negatif	0.863 (0.114 – 6.506)	0.483	0.041	0.256
GD2PP							
Terkontrol	4 (7.0%)	11 (19.3%)					
Tidak	3 (5.3%)	39 (68.4%)	Negatif	1.655 (0.218 – 12.538)	0.191		

Uji regresi logistik kelompok profil glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol terhadap hemostasis sekunder (tabel 5.10) menunjukkan p 0.041 yakni ada pengaruh signifikan antara kontrol glukosa darah terhadap hemostasis sekunder ($p < 0.05$). Namun masing-masing variabel yakni HbA1c, GDP, dan GD2PP memberikan nilai p 0.999; 0.483; dan 0.191 yang menunjukkan bahwa secara terpisah, ketiganya memberikan pengaruh yang tidak signifikan. Koefisien estimasi positif untuk HbA1c berarti HbA1c yang tidak terkontrol cenderung mengarah pada kondisi normokoagulabel pada hemostasis sekunder. Nilai odds ratio kontrol glukosa darah untuk hemostasis sekunder dapat dilihat pada tabel 5.10.



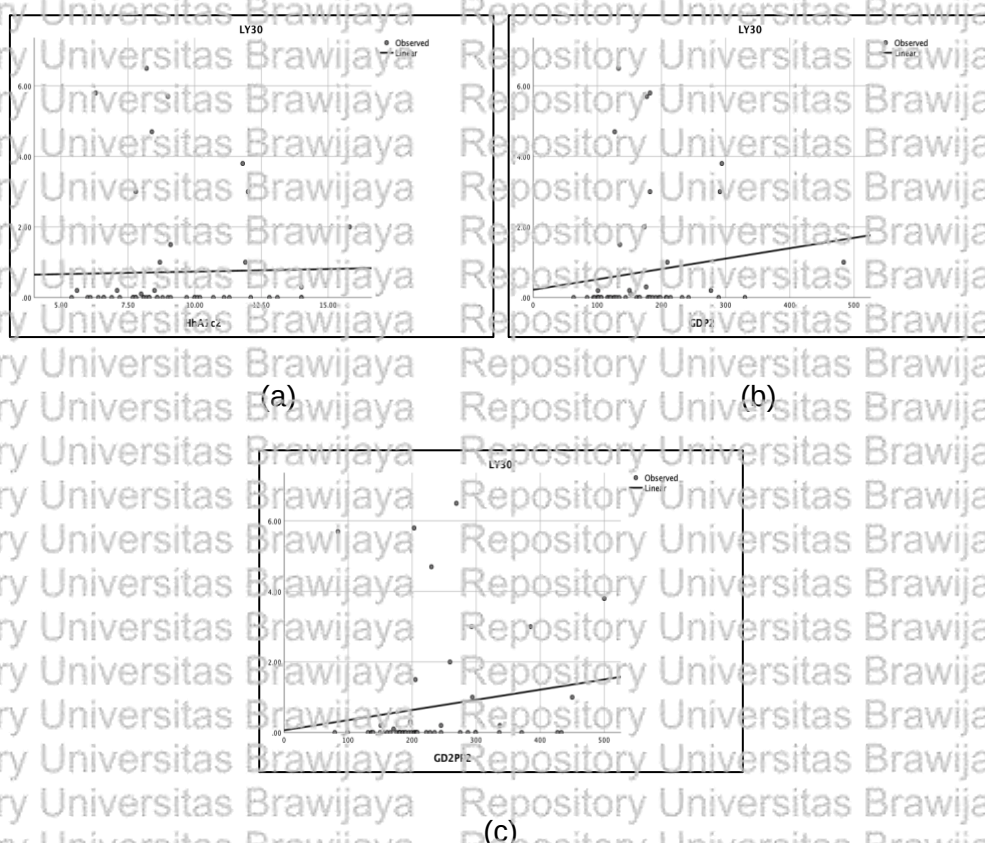
5.5 Analisis Pengaruh Kontrol Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis Tersier (Fibrinolisis)

Tabel 5.11 Korelasi Profil Glukosa Darah terhadap Hemostasis Tersier (LY30)

Parameter	Koefisien Korelasi (r)	p
HbA1c	0.096	0.488
GDP	0.240	0.080
GD2PP	0.285	0.037

p signifikan bila ≤ 0.05

Analisis korelasi profil glukosa darah terhadap LY30 (tabel 5.11) yang merupakan komponen hemostasis tersier menunjukkan bahwa GD2PP berkorelasi signifikan dengan LY30 ($p = 0.037$) dengan hubungan yang positif ($r = 0.285$) yakni semakin tinggi GD2PP maka semakin tinggi LY30. HbA1c ($p = 0.488$) dan GDP ($p = 0.080$) berkorelasi tidak signifikan terhadap LY30. HbA1c dan GDP juga memiliki hubungan yang positif dengan LY30 (tabel 5.11)



Gambar 5.4 (a) Kurva Regresi HbA1c terhadap LY30; (b) Kurva Regresi GDP terhadap LY30; (c) Kurva Regresi GD2PP terhadap LY30.



kurva regresi variabel profil glukosa darah terhadap LY30 dapat dilihat pada gambar 5.4a-c. Ketiga kurva menunjukkan korelasi yang positif antara HbA1c, GDP, GD2PP dengan nilai LY30 sebagai parameter hemostasis tersier.

Tabel 5.12 Persebaran Variabel dan Uji Regresi Profil Glukosa Terhadap Hemostasis Tersier (Fibrinolysis)

Variabel Numerik	Hipokoagulabel Mean±SD	Normokoagulabel Mean±SD	β	p	p	R
HbA1c	7.85 ± 2,7	9.11 ± 2.35	Positif	0.353		
GDP	171.5 ± 81.65	175.18 ± 75.24	Positif	0.719	0.637	0.112
GD2PP	266 ± 58.75	226.94 ± 93.78	Negatif	0.328		
Variabel Kategorik	Hipokoagulabel n (%)	Normokoagulabel n (%)	β	OR (95% CI)	p	R'
HbA1c						
Terkontrol	1 (1.8%)	11 (19.3%)				
Tidak	1 (1.8%)	44 (77.2%)	Negatif	3.80 (0.148 – 97.26)	0.473	
GDP						
Terkontrol	1 (1.8%)	19 (33.3%)				
Tidak	1 (1.8%)	36 (63.2%)	Negatif	2.19 (0.086 – 55.96)	0.692	0.488
GD2PP						
Terkontrol	0 (0%)	15 (26.3%)				
Tidak	2 (3.5%)	40 (70.2%)	Positif	0.00 (0.00)	0.999	

Uji regresi logistik profil glukosa secara umum terhadap hemostasis tersier menunjukkan pengaruh yang tidak signifikan dengan p 0.637. Variabel HbA1c, GDP, dan GD2PP masing-masing memiliki nilai p 0.353; 0.719; dan 0.328 yang ketiganya secara terpisah berpengaruh tidak signifikan terhadap hemostasis tersier (tabel 5.12). Koefisien estimasi positif untuk HbA1c dan GDP yang menunjukkan bahwa makin tinggi HbA1c atau GDP maka makin mengarah pada kondisi normokoagulabel pada hemostasis tersier. Nilai rerata HbA1c, GDP, dan GD2PP yang semakin tinggi juga semakin mengarah pada kondisi normokoagulabel.

Hasil uji regresi logistik untuk profil glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol terhadap hemostasis tersier menunjukkan secara umum profil glukosa



darah berpengaruh tidak signifikan terhadap hemostasis tersier dengan p 0.488.

Variabel HbA1c, GDP, dan GD2PP masing-masing menunjukkan p 0.473; 0.692;

dan 0.999 yang berarti memiliki hubungan tidak signifikan dengan hemostasis tersier. Nilai *odds ratio* kontrol glukosa darah terhadap hemostasis tersier dapat

dilihat pada tabel 5.12 di mana seluruhnya tidak signifikan secara statistik dan nilai

OR dari GD2PP tidak dapat dilakukan pengukuran.



BAB VI PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan jumlah total sampel pasien DM tipe 2 sebanyak 57 orang dengan 63.1% ($n=36$) berjenis kelamin wanita. Berdasarkan kadar HbA_{1c}, didapatkan 76.3% ($n=45$) dari sampel masuk dalam kategori DM tidak terkontrol yakni HbA_{1c} $>7\%$. Karena HbA_{1c} merupakan penanda rutin kontrol glikemia jangka panjang yang dapat memprediksi komplikasi pada diabetes (Yadav, 2013), maka pasien dengan HbA_{1c} yang tinggi akan cenderung memiliki prevalensi komplikasi yang tinggi. Pada penelitian ini didapatkan riwayat CVD sebesar 14% dan PAD sebesar 33.3%. Rerata durasi DM pada subyek penelitian ini adalah 6.33 ± 7.345 tahun.

Berdasarkan parameter GDP sebanyak 62.7% ($n=32$) dari sampel masuk dalam kategori tidak terkontrol, sedangkan berdasarkan kategori GD2PP, didapatkan 71.2% ($n=42$) dari sampel masuk dalam kategori tidak terkontrol. Seorang subyek penelitian dapat masuk dalam kategori tidak terkontrol berdasarkan parameter HbA_{1c}, namun masuk dalam kategori terkontrol berdasarkan nilai GDP dan GD2PP karena pemeriksaan GDP dan GD2PP hanya dilakukan dalam satu waktu. Karena keterbatasan jumlah sampel, data hasil pemeriksaan laboratorium untuk HbA_{1c}, GDP, dan GD2PP tidak memenuhi distribusi data normal.

