

KARYA AKHIR
STATUS KOAGULASI PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL DENGAN PEMERIKSAAN
TROMBOELASTROGRAFI

COAGULATION STATUS IN CONTROLLED AND UNCONTROLLED
TYPE 2 DIABETES MELLITUS SUBJECT WITH
THROMBOELASTROGRAPHY EXAMINATION

STEFANY BOROH

C085191005



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**STATUS KOAGULASI PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL DENGAN PEMERIKSAAN
TROMBOELASTROGRAFI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

STEFANY BOROH

C085191005

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TESIS

**STATUS KOAGULASI PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL DENGAN PEMERIKSAAN
TROMBOELASTROGRAFI**

Disusun dan diajukan oleh:

**STEFANY BOROH
NIM: C085191005**

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi
Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 13 Juli 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K)
NIP. 19641104 199002 1 001 NIP. 19840714 201012 1 008

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi KlinikDekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

dr. Ulanq Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Prof.Dr.dr.Haerani Rasjid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Stefany Boroh
Nomor Pokok : C085191005
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Juli 2023

Yang menyatakan,



Stefany Boroh

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“STATUS KOAGULASI PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL DENGAN PEMERIKSAAN TROMBOELASTROGRAFI”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, SpPK (K), M.Kes selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, SpPK (K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Himawan Sanusi, SpPD, K-EMD sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Darwati Muhadi, SpPK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK-UNHAS.
2. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) bersama Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan,

nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk lebih maju.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK (K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
7. Guru kami Almarhum dr. Benny Rusli, Sp.PK (K) yang telah memberikan bimbingan ilmu, nasehat serta semangat bagi penulis selama menjalani pendidikan.
8. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
9. Dosen kami, dr. Mutmainnah, Sp.PK (K) sebagai pembimbing akademik penulis yang telah menginspirasi, mendukung, memberikan arahan, nasehat dan semangat serta motivasi selama proses pendidikan penulis sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, SpPK (K), M.Kes sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.

11. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, SpPK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
12. Pembimbing metodologi, Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
13. Dosen-dosen penguji: Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD dan dr. Darwati Muhadi, Sp.PK (K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
14. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
15. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
16. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya NS1 plus, dr. Siti Rahma, dr. Andy Inna Agustina, dr. Rika Adriati Datu Adam, dr. Nurjannah, dr. Erdayanti, dr. Patachna Junita Abbas, dr. Kerry Bayu Santoso, dr. Eva Nada Maulida, dr. I Gusti Ayu Dian Pratiwi, dr. Adeline Nurul Hasanah, dr. Mustamsil, dan dr. Widya Pratiwi yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

17. Teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
18. Nurilawati, SKM, Bella dan Sabila atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta, Mama Nelly Papa dan Papa Alm. Silas Endro Gunadi atas doa tulus, kasih sayang, nasehat, kesabaran, dan dukungan semangat dan material selama ini. Terima kasih kepada kakak-kakak dan adik-adik saya tercinta yang telah memberikan dukungan doa, semangat dan material, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Ungkapan rasa cinta dan syukur atas doa dan pengertian dari anak-anak saya tersayang Abraham Kenzie, Jonathan Kevin, Artahsasta Kellan dan Jerome Kenzo yang telah menjadi penyemangat saya untuk menyelesaikan pendidikan saya. Terima kasih atas dukungan, perhatian dan pengertian dalam susah dan senang terutama selama penulis menjalani pendidikan.

Terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Penulis juga menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan

datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, 25 Juli 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Stefany Boroh', written in a cursive style.

Stefany Boroh

ABSTRAK

Stefany Boroh, STATUS KOAGULASI PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL DENGAN PEMERIKSAAN TROMBOELASTROGRAFI (dibimbing oleh Mansyur Arif, Liong Boy Kurniawan)

Pendahuluan: Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan prevalensinya terus meningkat setiap tahunnya. Masalah utama penyakit diabetes melitus adalah terjadinya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Untuk itu status koagulasi pada pasien diabetes melitus sangat penting diketahui secara dini untuk mencegah komplikasi makrovaskular. Status koagulasi dapat diketahui dengan pemeriksaan tromboelastrografi yang dapat memberikan hasil koagulasi secara menyeluruh.

Metode: Penelitian dengan desain *cross sectional* ini dilakukan pada 40 subjek diabetes melitus tipe 2 yang terdiri dari 20 subjek terkontrol dan 20 subjek tidak terkontrol. Pemeriksaan koagulasi dilakukan dengan pemeriksaan tromboelastrografi menggunakan sampel sitrat kaolin. Hasil pemeriksaan dianalisa secara statistik.

Hasil: Hasil penelitian diperoleh subjek perempuan 28 (70%) dan laki-laki 12 (30%), umur terbanyak antara 56-65 tahun 20 (50%), lama menderita diabetes melitus rata-rata 5-10 tahun 21 (52.5%). Status koagulasi diabetes melitus tipe 2 terkontrol berdasarkan pemeriksaan tromboelastrografi yaitu normokoagulasi 12 (60%) dan gangguan koagulasi berupa hiperkoagulasi 8 (40%). Status koagulasi diabetes melitus tipe 2 tidak terkontrol normokoagulasi 10 (50%) dan gangguan koagulasi 10 (50%) yaitu hipokoagulasi 2 (10%) dan hiperkoagulasi 8 (40%).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna secara statistik untuk nilai rata-rata pemeriksaan R antara diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan tidak terkontrol. Namun tidak ada perbedaan bermakna untuk status koagulasi antara kedua kelompok.

Kata kunci: Koagulasi, Tromboelastrografi, Diabetes melitus tipe 2

ABSTRACT

Stefany Boroh, COAGULATION STATUS IN CONTROLLED AND UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETES MELLITUS SUBJECT WITH THROMBOELASTROGRAPHY EXAMINATION (supervised by Mansyur Arif, Liong Boy Kurniawan)

Introduction: Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia and its prevalence continues to increase every year. The main problem of type 2 diabetes mellitus is the occurrence of microvascular and macrovascular complications. Coagulation status in patients with type 2 diabetes mellitus very important to know early to prevent macrovascular complications. Coagulation status can be identified by thromboelastography which can provide comprehensive coagulation results.

Material and method: The cross-sectional design of the study conducted on 40 type 2 diabetes mellitus subjects consisting of 20 controlled type 2 diabetes mellitus and 20 uncontrolled subjects. Coagulation examination was carried out by thromboelastography examination using kaolin citrate samples. The examination results were analyzed by statistics.

Results: The results of the study obtained were female 28 (70%) and male 12 (30%), the most age was between 56-65 years 20 (50%), the average duration of suffering from diabetes was 5-10 years 21 (52.5%). The coagulation status of type 2 diabetes mellitus controlled based on thromboelastographic examination are normocoagulation 12 (60%) and coagulation disorders such as hypercoagulation 8 (40%). Coagulation status type 2 diabetes mellitus uncontrolled are normocoagulation 10 (50%) and coagulation disorders such as hypercoagulation 8 (40%) and hypocoagulation 2 (10%).

Conclusion: There is a statistically significant difference in the R examination mean value between type 2 diabetes mellitus controlled and uncontrolled. However, there was no significant difference in coagulation status between the two groups.