Tromboelastography (TEG) merupakan sebuah pemeriksaan mengenai fungsi global dari hemostasis dan telah direkomendasikan untuk dilakukan dalam proses monitoring koagulopati pada kondisi-kondisi kecurigaan hiperkoagulasi (Xie, et al, 2021). Secara umum, hasil pemeriksaan TEG dapat dikategorikan menjadi kondisi hipokoagulabel, normokoagulabel, dan hiperkoagulabel untuk



hemostasis primer, sekunder, maupun tersier. Kategorisasi tersebut berdasarkan hasil pemeriksaan dari masing-masing variabel penanda setiap proses hemostasis yakni hemostasis primer melalui nilai MA, hemostasis sekunder melalui nilai R dan sudut- α , serta hemostasis tersier melalui nilai LY30.

Parameter pertama yang diukur adalah *reaction time* (R) yang merupakan interval waktu dari awal pemeriksaan hingga terdeteksinya *clot* yang mampu memberikan cukup resistensi hingga menghasilkan amplitude 2 mm. Parameter ini merepresentasikan fase inisiasi dari koagulasi yang terkait dengan faktor koagulasi enzimatis. Sudut- α merupakan sudut yang dibentuk oleh *slope* mulai dari pembentukan/inisiasi *clotting* hingga waktu K (20 mm). Sudut ini menggambarkan kecepatan penguatan *clot* dan merupakan representasi aktivitas thrombin yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Nilai R bergantung pada kadar dan fungsi faktor koagulasi dan sudut- α sebagian besar dipengaruhi oleh kadar fibrinogen. *Maximum amplitude* (MA) merupakan poin yang menunjukkan kekuatan paling besar dari *clot* yang terbentuk (dalam satuan mm) dan 80% merefleksikan kekuatan interaksi platelet-fibrin melalui reseptor glikoprotein IIb-IIIa. LY30 merupakan persentase lisis fibrin dalam 30 menit setelah tercapai MA (Collins, *et al*, 2016; Joao, *et al*, 2016; Subramanian, *et al*, 2019).

Dalam penelitian ini, hasil pemeriksaan laboratorium untuk nilai MA, nilai R, sudut- α , dan nilai LY30 tidak menunjukkan distribusi data yang normal. Hal ini dapat disebabkan oleh keterbatasan jumlah sampel dalam penelitian. Berdasarkan hasil analisis terhadap parameter-parameter tersebut, pada penelitian ini didapatkan mayoritas subyek penelitian berada dalam kategori normokoagulabel baik untuk hemostasis primer (69.5%), sekunder (84.7%), maupun tersier (93.2%) dengan hemostasis sekunder hanya menghasilkan kelompok hipokoagulabel dan normokoagulabel.



Secara umum, karakteristik dasar dari subyek penelitian yakni jenis kelamin, riwayat CVD, hipertensi, usia, berat badan, tinggi badan, BMI, dan durasi DM tidak berpengaruh signifikan terhadap profil hemostasis baik primer, sekunder, maupun tersier. Namun, didapatkan rerata durasi DM yang lebih lama pada subyek penelitian di kelompok hiperkoagulabel pada hemostasis primer. Subyek dengan hiperkoagulabel hemostasis primer juga menunjukkan rerata usia yang lebih tua. Hal tersebut juga dapat diamati pada analisis hemostasis sekunder dan tersier, di mana rerata durasi DM pada kelompok normokoagulabel lebih tinggi dibandingkan pada kelompok hipokoagulabel. Meskipun pengaruhnya tidak signifikan, namun hal tersebut dapat dipertimbangkan sebagai faktor perancu pada penelitian penelitian selanjutnya.

Kondisi hiperglikemia pada DM dapat menginduksi terjadinya kerusakan sel melalui mekanisme peningkatan ROS intrasel yang memicu 4 jalur kerusakan sel dengan salah satunya yakni pembentukan AGEs yang berperan membentuk HbA1c (Brownlee, *et al*, 2020; Sherwani, *et al*, 2016). Selain itu, peningkatan ROS juga berperan dalam membentuk kondisi pro-thrombosis pada DM akibat inflamasi dan stress oksidatif yang memicu disfungsi endothel, aktivasi koagulasi, dan hiper-reaktivitas platelet. Kondisi resistensi insulin juga berperan dalam kondisi pro-thrombosis melalui peningkatan level inhibisi fibrinolitik, peningkatan PAI-1, peningkatan level fibrinogen dan peningkatan level faktor koagulasi (Aijan and Grant, 2015).

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini di mana level HbA1c yang semakin meningkat akan semakin mengarah pada kondisi hiperkoagulabel pada hemostasis primer, meskipun secara statistik pengaruhnya tidak signifikan. Saat dilakukan analisis sub-kelompok, kadar HbA1c yang masuk dalam kategori tidak terkontrol juga lebih mengarah pada kondisi hiperkoagulabel hemostasis primer.



Kondisi tersebut sesuai dengan teori bahwa kontrol glikemia yang jelek akan meningkatkan kondisi pro-thrombosis (Ajian and Grant, 2015).

Hemostasis primer merupakan fase interaksi kompleks antara trombosit, dinding vaskuler, dan protein adhesi yang menghasilkan *platelet plug* (Palta, et al, 2014). DM meningkatkan kondisi pro-thrombosis pada tahap hemostasis primer, selain dari disfungsi endothel akibat stress oksidatif, juga melalui kondisi hiperreaktivitas platelet. Disfungsi endothel terjadi akibat stress oksidatif yang meningkatkan pembentukan AGEP sehingga terjadi hambatan ekspresi *nitric oxide* dan peningkatan ekspresi molekul adhesi sel, faktor jaringan, sitokin pro-inflamasi, dan *monocyte chemoattractant protein-1* (Vazzana, et al, 2012).

Resistensi insulin pada diabetes menyebabkan overaktivasi platelet karena penurunan jumlah reseptor dan sensitivitas insulin di permukaan platelet. Hiperinsulinemia juga menginduksi peningkatan faktor jaringan dan meningkatkan pembentukan thrombus (Ma, et al, 2020; Boden and Rao, 2007; Boden, et al, 2007). Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya oleh Gressele, et al dan Undas, et al, yang menyatakan bahwa pada kondisi hiperglikemia kronis, yang ditandai dengan HbA1c tinggi, terjadi peningkatan sintesis TXA₂, yang dapat meningkatkan aktivasi platelet.

Penelitian ini menunjukkan hubungan yang tidak signifikan antara GDP dan GD2PP dengan hemostasis primer, dengan rerata GDP dan GD2PP yang lebih tinggi pada kondisi hipokoagulabel. Berkebalikan dengan penelitian ini, kondisi hiperglikemia akut terbukti dapat menyebabkan disfungsi endothel. Beberapa kondisi thrombosis dapat terkait dengan kondisi hiperglikemia akut seperti infark miokard, stroke, dan *venous thromboembolism* (Lemkes, et al, 2010). Hal ini mungkin terkait dengan thrombosis intravaskuler pada hiperglikemia akut, yang ditandai dengan peningkatan kompleks thrombin-anti thrombin dan aktivasi platelet (Undas, et al, 2008).



Penelitian Stegenga *et al*, menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia akut, tanpa melihat level insulin, dapat meningkatkan kompleks TAT dan *soluble tissue factor*. Kondisi hiperglikemia juga menyebabkan disfungsi endotel vaskuler dengan merusak glycocalyx sehingga meningkatkan adhesi antara platelet dengan sel endotel (Stegenga, *et al*, 2008). Hiperglikemia akut menyebabkan stress oksidatif akut sehingga mempresipitasi terjadinya thrombus dan menginduksi aktivasi platelet. Kadar HbA1c dan GDP disebutkan terkait dengan ekspresi P-selectin pada platelet pasien diabetes yang menjalani angioplasti koroner (Goshal and Bhattacharyya, 2014). Kadar GD2PP yang lebih tinggi pada kelompok hipokoagulabel juga berkebalikan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa peningkatan glukosa post prandial terkait dengan aktivasi platelet dan gangguan endotel (Grandt and Wolfrum, 2018; Corretti, *et al*, 2002).

Hasil penelitian ini yang bertentangan beberapa studi sebelumnya mungkin dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah penelitian ini tidak meneliti efek dari jenis terapi dan durasi DM pada subyek penelitian. Pasien dengan durasi DM yang lebih lama, lebih banyak menggunakan terapi insulin dibandingkan OAD. Meskipun terapi insulin dapat menurunkan glukosa darah lebih banyak dibandingkan OAD, namun terapi insulin terbukti meningkatkan hiper-reaktivitas platelet pada kondisi DM dengan resistensi insulin (Kakourios, *et al*, 2011). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa pemberian terapi insulin pada pasien DM tipe 2 menyebabkan paradox peningkatan reaktivitas platelet dibandingkan penurunan glukosa darah secara *in vivo* (Angiolillo, *et al*, 2006). Kondisi ini disebabkan karena resistensi insulin juga terjadi pada platelet sehingga terjadi gangguan *pathway* sinyal insulin yang menyebabkan penurunan level cAMP dan meningkatkan konsentrasi kalsium intra-platelet yang akan meningkatkan reaktivitas platelet (Ferreira, *et al*, 2006).



Uji korelasi dari profil glukosa darah terhadap MA sebagai parameter hemostasis primer justru menunjukkan korelasi negatif, baik HbA1c, glukosa darah puasa, dan glukosa darah 2 jam post prandial, dengan korelasi signifikan hanya untuk glukosa darah puasa, sehingga semakin tinggi HbA1c, GDP, atau GD2PP maka semakin rendah nilai MA atau kekuatan maksimal yang bisa dicapai dalam pembentukan *c/t*. Karena 80% MA ditentukan oleh fungsi dan aktivitas platelet serta 20% dari aktivitas fibrin (Hartmann *et al*, 2018), maka kemungkinan kontrol glikemia yang buruk mayoritas berkaitan dengan gangguan fungsi platelet dan sebagian kecil disebabkan karena gangguan fungsi fibrin. Namun hasil ini berkebalikan dengan studi-studi sebelumnya yang justru mendapatkan peningkatan nilai MA pada pasien diabetes akibat peningkatan aktivasi platelet dan interaksi fibrin dengan platelet meskipun juga tidak signifikan bila dibandingkan dengan kontrol sehat (Yurekli, *et al*, 2006; Vazzana *et al*, 2012; Maatman, *et al*, 2018).

Terkait hal tersebut, studi oleh Lam *et al*, menyatakan bahwa spesifisitas TEG untuk kondisi gangguan platelet masih rendah, sehingga pemeriksaan TEG direkomendasikan untuk dikonfirmasi dengan pemeriksaan fungsi platelet lainnya. Sehingga pengukuran gangguan hemostasis primer akibat kontrol glukosa yang buruk, tidak cukup hanya dilakukan dengan parameter MA pada TEG. Dalam studi oleh Maatman, *et al*, yang juga menggunakan sampel *whole blood*, nilai MA tidak berbeda secara signifikan bahkan dengan pasien tanpa diabetes. Pada studi lain, Lim, *et al*, menyebutkan bahwa meskipun pasien dengan diabetes cenderung menunjukkan nilai MA yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, namun tidak didapatkan korelasi antara level HbA1c dan nilai MA. Sehingga, masih diperlukan studi lebih lanjut untuk korelasi profil glukosa darah dengan nilai MA dengan sampel yang lebih besar sehingga dapat diketahui hubungan antara parameter-parameter tersebut. Selain itu, pemeriksaan TEG tidak dapat mengukur



faktor jaringan dan fungsi endothel yang penting dalam proses aktivasi platelet. Penelitian ini juga tidak mengukur efek terapi dari insulin seperti yang telah dijelaskan sebelumnya sehingga dalam penelitian selanjutnya, harus dianalisis pula keterkaitan dengan jenis terapi pada subyek penelitian.

Analisis profil glukosa darah terhadap hemostasis sekunder masin menunjukkan hasil yang meragukan. Meskipun demikian, secara umum kontrol glukosa darah berpengaruh secara signifikan dengan hemostasis sekunder ($p = 0,041$), khususnya pada analisis sub-kelompok yang terbagi kelompok terkontrol dan tidak terkontrol. Namun pada penelitian ini, hemostasis sekunder hanya menghasilkan hasil hipokoagulabel dan normokoagulabel. Dengan koefisien estimasi yang positif menunjukkan bahwa kategori HbA1c tidak terkontrol semakin mengarah pada kondisi normokoagulabel. Meski hasil analisis profil GDP dan GD2PP terhadap hemostasis sekunder tidak memberikan pengaruh yang signifikan secara statistik namun rerata GDP dan GD2PP yang lebih tinggi lebih mengarah pada kondisi normokoagulabel dibandingkan hipokoagulabel.

Sesuai dengan studi-studi sebelumnya yang menyebutkan bahwa perbaikan kontrol glikemia menjadi prediktor signifikan untuk perbaikan trombogenesis darah (Vazzana, *et al*, 2012). Hal ini diduga terkait dengan peningkatan aktivasi faktor jaringan dan faktor koagulasi pada kondisi kontrol glikemia yang buruk (Lemkes, *et al*, 2010). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa faktor-faktor koagulasi seperti fibrinogen, FVII, FVIII, FXI, FXII, kalikrein, dan von Willebrand mengalami peningkatan pada pasien DM dibandingkan populasi normal (Yurekli, *et al*, 2006). Hiperglikemia juga terkait dengan glikasi protein sehingga menyebabkan disfungsi dari protein-protein yang terlibat dalam kaskade koagulasi (Vink, *et al*, 2000).

Uji korelasi profil glukosa darah terhadap nilai R menunjukkan hubungan yang berbeda antara HbA1c dengan GDP dan GD2PP. HbA1c memiliki hubungan



yang positif dengan nilai R sehingga semakin tinggi HbA1c, maka semakin tinggi nilai R, sedangkan semakin tinggi GDP serta GD2PP maka semakin rendah nilai R. Namun keduanya tidak signifikan secara statistik. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa nilai R lebih dipengaruhi oleh fluktuasi akut dari glukosa darah, di mana semakin tinggi GDP atau GD2PP, maka semakin cepat *clot* terbentuk. Studi oleh Xie, *et al* juga mendapatkan penurunan nilai R khususnya pada *gestational diabetes mellitus*, namun tidak didapatkan pada pasien dengan kehamilan normal. Penelitian oleh Wang, *et al*, juga mendapatkan nilai R yang lebih rendah pada kondisi stress akut paska operasi pada pasien DM dibandingkan kelompok non-DM. Studi-studi tersebut mendukung bahwa nilai R lebih dipengaruhi oleh kondisi hiperglikemia akut.

Analisis korelasi profil glukosa darah dengan sudut- α juga tidak memberikan hasil yang signifikan dengan HbA1c berkorelasi positif terhadap sudut- α , dan GDP serta GD2PP berkorelasi negatif terhadap sudut- α . Hal ini menarik apabila dianalisis secara menyeluruh dari aspek hemostasis sekunder. Kondisi hiperglikemia kronis yang ditandai dengan HbA1c tinggi berkaitan dengan nilai R dan sudut- α yang tinggi sehingga berarti pada pasien dengan hiperglikemia kronis, pembentukan *clot* awal cenderung lebih lama, namun proses penguatan *clot* dan pembentukan serat-serat fibrin berlangsung lebih cepat. Hal ini mengakibatkan meskipun *clot* yang terbentuk masih sedikit, namun *clot* tersebut sudah mengalami penguatan sehingga secara umum terjadi hiperkoagulabilitas pada hemostasis sekunder. Sedangkan kondisi hiperglikemia akut yang ditandai dengan GDP atau GD2PP tinggi mengakibatkan nilai R dan sudut- α yang rendah. Hal ini berarti pada kondisi hiperglikemia akut, pembentukan *clot* awal cenderung lebih cepat namun penguatan *clot* dan pembentukan serat fibrin berlangsung lebih lama.



Beberapa studi menunjukkan kondisi hiperglikemia akut, dapat menyebabkan gangguan koagulasi dan menyebabkan thrombosis (Nakamura, *et al*, 2009; Timmer, *et al*, 2004; Kosiborod, *et al*, 2005). Studi oleh Rao, *et al*, menyebutkan bahwa kondisi hiperglikemia yang dikombinasikan dengan hyperinsulinemia akan mengaktifasi sistem koagulasi dengan meningkatkan aktivasi TF, FVII, FVIII, dan platelet. Penelitian oleh Nieuwdorp *et al*, juga menunjukkan bahwa hiperglikemia akut akan menurunkan efek protektif dari glikokaliks endothel sehingga akan merangsang pembentukan *clot*. Hiperglikemia post prandial juga terkait signifikan dengan aktivasi sistem koagulasi, over-produksi thrombin, aktivasi FVII, serta penurunan fibrinolisis (Onbasi, *et al*, 2016; Kakouros, *et al*, 2011). Kondisi tersebut sesuai dengan temuan dari penelitian ini, di mana pada GDP dan GD2PP tinggi didapatkan kecenderungan pembentukan *clot* yang lebih cepat, meskipun penguatan *clot* cenderung lambat.

Sedangkan kondisi hiperglikemia kronis menginduksi peningkatan kadar fibrinogen serta faktor-faktor koagulasi lainnya seperti FVII, FVIII, FIX, FXII dan vWF (Maahtani, *et al*, 2013; Yurekli, *et al*, 2006). Dalam studi lain oleh Agarwal, *et al*, juga ditunjukkan bahwa HbA1c >7% berkorelasi dengan peningkatan fibrinogen yang signifikan dibandingkan HbA1c <7%. Sehingga *clot* fibrin yang terbentuk pada pasien DM dengan hiperglikemia kronis bersifat lebih padat dengan struktur yang berbeda dibandingkan kontrol sehat sehingga membutuhkan waktu yang lebih panjang untuk mengalami lysis (Dunn, *et al*, 2006). Hal ini sesuai dengan penelitian ini di mana pasien dengan kadar HbA1c yang tinggi menunjukkan penguatan *clot* yang cepat meskipun kecepatan pembentukan *clot* lebih lambat. Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian Yurekli, *et al*, yang menyatakan bahwa pada pasien DM dengan hiperglikemia kronis, pembentukan *clot* lebih lambat, namun penguatan *clot* terjadi lebih cepat.