Keywords: Coagulation, Thromboelastography, Type 2 diabetes mellitus

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan umum	4
1.3.2. Tujuan khusus.....	4
1.4. Hipotesis Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II 6 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Diabetes Melitus	6
2.1.1. Definisi Diabetes Melitus.....	6
2.1.2. Epidemiologi diabetes melitus.....	6
2.1.3. Klasifikasi dan etiologi diabetes melitus	7
2.1.4. Gejala diabetes melitus tipe 2	7
2.1.5. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2	7
2.1.6. Diagnosis diabetes mellitus.....	12
2.1.7. Tatalaksana diabetes melitus tipe 2.....	13
2.1.8. Kontrol diabetes mellitus.....	14

2.2.Hemostasis.....	16
2.2.1 Definisi Hemostasis.....	16
2.2.2 Tahap Hemostasis.....	17
2.2.3 Koagulasi pada Diabetes Melitus tipe 2.....	18
2.3.Tromboelastrografi.....	24
2.3.1. Pemeriksaan Tromboelastografi pada pasien Diabetes Melitus	28
BAB III KERANGKA PENELITIAN	28
3.1 Kerangka teori.....	29
3.2 Kerangka konsep	30
BAB IV METODE PENELITIAN.....	30
4.1 Desain Penelitian.....	30
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
4.2.1 Tempat Penelitian	30
4.2.2 Waktu Penelitian	30
4.3 Populasi Penelitian	30
4.4 Sampel Penelitian.....	30
4.5 Perkiraan Besar Sampel.....	30
4.6 Kriteria Sampel Penelitian.....	31
4.6.1 Kriteria inklusi.....	31
4.6.2 Kriteria eksklusi.....	31
4.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	32
4.8 Cara Kerja.....	32
4.9 Skema Alur Penelitian	36
4.10 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	37
4.11 Metode Analisis	37
BAB V. Hasil dan Pembahasan	41
5.1 Hasil.....	41
5.2 Pembahasan.....	44
5.3 Keterbatasan Penelitian.....	49
5.4 Ringkasan Hasil Penelitian	49

BAB VI Penutup.....	51
6.1 Simpulan.....	51
6.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	53
LAMPIRAN	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Kriteria diagnostik pre-diabetes dan Diabetes.....	13
Tabel 2 Sasaran Pengendalian Diabetes Melitus	15
Tabel 3 Parameter TEG dan Interpretasinya	27
Tabel 4 Karakteristik Subjek Penelitian.....	40
Tabel 5 Nilai Statistik Subjek Penelitian berdasarkan Parameter Pemeriksaan Tromboelastrografi	41
Tabel 6 Perbandingan Parameter Tromboelastrografi menurut Status Diabetes Melitus.....	42
Tabel 7 Perbandingan status koagulasi Diabetes Melitus tipe 2 berdasarkan analisa TEG.....	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. The Egregious Eleven.....	9
Gambar 2. Kaskade Koagulasi	16
Gambar 3. Parameter TEG.....	25
Gambar 4. Perangkat TEG	25
Gambar 5. Kerangka Teori	29
Gambar 6. Kerangka Konsep	30
Gambar 7. Alur penelitian	37

DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

Singkatan	Arti dan kepanjangan
ADA	American Diabetes Assosiation
AGEs	Advanced Glycation End Products
CI	Coagulation Index
DPP-IV	Dipeptidyl peptidase IV inhibitors
EPL	Estimated Percent Lysis
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Free Fatty Acid
FPG	Fasting Plasma Glucose
GA	Glycated Albumin
GLP-1	Glucagon like peptide-1
GPIb	Glikoprotein I b
HbA1c	Hemoglobin glikosilasi
IDF	International Diabetes Federation
IMT	Indeks Massa Tubuh
LY30	Lysis Index
MA	Maximum Amplitudo
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1
PERKENI	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PKC	Protein Kinase C
POC	Point of Care
PT	Prothrombin Time
QC	Quality Control
SGLT	Sodium-glucose cotransporter
TEG	Trombelastografi
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
tPA	Tissue plasminogen activator
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
vWF	von Willebrand Factor
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia (Eugenia *et al.*, 2022). Secara global, prevalensi diabetes diperkirakan 8,3% pada tahun 2019 di antara individu berusia 20–79 tahun, diperkirakan akan meningkat menjadi 10,2% pada tahun 2030 (Shita dan Iyasu, 2022). Indonesia menjadi salah satu negara yang masuk dalam 10 besar penderita diabetes melitus terbanyak dengan jumlah penderita mencapai 10,3 juta. Menurut laporan Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2018, prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia ≥ 15 tahun meningkat menjadi 2%. (Eugenia *et al.*, 2022) *World Health Organization* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah pasien diabetes melitus tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi *International Diabetes Federation* (IDF) juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019 - 2030 terdapat kenaikan jumlah pasien diabetes melitus dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030. (PERKENI, 2021)