Pada penelitian ini, kontrol glukosa darah secara umum tidak berpengaruh signifikan terhadap hemostasis tersier (fibrinolisis). Dalam penelitian ini hemostasis tersier juga hanya menghasilkan kondisi hipokoagulabel dan normokoagulabel. Analisis pada kelompok terkontrol dan tidak terkontrol menunjukkan hubungan yang berbanding terbalik antara HbA1c dengan hemostasis tersier di mana HbA1c tidak terkontrol justru mengarah pada hemostasis tersier hipokoagulabel. Hasil analisis GDP dan GD2PP terhadap hemostasis tersier (fibrinolisis) juga menunjukkan pengaruh yang tidak signifikan. GDP tidak terkontrol lebih mengarah pada kondisi hipokoagulabel hemostasis tersier sedangkan GD2PP tidak terkontrol lebih mengarah pada kondisi normokoagulabel hemostasis tersier. Hal ini menunjukkan bahwa masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek kontrol HbA1c, GDP, dan GD2PP terhadap hemostasis tersier karena hasil yang saling bertentangan tersebut.

Studi-studi sebelumnya mengenai profil hemostasis tersier pada pasien dengan DM lebih banyak membandingkan antara pasien DM dengan kontrol sehat di mana pasien dengan DM cenderung mengalami kondisi hipofibrinolisis (Lemkes, *et al.* 2010; Iwasaki, *et al.* 2007). Kondisi hipofibrinolisis sebagian disebabkan oleh peningkatan fibrinogen pada DM sehingga terbentuk fibrin yang lebih padat dan lebih kuat (Alzahrani and Aijan, 2010).

Analisis profil glukosa darah terhadap LY30 sebagai parameter hemostasis tersier menunjukkan hasil yang signifikan untuk GD2PP ($p = 0.037$). Namun, baik HbA1c, maupun GDP dan GD2PP berkorelasi positif dengan LY30, yang artinya semakin tinggi level glukosa darah atau semakin buruk kontrol glikemia maka semakin tinggi nilai LY30. Hal ini berkebalikan dengan studi-studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa DM tidak terkontrol justru menyebabkan hiperkoagulabilitas akibat penurunan t-PA dan peningkatan fibrinogen, PAI-1, dan D-dimer (Wieczor, *et al.* 2019). Penelitian *in vitro* pada sel endothel juga



menunjukkan bahwa peningkatan kadar glukosa akan meningkatkan sekresi PAI-1 (Iwasaki, *et al.*, 2007). Penelitian lain oleh Bryk *et al.*, menunjukkan bahwa kontrol glukosa akut yang ketat, akan memperbaiki sistem fibrinolisis yang diukur melalui PAI-1.

Kondisi hiperglikemia akut maupun kronis diduga dapat menyebabkan terjadinya gangguan fibrinolisis. Penelitian oleh Ribo, *et al.*, menunjukkan bahwa hiperglikemia akut juga terkait dengan penurunan sistem fibrinolisis yang ditunjukkan dengan penurunan *tissue plasminogen activator*. Proses lisis *fibrin clot* juga mengalami gangguan pada pasien dengan hiperglikemia yang ditandai dengan peningkatan *beta-thromboglobulin* (Lemkes, *et al.*, 2010) dan kondisi hiperinsulinemia akut, akan menghambat fibrinolisis dengan meningkatkan level PAI-1 (Stegenga, *et al.*, 2008).

Namun, studi yang dilakukan oleh Wang, *et al.*, terhadap pasien DM yang menjalani operasi CABG, menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan untuk nilai LY30 pada pasien DM maupun non-DM, yang menunjukkan bahwa kondisi stress akut dengan hiperglikemia tidak mempengaruhi LY30 (Wang *et al.*, 2019). Pada penelitian lain oleh Liu, *et al.*, ditunjukkan bahwa kondisi diabetes mellitus gestasional justru meningkatkan nilai LY30 dibandingkan wanita tanpa diabetes mellitus gestasional. Hal tersebut menunjukkan masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai korelasi profil glukosa darah dengan LY30 serta hemostasis tersier karena hasil yang bertentangan, untuk mengetahui kemungkinan faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap LY30 dan hemostasis tersier secara umum.

Secara umum, penelitian ini menunjukkan pengaruh yang tidak signifikan antara karakteristik dasar subyek penelitian terhadap profil hemostasis primer, sekunder, maupun tersier, meskipun durasi DM dapat berpotensi menjadi faktor perancu. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa kontrol glukosa darah secara umum berpengaruh tidak signifikan terhadap profil hemostasis primer dan tersier.



Kontrol glukosa darah berpengaruh signifikan terhadap profil hemostasis sekunder. Analisis profil glukosa terhadap nilai MA (hemostasis primer) juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan dan kontradiktif. Analisis profil glukosa darah terhadap nilai R dan sudut- α menunjukkan hasil yang berkebalikan antara HbA1c dengan GDP dan GD2PP. Hiperglikemia kronis terkait dengan pembentukan c/ot awal yang lebih lama namun proses penguatan c/ot dan pembentukan serat fibrin yang lebih cepat, sedangkan hiperglikemia akut lebih terkait pada pembentukan c/ot awal lebih cepat namun penguatan c/ot yang lebih lama. Analisis profil glukosa darah terhadap LY30 menunjukkan hasil kontradiktif meskipun signifikan untuk parameter GD2PP, sehingga masih harus diteliti kemungkinan faktor-faktor lain yang berpengaruh.

Keterbatasan penelitian ini adalah pemeriksaan GDP dan GD2PP hanya dilakukan sekali sehingga tidak menggambarkan fluktuasi glikemia harian. Penelitian ini juga tidak menganalisis kemungkinan efek dari jenis terapi DM pada subyek penelitian. Sehingga untuk penelitian selanjutnya dapat diteliti lebih lanjut efek dari jenis terapi DM terhadap profil hemostasis. Karena pembatasan sosial akibat pandemi Covid-19, jumlah sampel yang terkumpul terbatas dengan waktu penelitian yang juga terbatas. Masih dibutuhkan studi lanjutan dengan sampel yang lebih banyak untuk mengevaluasi peran TEG dalam menstratifikasi risiko serta menentukan terapi anti-koagulan bagi para pasien DM.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini, dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Tidak ada pengaruh kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis primer yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2
2. Ada pengaruh signifikan kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis sekunder yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2
3. Tidak ada pengaruh kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis tersier yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2
4. Terdapat pengaruh yang berkebalikan antara HbA1c dengan GDP dan GD2PP terhadap profil hemostasis sekunder yang diperiksa menggunakan metode TEG pada pasien DM tipe 2
5. Hiperglikemia kronis terkait dengan pembentukan clot awal yang lebih lama namun proses penguatan clot dan pembentukan serat fibrin yang lebih cepat, sedangkan hiperglikemia akut lebih terkait pada pembentukan clot awal lebih cepat namun penguatan clot yang lebih lama.
6. Kontrol glukosa darah terhadap profil hemostasis tersier memiliki hubungan yang kontradiktif meskipun signifikan terhadap parameter GD2PP.

Beberapa saran yang dapat dilakukan untuk perbaikan penelitian serta pengembangan dari penelitian dasar ini adalah:

1. Penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar
2. Pemeriksaan glukosa darah dilakukan secara serial untuk dapat menggambarkan fluktuasi glikemia harian
3. Penelitian lanjutan dengan menganalisis pengaruh terapi glukosa darah terhadap profil hemostasis



DAFTAR PUSTAKA

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 358(24), 2545-2559

Agarwal, C, Bansal, K, Pujani, M. Association of coagulation profile with microvascular complications and glycemic control in type 2 diabetes mellitus – a study at a tertiary care center in Delhi. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2019; 41 (1): 31-36.

Agren, A., Wikman, AT., Holmstrom, M., et al. Thromboelastography (TEG) compared to conventional coagulation tests in surgical patients: a laboratory evaluation. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013; 73 (3): 214-220.

Alzahrani, S., Ajjan, R. J. D. & Research, V. D. 2010. Coagulation And Fibrinolysis In Diabetes. *Diabetes & Vascular Disease Research* 7(4) 260–273.

Ajjan RA, Garlén T, Standeven KF, et al. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. *Blood* 2013; 122: 134–142.

Ajjan, R. A. and Peter J. Grant. 2015. Hemostatic abnormalities in diabetes mellitus. *International Textbook of Diabetes Mellitus* 4th ed, chapter 72. USA: John Wiley & Sons, Ltd.

American Diabetes Association, 2019. Standards of Medical Care in Diabetes 2019, *Diabetes Care*, January 2019, vol 42, supp 1, USA.

Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca S, Ponziani MC, Massucco P, Mattiello L, et al. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21: 121–6.

Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48 (2): 298–304.

Baynest, HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Metabolism*. 2015; 6: 5.



Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, Wolfe R, Tonkin AM, Shaw JE. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (Aus-Diab) study. *Diabetologia* 2009; 52: 415–424.

Bernal-Lopez MR, Santamaría-Fernandez S, Lopez-Carmona D, Tinahones FJ, Mancera-Romero J, Peña-Jiménez D, et al. HbA(1c) in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in clinical practice. *Diabet Med* 2011;28(11):1319-22.

Binay, C., Turnan, AB., Simsek, E., et al. Evaluation of coagulation profile in children with type I diabetes mellitus using rotational thromboelastometry. *Indian J Hematol Blood Transfus (Oct-Dec 2017)*, 33 (4): 574-580.

Boden G and Rao AK. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the tissue factor pathway of blood coagulation. *Curr Diab Rep* 2007; 7: 223-227.

Boden G, Vaidyula VR, Hornko C, Cheung P, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4352–8.

Bolliger, D., Seeberger, M. D. and Tanaka, K. A. (2012) 'Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice', *Transfusion medicine reviews*, 26(1), pp. 1-13.

Bridges JM, Dalby AM, Miller JH, Weaver JA. An effect of D-Glucose on platelet stickiness. *Lancet* 1965; 1: 75–7.

Brownlee, Michael. 2005. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. Banting Lecture 2004. *Diabetes*, 2005, 54: 1615-1625.

Brownlee, M., Aiello, LP., Sun, JK., et al. 2020. Complications of Diabetes Mellitus. In *Williams Textbook of Endocrinology* 14th ed, p1438. USA: Elsevier Inc.

Bryk, AH., Konieczynska, M., Rostoff, P., et al. Plasma protein oxidation as a determinant of impaired fibrinolysis in type 2 Diabetes. *Thrombosis and Hemostasis*, 2018, 1-11.

Cheng, D., Zhao, S., Hao, Y. Net platelet clot strength of thromboelastography platelet mapping assay for the identification of high on-treatment platelet reactivity in post PCI patients. *Bioscience Reports*, 2020, 40: 1-13.



Chudy P, Kotulicova D, Stasko J, Kubisz P: The relationship among TAFI, t-PA, PAI-1 and F1 + 2 in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria and microalbuminuria. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2011; 22: 493–498.

Collins, S., MacIntyre, C., Hewer I. Thromboelastography: Clinical Application, Interpretation, and Transfusion Management. *AANA Journal Course: Update for Nurse Aesthetists*, 2016, 84 (2): 129-134.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R, International Brachial Artery Reactivity Task Force (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol Elsevier Masson SAS* 39(2):257–265.

Cosson E, Nguyen MT, Hamo Tchatchouang E, Banu I, Chiheb S, Charnaux N, et al. What would be the outcome if the American Diabetes Association recommendations of 2010 had been followed in our practice in 1998-2006? *Diabet Med* 2011;28(5):567-74.

Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using HbA1c criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33 (3): 562-8.

Davi G, Patrono C. Platelet Activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482–94.

DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397–405.

Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98–107.

Dunn EJ, Ariens RA, Grant PJ: The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetologia* 2005; 48:1198–1206.

Dunn EJ, Philippou H, Ariens RA, Grant PJ: Molecular mechanisms involved in the resistance of fibrin to clot lysis by plasmin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49:1071–1080.

EASL 2017. Clinical Practical Guidelines on the Management of Acute (fulminant) Liver Failure. *Journal of Hepatology*, 2017, vol. 66:1047-1081



Ebrahim, H., Asrie, F., Getaneh, Z. Basic coagulation profiles and platelet parameters among adult type 1 and type 2 diabetes patients at Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia: Comparative Cross-Sectional Study. *Journal of Blood Medicine*, 2021; 12: 33-42.

Ekstrom M, Liska J, Eriksson P, et al. Stimulated in vivo synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue *Thrombosis and Haemostasis* 2012; 108: 485–492.

Farhan S, Jaral R, Tentzeris I, Kautzky-Willer A, Samana E, Smetana P, et al. Comparison of HbA1c and oral glucose tolerance test for diagnosis of diabetes in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2012;101(8):625-30.

Fasil, A., Biadgo, B., and Abebe, M. Glycemic control and diabetes complications among diabetes mellitus patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Diabetes, Metabolic Syndrome, and Obesity Targets and Therapy*, 2019; 12, 75-83.

Fauci, A. S. et al., 2008. *Harrison's Principle for Internal Medicine 17th ed*, McGraw-Hill Companies, USA.

Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, Kroner C, Akkerman JW. IRS-1 mediates inhibition of Ca²⁺ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. *J Biol Chem* 2004; 279: 3254–64.

Ferreira IA, Mocking AIM, Feijge MAH, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(2):417–422.

Flammer, AJ., Anderson, T., Celermajer, DS., et al. The Assessment of Endothelial Function: From Research into Clinical Practice. *J Circulation*, 2012; 126: 753-767

Fonseca, V., Desouza, C., Asnani S and Jialal, I., 2004. Endocrine Reviews: Nontraditional Risk Factors for Cardiovascular Disease in Diabetes. The Endocrine Society, USA.

Fowler, Grant C and Deepa A. Vasudevan. 2010. Type 2 Diabetes Mellitus: Managing Hemoglobin A1c and Beyond: Review Article. *Southern Medical Journal*, 103 (9): 911-916.

Gale, Andrew J. 2011. Current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*, 2011; 39 (1): 273-280.



Gerrits AJ, Koekman CA, van Haeften TW, Akkerman JW. Platelet tissue factor synthesis in type 2 diabetic patients is resistant to inhibition by insulin. *Diabetes* 2010; 59: 1487–95.

Grandl, G. Wolfrum, C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Seminars in Immunopathology*, 2018; 40: 215-224.

Greseli P, Guglielmini G, De Angelis M, Ciferri S, Ciofetta M, Falcinelli E, et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1013–20.

Goldenberg, RM., Cheng, AYY., Punthake, Z., et al. Use of Glycated Hemoglobin (A1C) in the Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults: Position Statement. *Canadian Journal of Diabetes*, 2015, 247-249.

Gorog, D, and Fuster V. Platelet Function Tests in Clinical Cardiology: Unfulfilled Expectations. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61 (21): 2115-2129.

Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and non-hemostatic role in disease pathogenesis. *Sci World J*. 2014; 2014; 1–16.

Goyal, P., Mahajan, S., Parmar, C. Evaluation of platelet function in subjects with type 2 diabetes mellitus: A case control study. *National Journal of Physiology, Pharmacy, and Pharmacology*, 2020; 10 (9): 667-670.

Hansson GK. Atherosclerosis: an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007. *Atherosclerosis* 2009; 202:2–10.

Hartmann, J., Mason, D. & Achneck, H. J. P. O. C. 2018. Thromboelastography (Teg) Point-Of-Care Diagnostic For Hemostasis Management. *Point of Care*, 2018, 17, 15-22.

Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 173–6.

Hess K, Alzahrani SH, Mathai M, et al.: A novel mechanism for hypofibrinolysis in diabetes: the role of complement C3. *Diabetologia* 2012; 55:1103–1113.

Howes JM, Richardson VR, Smith KA, et al.: Complement C3 is a novel plasma clot component with anti-fibrinolytic properties. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2012; 9:216–225.



Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 2123–30.

Ilyas, S., Waheed, U., Saboor, M. Coagulation Abnormalities in Diabetes Mellitus. *Journal of Public Health and Biological Sciences*, 2013; 2 (4): 308-312.

Ishida M, Ishida T, Cno N, Matsuura H, Watanabe M, Kajiyama G, et al. Effects of insulin on calcium metabolism and platelet aggregation. *Hypertension* 1996;28: 209–12.

Iwasaki Y, Kambayashi M, Asai M, Yoshida M, Nigawara T, Hashimoto K. High glucose alone, as well as in combination with proinflammatory cytokines, stimulates nuclear factor kappa-B-mediated transcription in hepatocytes in vitro. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 56–62.

Joao, DD., Haney EL., Mathew, BA., et al. New Generation Thromboelastography: Comprehensive Evaluation on Citrated and Heparinized Blood Sample Storage Effect on Clot-Forming Variables. *Arch Pathol Lab Med*. 2017: 1-9.

Jorneskog G, Egberg N, Fagrell B, et al.: Altered properties of the fibrin gel structure in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1519–1523.

Kahn, SE., Cooper, ME., Prato, S. Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes: Perspectives on the Past, Present, and Future. *Lancet*, 2014; 383 (9922): 1068-1083.

Kakouros, N., Rade, JJ., Kourliouros, A., et al. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from theoretical to a practical perspective. *Int J Endocrinol*, 2011; 742719.

KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*, January 2013, vol.3 (1).

Konkle, B. A. 2008. *Bleeding And Thrombosis*, USA: The McGraw-Hill Companies Inc.

Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078–86.



Kumar, Padala Ravi., et al. 2010. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 2832-2835.

Lam, H., Katyal, N., Parker, C., et al. Thromboelastography with Platelet Mapping is not an Effective Measure of Platelet Inhibition in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage on Antiplatelet Therapy. *Cureus*, 2018; 10(4): e2515.

Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anesth* 2006; 53: S2-11.

Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1663–9.

Levi M, van der Poll T, Schultz M: Infection and inflammation as risk factors for thrombosis and atherosclerosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2012; 38: 506–514.

Li, X., Weber, NC., Cohn, DM., et al. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10, 2419.

Lim, HY., Lui, B., Tacey, M. Global coagulation assays in patients with diabetes mellitus. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021; 5:e12611.

Lipets, E. N. and Ataullakhanov, F. I. (2015) 'Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk', *Thrombosis Journal*, 13(1), pp. 4.

Liu, Y., Sun, X., Tao, J., et al. Gestational diabetes mellitus is associated with antenatal hypercoagulability and hyperfibrinolysis: a case control study of Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, Sep 14; 1-4.

Lloyd-Donald, P., Vasudevan, A., Angus, P., et al. Comparison of thromboelastography and conventional coagulation tests in patients with severe liver disease. *Clin Appl Thromb Hemos*, 2020; 26: 1076029620925915.

Lu, J., He, J., Li, M., et al. Predictive Value of Fasting Glucose, Postload Glucose, and Hemoglobin A1c on Risk of Diabetes and Complications in Chinese Adults. *Diabetes Care*, 2019; 42: 1539-1548.



Ma, Q., Wen, X., Wang, Q., et al. Effect of exogenous insulin on platelet reactivity in patients with acute ischemic vascular events. *Authorea*, 2020, DOI: [10.22541/au.159050015.53627920](https://doi.org/10.22541/au.159050015.53627920)

Maatman, B., et al. 2018. Fibrin clot strength in patients with diabetes mellitus measured by thromboelastography. *Journal of diabetes research*, 2018.