Diabetes melitus tipe 2 menjadi tipe diabetes melitus yang paling banyak ditemui, hampir 90% dan 10% sisanya adalah diabetes melitus tipe 1 atau diabetes gestasional. (Omar *et al.*, 2018) Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan kegagalan sel beta-pankreas dan resistensi insulin perifer. (Bin Rakhis *et al.*, 2022)

Masalah utama penyakit diabetes melitus adalah terjadinya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Hiperglikemia jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ dan dapat menyebabkan berkembangnya komplikasi yang mengancam jiwa seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, nefropati, dan retinopati. Diabetes meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer sebesar 2 hingga 4 kali lipat. Mempertahankan konsentrasi glukosa darah sangat penting untuk menghindari komplikasi. (Bin Rakhis *et al.*, 2022)

Komplikasi aterotrombotik merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes. Diabetes dianggap sebagai status protrombotik. Beberapa faktor dapat menyebabkan kondisi protrombotik, antara lain peningkatan koagulasi, gangguan fibrinolisis, disfungsi endotel, dan hiperreaktivitas trombosit. (Kim, Bae dan Kim, 2013) Status koagulasi pada pasien diabetes melitus sangat penting diketahui secara dini untuk mencegah komplikasi makrovaskular. Salah satu pemeriksaan untuk mengetahui status koagulasi yaitu dengan pemeriksaan tromboelastografi (TEG).

Tromboelastografi (TEG) adalah pemeriksaan *Point Of Care* (POC) yang mengevaluasi seluruh proses hemostasis dari awal pembentukan bekuan darah hingga terjadinya fibrinolisis dalam bentuk grafik. Tromboelastografi menilai dari viskoelastisitas pembekuan darah dan menggabungkan efek dari berbagai parameter seperti faktor plasma, platelet dan seluruh stadium koagulasi dan fibrinolisis yang tidak dapat ditunjukkan oleh pemeriksaan hemostasis konvensional. Tes koagulasi POC dapat diklasifikasikan ke dalam empat kelompok besar, yaitu: 1) pemeriksaan fungsional koagulasi yang menilai kemampuan intrinsik darah membentuk bekuan, 2) pemantauan konsentrasi heparin, 3) pemeriksaan koagulasi viskoelastik, dan 4) pemantauan fungsi trombosit. (Sulaimana *et al.*, 2014)

Keuntungan menggunakan TEG yaitu dapat menilai secara keseluruhan keadaan koagulabilitas darah, pemeriksaannya cepat, dapat mendiagnostik keadaan perdarahan akibat koagulopati sehingga mampu memberikan keputusan yang tepat untuk pemberian transfusi darah, terbukti bermanfaat dalam mendeteksi keadaan hiperkoagulabilitas, pembentukan bekuan darah dapat ditampilkan secara visual dan *real-time* serta analisis koagulasi dapat dikerjakan pada suhu tubuh pasien. (Nogami, 2016).