Maffetone, A., Rinaldi, M., Fontanella, A. Postprandial hyperglycemia: a new frontier in diabetes management? *Italian Journal of Medicine*, 2018, 12: 108-115.

Malkani S, Mordes JP. Implications of using hemoglobin HbA1c for diagnosing diabetes mellitus. *Am J Med* 2011;124(5):395-401.

Mannarino, M., Tonelli, M., Allan, GM. Screening and diagnosis of type 2 diabetes with HbA1c: Tools for Practice. *Canadian Family Physician*, 2013, 59: 42.

Marcovecchio, ML., Lucantoni, M., Chiarelli, F. Role of Chronic and Acute Hyperglycemia in the Development of Diabetes Complications. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2011, 13 (3): 389-394.

Martinez, JT., Petrone, P., Axelrad, A., et al. Comparison between Thromboelastography and Conventional Coagulation Test: Should We Abandon Conventional Coagulation Tests in Polytrauma Patients? *Cirugia Espanola (English Edition)*, 2018; 96 (7): 443-449.

Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr., Wilson PV; Framingham Offspring Study. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845-1850.

Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008; 31: S150-S154.

Mostafa SA, Davies MJ, Webb D, Gray LJ, Srinivasan BT, Jarvis J, et al. The potential impact of using glycated haemoglobin as the preferred diagnostic tool for detecting type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010;27(7):762-9.

Nakamura T, Aki J, Kadowaki T, Funayama H, Sugawara Y, Kubo N, Momomura S. Impact of acute hyperglycemia during primary stent implantation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2009; 53: 272-7.

Nashaat, HH., Abdelhamid, AES., Ahmed, AS., et al. Evaluation of platelets activity and reactivity as risk factors for acute ischemic non-embolic stroke in young adults. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery*, 2021; 57 (133). <https://doi.org/10.1186/s41933-021-00373-6>.



Nieuwdorp M, van Haften TW, Gouverneur MC, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480–6. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103>.

Onbasi, K., Efe, B., Celer, O. Postprandial phase fluctuations can trigger the coagulation cascade. *Int J Clin Exp Med*, 2016; 9 (3): 5891–5901.

Osende JJ, Badimon JJ, Fuster V., et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1307–12. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01555-8.

Palta, Sanjeev, et al. 2014. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*, 2014, 58 (5): 515–524.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.

Perkeni, 2006. Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI.

PERKENI, 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PB PERKENI.

PERKENI, 2019. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI.

Pieters M, Covic N, van der Westhuizen FH, et al.: Glycaemic control improves fibrin network characteristics in type 2 diabetes: a purified fibrinogen model. *Thrombosis and Haemostasis* 2008; 99:691–700.

Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578–1584.

Powers, A. C. (2015). *Diabetes mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology*. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, USA: McGraw-Hill.



Qaseem, Amir., et al. 2018. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control with Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update from the American College of Physicians. Clinical Guideline. *Ann Intern Med.* 2018; 168: 569-576.

Rao AK, Chouhan V, Chen X, Sun L, Boden G. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men. *Diabetes* 1999; 48: 1156-61.

Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, gado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, varez-Sabin J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005; 36: 1705-9.

Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A and Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications trail. *Diabetes care* 2002; 25: 275-278. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.2.275> pmid:118154 95

Ryden, Lars., et al. 2013. ESC Guidelines on Diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *European Heart Journal* (2013), 34, 3035-3087.

Sahli D, Eriksson JW, Boman K, Svensson MK. Tissue plasminogen activator (tPA) activity is a novel and early marker of asymptomatic LEAD in type 2 diabetes. *Thromb Res* 2009; 123: 701-6.

Santili, et al. 2015. Platelets and diabetes mellitus. *Prostaglandin & Other Lipid Mediators*, 120 (2015): 28-39.

Santilli F, Basili S, Ferroni P, Davì G. CD40/CD40L system and vascular disease. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 256-68.

Santilli F, Romano M, Recchiuti A, Dragani A, Falco A, Lessiani G, et al. Circulating endothelial progenitor cells and residual in vivo thromboxane biosynthesis in low-dose aspirin-treated polycythemia vera patients. *Blood* 2008; 112: 1085-90.

Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., Grant, S. F., Gavin, J. R. & Aguilar, R. B. 2016. The Time Is Right For A New Classification System For Diabetes: Rationale And Implications Of The B-Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*, 39, 179-186.



Sharma, A., and Nagaili, S. Chronic Liver Disease. [Updated 2021 Nov 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StartPearls Publishing; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/>.

Sherwani, SL, Khan, HA, Ekhzaimy, A., et al., Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomarker Insights*, 2016; 11: 95-104.

Skyler, JS, Bakris, GL, Bonifacio, E., et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 2017; 66: 241-255.

Smith SA, Choi SH, Davis-Harrison R, Huyck J, Boettcher J, Rienstra CM, Morrissey JH. Polyphosphate exerts differential effects on blood clotting, depending on polymer size. *Blood* 116: 4353–4359, 2010.

Stegenga ME, van der Crabben SN, Dessing MC, Pater JM, van den Pangaart PS, de Vos AF, Tanck MW, Roos D, Sauerwein HP, van der Poll T. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med* 2008; 25: 157–64.

Subramanian, M., Kaplan, LJ., Cannon, JW. Thromboelastography-Guided Resuscitation of the Trauma Patient. *JAMA Surgery*, 2019, E1-E2.

Sucker C., Zotz R.B (2015) The Cell-Based Coagulation Model. In: Marcucci C., Schoettker P. (eds) Perioperative Hemostasis. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55004-1_1

Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *Journal of Leukocyte Biology* 2010; 88:33–39

Svensson J, Bergman AC, Adamson U, et al.: Acetylation and glycation of fibrinogen in vitro occur at specific lysine residues in a concentration dependent manner: a mass spectrometric and isotope labeling study. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012; 421:335–342.

Tack CJ, Stienstra R, Joosten LA, Netea MG. Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family. *Immunological Reviews* 2012;249:239–252.

The DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes specific retinopathy. *Diabetes Care*. 2011; 34: 145-150.

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes*



Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329: 977–986.

The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. (1995); 44: 968–983.

Timmer JR, van der Horst ICC, Ottervanger JP, Henriques JPS, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 399–404.

Tsimmerman G, Roguin A, Bachar A, Melamed E, Brenner B, Aharon A. Involvement of microparticles in diabetic vascular complications. *Thromb Haemost* 2011;106: 310–21.

Udvardy M, Piegler G and Rak K. Platelet insulin receptor determination in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Experientia* 1985; 41: 422–423. 1985/03/15.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13. [Erratum, *BMJ* 1999; 318:29.]

Undas A, Wiek I, Stéprien E, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2003; 31: 1590–5.

Van Der Meijden, P. E. & Heemskerk, J. W. M. 2019. Platelet Biology And Functions: New Concepts And Clinical Perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 16, 166–179.

Vazzana, Natale, et al. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thrombosis Research*, 2012, 129: 371–377.

Verma, Meen., et al. 2006. Effect of increasing duration of diabetes mellitus type 2 on glycated hemoglobin and insulin sensitivity. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2006, 21 (1) 142–146.

Versteeg, Henri H., et al. 2013. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev* 93, 2013, 327–358.

Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1476–85.



Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101: 1500–2.

Walker, CB., Moore, HB., Nydam, TL., et al. The use of thromboelastography to assess post-operative changes in coagulation and predict graft function in renal transplantation. *The American Journal of Surgery* 220 (2020): 1511-1517.

Wang, D., Liu Y., Chen Z., et al. 2019. Impact of diabetes mellitus on coagulation function before and after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis*, 2019; 11 (12): 5517-5526.

WHO, 2006 *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia*. World Health Organization, Switzerland.

Wieczor, R, Wieczor, AM, Kulwas, A., et al. 2019. Type 2 Diabetes and Cardiovascular Factors Contrasted with Fibrinolysis Disorders in the Blood of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Medicina* 2019, 55, 395.

Xie, X., Wang, M., Lu, Y., et al. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia. *J Clin Lab Anal*, 2021; 35: e23623.

Yadav, Manoj Kumar. 2013. Study on glycated hemoglobin and lipid profile in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Science and Research*, 2013, 4 (6): 1917-1919.

Yurekli, B. P. S, et al. Global assessment of the coagulation status in type 2 diabetes mellitus using rotation thromboelastography. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2006, 17, 545-549.



LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192 - Fax. (62) (0341) 564755
<http://www.fk.ub.ac.id> e-mail : skkr.ik@ub.ac.id

KETERANGAN KELAikan ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")

No. 192 / EC / KEPK / 11 / 2020

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL

Pengaruh Profil Lipid, Kontrol Glukosa Darah, dan Obat Penurun Glukosa Darah terhadap Profil Hemostasis dan Kejadian Penyakit Arteri Perifer pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

PENELITI UTAMA
ANGGOTA

dr. Novi Khila Firani, M.Kes, Sp.PK

dr. Siti Fatonah, Sp.PK

dr. Affa Kiyas Waini

dr. Surya Abadi Kristyoaji

dr. Adinda Dian Novitasari

dr. Camoya Gersom

Radjhany Anaqah

Justinus Hervito Suryastmojo

UNIT / LEMBAGA

Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang.

TEMPAT PENELITIAN

Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang.

DINYATAKAN LAIK ETIK

Malang,
Ketua,



Prof. Dr. dr. Moeh, S.H., M.Pd., S.Ps., SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(HK)

NIP.K. 20180246051611001

Catatan :

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan Pada Akhir Penelitian, Laporan Hasil Penelitian Wajib Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Hard/Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Prolongasi Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amendemen Protokol).



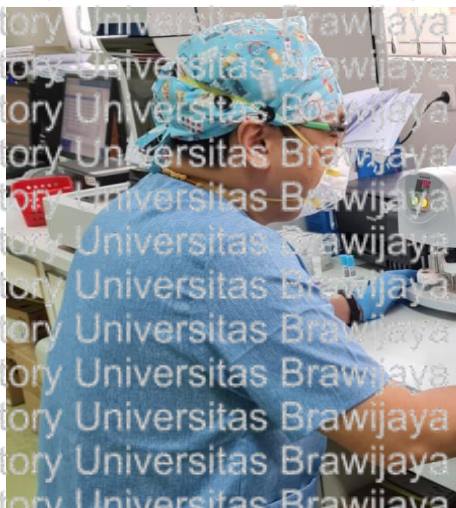
Lampiran 2 Prosedur Penelitian



Proses rekrutmen subyek penelitian



Proses pemeriksaan TEG



Pembacaan hasil TEG



Proses pengambilan sampel darah



Lampiran 3 Deskriptif, Uji Normalitas, dan Uji Homogenitas

	Usia	BB	TB	BMI	Durasi
N	Valid 57	57	57	57	57
	Missing 2	2	2	2	2
Mean	56,19	61,58	157,96	24,60	6,3366
Median	55,00	60,00	158,00	24,00	3,0000
Std. Deviation	10,530	11,492	7,397	4,022	7,34502
Range	42	45	42	17	29,98
Minimum	34	37	130	17	0,02
Maximum	76	82	172	34	30,00
Percentiles					
	25	51,00	55,00	153,50	22,00
	50	55,00	60,00	158,00	24,00
	75	62,50	71,50	164,50	28,00

Jenis Kelamin

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid				
Laki-Laki	21	35,6	36,8	36,8
Perempuan	36	61,0	63,2	100,0
Total	57	96,6	100,0	
Missing	System 2	3,4		
Total	59	100,0		

Jenis Terapi

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid				
Insulin	34	57,6	59,6	59,6
Non-Insulin	23	39,0	40,4	100,0
Total	57	96,6	100,0	
Missing	System 2	3,4		
Total	59	100,0		

CVD

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid				
Ya	8	13,6	14,0	14,0
Tidak	49	83,1	86,0	100,0
Total	57	96,6	100,0	
Missing	System 2	3,4		



Total		59	100.0	
HT				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ya	29	49.2	50.9
	Tidak	28	47.5	49.1
	Total	57	96.6	100.0
Missing	System	2	3.4	
Total		59	100.0	

Laboratory Parameters

Parameter	N	Mean	SD	Minimum	Maximum	25th	50th (Median)	75th
GDP	57	171,19	75,178	63	494	116,00	161,00	197,00
GD2PP	57	228,32	93,275	79	500	173,50	204,00	231,00
HbA1c	57	9,0667	2,33852	5,40	15,80	7,7000	8,4000	10,1500
MA	57	58,856	10,1325	25,8	76,3	53,025	61,850	65,200
LY30	57	0,7222	1,64382	0,00	6,50	0,0000	0,0000	0,2000
CI	57	0,0352	3,21759	-9,30	6,00	-1,7000	0,0000	2,6000
R	57	6,9519	3,54059	2,90	27,00	5,2750	6,2500	7,3250
AlphaAngle	57	57,0704	9,85708	23,70	74,30	52,3500	55,0000	64,1750

One Sample Kolmogorov Smirnov Test

		GDP	GD2PP	HbA1c	MA	LY30	R	AlphaAngle
N		57	57	57	57	57	57	57
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	171,19	228,32	9,0367	58,856	0,7222	6,9519	57,0704
	Std. Deviation	75,178	93,275	2,33852	10,1325	1,64382	3,54059	9,85708
	Most Extreme Differences							
	Absolute	0,145	0,174	0,161	0,139	0,402	0,227	0,129
	Positive	0,145	0,174	0,161	0,103	0,402	0,227	0,108
	Negative	-0,117	-0,078	-0,069	-0,139	-0,330	-0,142	-0,129
Test Statistic		0,145	0,174	0,161	0,139	0,402	0,227	0,129
Asymp. Sig. (2-tailed)		,005 ^c	,000 ^c	,001 ^c	,011 ^c	,000 ^c	,000 ^c	,025 ^c



Lampiran 4 Uji Regresi

Uji Regresi Ordinal

Case Processing Summary

		N	Marginal Percentage
TEG (primer)	Hipokoaguabel	12	21.1%
	Normokoaguabel	41	71.9%
	Hiperkoaguabel	4	7.0%
HbA1c	Tidak terkontrol	45	78.9%
	Terkontrol	12	21.1%
GDP	Tidak terkontrol	37	64.9%
	Terkontrol	20	35.1%
G2PP	Tidak terkontrol	42	73.7%
	Terkontrol	15	26.3%
Valid		57	100.0%
Missing		0	
Total		57	

Model Fitting Information

Model	-2 Log Likelihood	Chi-Square	df	Sig.
Intercept Only	30.715			
Final	26.337	4.378	6	.626

Link function: Logit.

Goodness-of-Fit

	Chi-Square	df	Sig.
Pearson	12.924	8	.114
Deviance	13.302	8	.102

Link function: Logit.

Pseudo R-Square

Cox and Snell	.074
Nagelkerke	.095
McFadden	.051

Link function: Logit.

Parameter Estimates

		95% Confidence Interval		
Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	
	Wald	df	Sig.	



Threshold	[TEG_primer = 1.00]	-2.190	1.288	2.894	1	.089	-4.714	.333
	[TEG_primer = 2.00]	2.366	1.374	2.965	1	.085	-.327	5.060
Location	[HbA1c=1.00]	.095	.980	.009	1	.923	-1.825	2.015
	[HbA1c=2.00]	0 ^a	.	.	0	.	.	.
	[GDP=1.00]	.037	.813	.002	1	.964	-1.556	1.630
	[GDP=2.00]	0 ^a	.	.	0	.	.	.
	[G2PP=1.00]	-.989	.950	1.084	1	.298	-2.851	.873
	[G2PP=2.00]	0 ^a	.	.	0	.	.	.
Scale	[HbA1c=1.00]	-.425	.385	1.220	1	.269	-1.180	.329
	[HbA1c=2.00]	0 ^a	.	.	0	.	.	.
	[GDP=1.00]	.284	.359	.629	1	.428	-.418	.987
	[GDP=2.00]	0 ^a	.	.	0	.	.	.
	[G2PP=1.00]	.370	.365	1.027	1	.311	-.345	1.084
	[G2PP=2.00]	0 ^a	.	.	0	.	.	.

Link function: Logit.

a. This parameter is set to zero because it is redundant.

Uji Regresi Logistik

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	57	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	57	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		57	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
Hipokoaguabel	0
Normokoaguabel	1

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding
G2PP	Tidak terkontrol	42	.000
	Kontrol	15	



GDP	Terkontrol	15	1.000
	Tidak terkontrol	37	.000
HbA1c	Terkontrol	20	1.000
	Tidak terkontrol	45	.000
	Terkontrol	12	1.000

Block 0: Beginning Block Iteration History^{a,b,c}

Iteration		-2 Log likelihood	Coefficients
			Constant
Step 0	1	43.902	1.509
	2	42.438	1.902
	3	42.463	1.965
	4	42.463	1.966
	5	42.463	1.966

a. Constant is included in the model.

b. Initial -2 Log Likelihood: 42.463

c. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^{a,b}

		Observed	Predicted		Percentage Correct
			TEG (sekunder)	Hipokoaguabel	
Step 0	TEG (sekunder)	Hipokoaguabel	0	7	.0
		Normokoaguabel	0	50	100.0
Overall Percentage					87.7

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	1.966	.404	23.736	1	.000	7.143

Variables not in the Equation

		Score	df	Sig.
Step 0	Variables			
	HbA1c(1)	2.128	1	.145
	GDP(1)	1.704	1	.192
	G2PP(1)	3.911	1	.048
	Overall Statistics	7.534	3	.057



Block 1: Method = Enter

Iteration History^{a, b, c, d}

		Coefficients				
Iteration		-2 Log likelihood	Constant	H5A1c(1)	GDP(1)	G2PP(1)
Step 1	1	39.445	1.658	.801	-.404	-.669
	2	35.485	2.249	1.738	-.667	-1.126
	3	34.630	2.447	2.763	.734	-1.325
	4	34.376	2.472	3.785	.732	-1.362
	5	34.235	2.473	4.795	-.731	-1.365
	6	34.252	2.473	5.798	-.731	-1.366
	7	34.240	2.473	6.800	-.731	-1.366
	8	34.236	2.473	7.800	-.731	-1.366
	9	34.234	2.473	8.800	-.731	-1.366
	10	34.233	2.473	9.800	-.731	-1.366
	11	34.233	2.473	10.800	-.731	-1.366
	12	34.233	2.473	11.800	-.731	-1.366
	13	34.233	2.473	12.800	-.731	-1.366
	14	34.233	2.473	13.800	-.731	-1.366
	15	34.233	2.473	14.800	-.731	-1.366
	16	34.233	2.473	15.800	-.731	-1.366
	17	34.233	2.473	16.800	-.731	-1.366
	18	34.233	2.473	17.800	-.731	-1.366
	19	34.233	2.473	18.800	-.731	-1.366
	20	34.233	2.473	19.800	-.731	-1.366

a. Method: Enter

b. Constant is included in the model.

c. Initial -2 Log Likelihood: 42.463

d. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached.

Final solution cannot be found.

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	8.230	3	.041
	Block	8.230	3	.041
	Model	8.230	3	.041

Model Summary

		Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
Step	-2 Log likelihood		
1	34.233 ^a	.134	.256



a. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	2.385	4	.665

Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

TEG (sekunder) = Hipokoaguabel

TEG (sekunder) = Normokoaguabel

	Observed	Expected	Observed	Expected	Total
Step 1					
1	4	3.255	4	4.745	8
2	0	1.490	8	6.510	8
3	3	2.255	26	26.745	29
4	0	.000	4	4.000	4
5	0	.000	5	5.000	5
6	0	.000	3	3.000	3

Classification Table^a

		Predicted		
		TEG (sekunder)		
	Observed	Hipokoaguabel	Normokoaguabel	Percentage Correct
Step 1	TEG (sekunder)			
	Hipokoaguabel	0	7	.0
	Normokoaguabel	0	50	100.0
	Overall Percentage			87.7

a. The cut value is .500

Variables in the Equation

						95% C.I. for			
						EXP(B)			
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper	
Step	HbA1c(1)	19.800	11212.142	.000	1	.999	397384304.200	.000	
1 ^a	GDP(1)	-.731	1.043	.491	1	.483	.482	.062	3.717
	G2PP(1)	1.366	1.043	1.713	1	.191	.255	.033	1.973
	Constant	2.473	.654	14.297	1	.000	11.860		

a. Variable(s) entered on step 1: HbA1c, GDP, G2PP.



Uji Regresi Logistik

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	57	100.0
	Missing Cases	0	.0
Total		57	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		57	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
Hipokoaguabel	0
Normokoaguabel	1

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding (1)
G2PP	Tidak terkontrol	42	.000
	Terkontrol	15	1.000
GDP	Tidak terkontrol	37	.000
	Terkontrol	20	1.000
HbA1c	Tidak terkontrol	45	.000
	Terkontrol	12	1.000

Block 0: Beginning Block

Iteration History^{a,b,c}

		Coefficients	
Iteration	-2 Log likelihood	Constant	
Step 0	1	23.938	1.860
	2	18.170	2.714
	3	17.366	3.178
	4	17.329	3.306
	5	17.329	3.314
	6	17.329	3.314

a. Constant is included in the model.

b. Initial -2 Log Likelihood: 17.329



c. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^{a,b}

	Observed	Predicted			
		TEG (tersier)	Normokoaguabel	Percentage Correct	
Step 0	TEG (tersier)	Hipokoaguabel	0	2	.0
		Normokoaguabel	0	55	100.0
	Overall Percentage				96.5

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	3.314	.720	21.197	1	.000	27.500

Variables not in the Equation

		Score	df	Sig.	
Step 0	Variables	HbA1c(1)	1.045	1	.307
		GDP(1)	.202	1	.653
		G2PP(1)	.740	1	.390
	Overall Statistics		2.322	3	.508

Block 1: Method = Enter

Iteration History^{a,b,c,d}

Iteration		-2 Log likelihood	Coefficients			
			Constant	HbA1c(1)	GDP(1)	G2PP(1)
Step 1	1	23.459	1.886	-.227	-.141	.268
	2	16.957	2.796	-.571	-.358	.746
	3	15.437	3.365	-.963	-.593	1.534
	4	15.071	3.591	-1.170	-.677	2.484
	5	14.960	3.625	-1.216	-.676	3.480
	6	14.920	3.626	-1.220	-.674	4.483
	7	14.905	3.626	-1.220	-.674	5.484
	8	14.899	3.626	-1.220	-.674	6.484
	9	14.897	3.626	-1.220	-.674	7.484
	10	14.897	3.626	-1.220	-.674	8.484



11	14.896	3.626	-1.220	-.674	9.484
12	14.896	3.626	-1.220	-.674	10.484
13	14.896	3.626	-1.220	-.674	11.484
14	14.896	3.626	-1.220	-.674	12.484
15	14.896	3.626	-1.220	-.674	13.484
16	14.896	3.626	-1.220	-.674	14.484
17	14.896	3.626	-1.220	-.674	15.484
18	14.896	3.626	-1.220	-.674	16.484
19	14.896	3.626	-1.220	-.674	17.484
20	14.896	3.626	-1.220	-.674	18.484

a. Method: Enter

b. Constant is included in the model.

c. Initial -2 Log Likelihood: 17.329

d. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached.

Final solution cannot be found.

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	2.432	3	.488
	Block	2.432	3	.488
	Model	2.432	3	.488

Model Summary

		Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
Step 1	-2 Log likelihood	.042	.159

a. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-Square	df	Sig.
1	.710	4	.950

Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

		TEG (tersier) = Hipokoaguabel		TEG (tersier) = Normokoaguabel		Total
		Observed	Expected	Observed	Expected	
Step 1	1	1	.752	4	4.248	5
	2	0	.496	8	7.504	8
	3	1	.752	28	28.248	29



4	0	.000	4	4.000	4
5	0	.000	8	8.000	8
6	0	.000	3	3.000	3

Classification Table^a

	Observed	Predicted		Percentage	
		TEG (tersier)	Normokoaguabel		
	Observed	Hipokoaguabel	Normokoaguabel	Correct	
Step 1.	TEG (tersier)	Hipokoaguabel	0	2	0
		Normokoaguabel	0	55	100.0
	Overall Percentage				96.5

a. The cut value is .500.

Variables in the Equation

Variables in the Equation							95% C.I. for	
							EXP(B)	
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step	HbA1c(1)	1.220	1.700	.515	1	.473	.295	.011 8.265
1 ^a	GDP(1)	-.674	1.699	.157	1	.692	.510	.013 14.250
	G2PP(1)	18.434	10162.617	.000	1	.999	106582535.700	.000 .
	Constant	3.626	1.097	10.920	1	.001	37.573	

a. Variable(s) entered on step 1: HbA1c, GDP, G2PP.



Lampiran 5 Uji Korelasi Spearman

Correlations			
	MA	HbA1c2	
Spearman's rho			
Correlation Coefficient	1.000	-.013	
Sig. (2-tailed)		.926	
N	57	57	
	MA	HbA1c2	
Correlation Coefficient	-.013	1.000	
Sig. (2-tailed)	.926		
N	57	57	

Correlations			
	MA	GDP2	
Spearman's rho			
Correlation Coefficient	1.000	-.278*	
Sig. (2-tailed)		.042	
N	57	57	
	GDP2		
Correlation Coefficient	-.278*	1.000	
Sig. (2-tailed)	.042		
N	57	57	

Correlations			
	MA	GD2PP2	
Spearman's rho			
Correlation Coefficient	1.000	-.125	
Sig. (2-tailed)		.368	
N	57	57	
	GD2PP2		
Correlation Coefficient	-.125	1.000	
Sig. (2-tailed)	.368		
N	57	57	

Correlations			
	R	HbA1c2	
Spearman's rho			
Correlation Coefficient	1.000	.191	
Sig. (2-tailed)		.167	
N	57	57	
	HbA1c2		
Correlation Coefficient	.191	1.000	
Sig. (2-tailed)	.167		
N	57	57	



Correlations

	R	GDP2
Spearman's rho		
Correlation Coefficient	1.000	-.230
Sig. (2-tailed)		.095
N	57	57
GDP2		
Correlation Coefficient	-.230	1.000
Sig. (2-tailed)	.095	
N	57	57

Correlations

	R	GD2PP2
Spearman's rho		
Correlation Coefficient	1.000	-.022
Sig. (2-tailed)		.875
N	57	57
GD2PP2		
Correlation Coefficient	-.022	1.000
Sig. (2-tailed)	.875	
N	57	57

Correlations

	AlphaAngle	HbA1c2
Spearman's rho		
Correlation Coefficient	1.000	.064
Sig. (2-tailed)		.645
N	57	57
HbA1c2		
Correlation Coefficient	.064	1.000
Sig. (2-tailed)	.645	
N	57	57

Correlations

	AlphaAngle	GDP2
Spearman's rho		
Correlation Coefficient	1.000	-.066
Sig. (2-tailed)		.636
N	57	57
GDP2		
Correlation Coefficient	-.066	1.000
Sig. (2-tailed)	.636	
N	57	57



Correlations

	AlphaAngle	GD2PP2
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1.000
	Sig. (2-tailed)	-.052
	N	.711
	57	57
	Correlation Coefficient	-.052
	Sig. (2-tailed)	1.000
	N	.711
	57	57

Correlations

	LY30	HbA1c2
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1.000
	Sig. (2-tailed)	.096
	N	.488
	57	57
	Correlation Coefficient	.096
	Sig. (2-tailed)	1.000
	N	.488
	57	57

Correlations

	LY30	GDP2
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1.000
	Sig. (2-tailed)	.240
	N	.080
	57	57
	Correlation Coefficient	.240
	Sig. (2-tailed)	1.000
	N	.080
	57	57

Correlations

	LY30	GD2PP2
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1.000
	Sig. (2-tailed)	.285*
	N	.037
	57	57
	Correlation Coefficient	.285*
	Sig. (2-tailed)	1.000
	N	.037
	57	57