Parameter yang dapat diukur dari TEG untuk menilai status koagulasi antara lain waktu-R menunjukkan periode waktu mulai dari awal pemeriksaan sampai awal terbentuknya fibrin, waktu-K menunjukkan

periode waktu dari awal terbentuknya fibrin sampai amplitudo grafik TEG mencapai 20 mm, Sudut- α yaitu sudut antara garis tengah grafik dengan garis tangensial pada samping grafik. Sudut ini menunjukkan kecepatan terbentuknya fibrin (*cross-linking*), Amplitudo maksimum/*Maximum Amplitude* (MA), menunjukkan kekuatan bekuan yang berhubungan dengan jumlah dan fungsi trombosit serta interaksinya dengan fibrin, Indeks lisis/*lysis index*/LY30 menunjukkan persentase penurunan amplitudo 30 menit atau 60 post MA dan memberikan gambaran tentang derajat fibrinolisis, EPL/*Estimated Percent Lysis* adalah estimasi tingkat perubahan amplitudo setelah tercapai MA, CI /*Coagulation Index* adalah Kombinasi linear R, K, alpha dan MA. (Galvez and Cortes, 2012; Haemoscope Corporation, 2008; Schmidt et al., 2019; Selby, 2020)

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Putu Moda Arsana dkk tahun 2022 di Rumah Sakit Saiful Anwar tentang “Deteksi Kelainan Hemostasis pada Diabetes Mellitus Tipe 2 Menggunakan Thromboelastography” tidak menemukan hubungan bermakna antara kadar glikemik dan jenis terapi diabetes melitus dengan profil hemostasis menggunakan metode TEG pada penderita diabetes melitus tipe 2. Penelitian oleh Lesha Pretorius *et al* tahun 2018 membandingkan koagulasi pada subjek sehat dengan subjek diabetes melitus tipe 2. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa pada subjek diabetes melitus tipe 2 terjadi hiperkoagulasi dari analisa dengan TEG. Di Makassar penelitian tentang Status koagulasi pada Subjek diabetes melitus tipe 2 menggunakan pemeriksaan TEG belum pernah dilakukan sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana status koagulasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol melalui pemeriksaan tromboelastografi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Menganalisis status koagulasi pada subjek diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol melalui pemeriksaan tromboelastrografi.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Menganalisis status koagulasi pada subjek diabetes melitus tipe 2 terkontrol melalui pemeriksaan tromboelastrografi.
2. Menganalisis status koagulasi pada subjek diabetes melitus tipe 2 tidak terkontrol melalui pemeriksaan tromboelastrografi.
3. Membandingkan status koagulasi pada subjek diabetes melitus tipe 2 antara terkontrol dan tidak terkontrol melalui pemeriksaan tromboelastrografi.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini yaitu ada perbedaan status koagulasi antara subjek diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan tidak terkontrol dan pada subjek diabetes melitus tipe 2 tidak terkontrol lebih hiperkoagulabilitas dibandingkan subjek diabetes melitus tipe 2 terkontrol.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

1. Memberikan informasi ilmiah tentang status koagulasi pada subjek diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.
2. Menjadi data dasar dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam memahami perbedaan status koagulasi pada subjek diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menerapkan pemeriksaan tromboelastrografi sebagai upaya untuk mengetahui status koagulasi pada pasien diabetes melitus tipe 2.

2. Menjadikan status koagulasi dengan pemeriksaan tromboelastografi sebagai penanda prognosis pengobatan pasien diabetes melitus tipe 2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. (PERKENI, 2021; Nurahmi, 2017) Penyebab hiperglikemia tersebut menjadi dasar klasifikasi diabetes mellitus. (Kemenkes RI, 2020)

2.1.2. Epidemiologi diabetes melitus

Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan sekitar 463 juta orang yang hidup dengan diabetes melitus di dunia pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama. (Kemenkes RI, 2020) Diabetes melitus tipe 2 terjadi sekitar 90% dari semua kasus diabetes di seluruh dunia. Sering terjadi pada orang dewasa, namun sekarang ini semakin meningkat pada remaja (WHO, 2011; Kemenkes RI, 2014). Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menjelaskan prevalensi diabetes melitus nasional adalah sebesar 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terdiagnosis diabetes melitus. Pasien diabetes melitus juga sering mengalami komplikasi akut dan kronik yang serius, dan dapat menyebabkan kematian (PERKENI, 2021).

Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk 10 besar negara dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak. Prevalensi diabetes melitus di Indonesia bertambah naik dari tahun ke tahunnya. Penderita diabetes melitus bukan hanya berusia 50 tahun ke atas, namun banyak pula yang masih berusia produktif. (Kemenkes RI, 2020).

2.1.3. Klasifikasi dan etiologi diabetes melitus

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi beberapa tipe berdasarkan patofisiologi yang mendasarinya. Diabetes melitus dapat diklasifikasikan dengan cara yang berbeda tetapi salah satu bentuk klasifikasi yaitu (PERKENI, 2021):

1. Diabetes tipe I (*insulin dependent*) disebabkan destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut. (Autoimun atau idiopatik)
2. Diabetes tipe II (*non-insulin dependent*) penyebab bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
3. Diabetes melitus gestasional adalah diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
4. Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain:
 - a. Sindroma diabetes monogenik (Diabetes neonatal, *Maturity Onset Diabetes of Young* (MODY)).
 - b. Penyakit eksokrin pankreas (Fibrosis kistik, pankreatitis).
 - c. Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

2.1.4. Gejala diabetes melitus tipe 2

Gejala klinis diabetes melitus dapat berlangsung asimtomatik atau dengan gejala khas yaitu sering berkemih (poliuria), rasa haus (polidipsi), rasa lapar (polifagi), disertai berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Gejala lain yang dapat timbul adalah lemah badan, kesemutan, rasa gatal di seluruh badan (pruritus), mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita (Nurahmi, 2017).

2.1.5. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi dari dua faktor utama yaitu sekresi insulin yang rusak oleh sel β pankreas dan ketidakmampuan jaringan untuk merespons insulin dengan tepat.

Disfungsi sel β pankreas menyebabkan sekresi insulin berkurang sehingga membatasi kemampuan tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Di sisi lain, resistensi insulin meningkatkan produksi glukosa di hati dan menurunkan penyerapan glukosa di otot, hati, dan jaringan adiposa. (Galicia-Garcia *et al.*, 2020)

Berdasarkan Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia tahun 2021 (PERKENI, 2021) mengatakan bahwa resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari diabetes melitus tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada diabetes melitus tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari *ominous octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (*egregious eleven*) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2.

Tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien diabetes melitus tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan, disebut sebagai *the egregious eleven* (Gambar 1).

Garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu (PERKENI, 2021):

1. Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis diabetes melitus tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, agonis *glucagon-like peptide* (GLP-1) dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu yang normal.

3. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksisitas.

4. Otot

Pasien diabetes melitus tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

5. Hepar

Pasien diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*) meningkat.

6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu dengan obesitas baik yang diabetes melitus maupun non-diabetes melitus, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

7. Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan

diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang menjadi diabetes melitus. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

8. Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding bila diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada pasien diabetes melitus tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah penghambat DPP-4. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga meningkatkan glukosa darah setelah makan.

9. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co-transporter -2* (SGLT-2) pada bagian *convulated* tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran *sodium glucose co-transporter -1* (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada pasien diabetes melitus terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin.

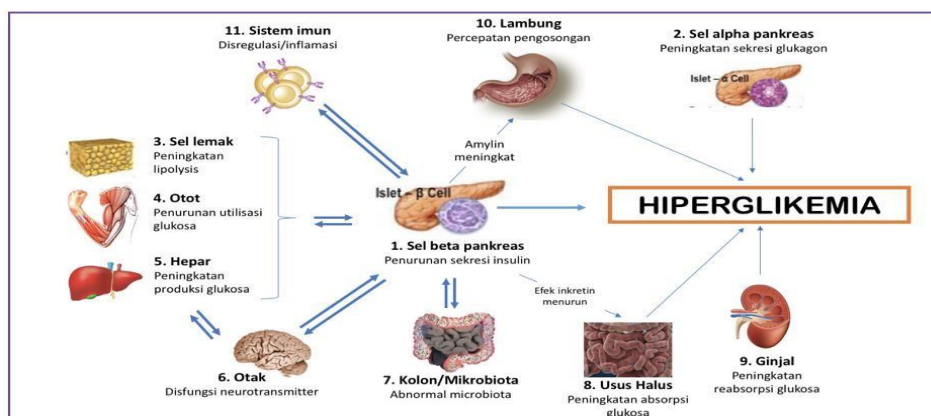
10. Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa *postprandial*.

11. Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respon fase akut (disebut sebagai inflamasi derajat rendah, merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/innate) yang berhubungan erat dengan patogenesis diabetes melitus tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin.

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot. Beberapa dekade terakhir, terbukti bahwa adanya hubungan antara obesitas dan resistensi insulin terhadap inflamasi. Hal tersebut menggambarkan peran penting inflamasi terhadap patogenesis diabetes melitus tipe 2, yang dianggap sebagai kelainan imun (*immune disorder*). Kelainan metabolik lain yang berkaitan dengan inflamasi juga banyak terjadi pada DM tipe 2 (PERKENI,2021)



Gambar 1. *The Egregious Eleven*
(Sumber: PERKENI, 2021)

2.1.6. Diagnosis diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 dapat didiagnosis dengan kriteria hemoglobin A1C atau konsentrasi glukosa plasma (glukosa plasma puasa atau 2 jam) yang dijelaskan sebagai berikut (Goyal dan Jialal, 2021):

1. Glukosa darah plasma puasa (*fasting plasma glucose/ FPG*)

Sampel darah diambil setelah puasa 8 jam semalaman. Sesuai *American Diabetes Association* (ADA), kadar glukosa darah plasma puasa (FPG) ≥ 126 mg / dL (7,0 mm / L) konsisten dengan diagnosis DM.

2. Tes toleransi glukosa oral (*oral glucose tolerance test/OGTT*)

Kadar glukosa plasma diukur sebelum dan 2 jam setelah konsumsi 75 gr glukosa. Diabetes melitus didiagnosis jika kadar glukosa darah plasma 2jam didapatkan ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/ L).

3. *Glycated hemoglobin* (Hb)A1c

Tes ini memberikan rata-rata glukosa darah selama 2 hingga 3 bulan terakhir. Pasien dengan HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) didiagnosis menderita DM. HbA1c adalah tes yang mudah, cepat, terstandarisasi dan menunjukkan variasi yang lebih sedikit karena variabel pra-analitis. Hasil ini tidak banyak dipengaruhi oleh penyakit akut atau stres.

Kriteria diagnostik untuk pre-diabetes dan diabetes didasarkan pada pengukuran glukosa darah dengan ada atau tidak adanya gejala yang dipaparkan pada tabel 2.1.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Pre-diabetes dan Diabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 Jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6.5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5.7-6.4	100-125	140-199
Normal	< 5.7	70-99	70-139

2.1.7. Tatalaksana diabetes melitus tipe 2

Penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat berupa terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat anti hiperglikemia secara oral dan/atau suntikan. Obat anti hiperglikemia oral dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau kombinasi. Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan (Soelistijo *et al.*, 2015):

1. Pemicu sekresi insulin

- a. Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Obat yang masuk dalam golongan yaitu *gliclazide*, *glipizide*, *glimepiride*, *tolbutamide* dan *glibenclamide*.

- b. Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin).

2. Peningkat sensitivitas terhadap insulin

- a. Metformin

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus diabetes melitus tipe 2. Metformin bekerja terutama dengan menghambat glukoneogenesis hati dan menurunkan glukosa basal. Monoterapi dengan Metformin dapat menyebabkan penurunan HbA1c rata-rata 1,5 % (Temneanu, Trandafir dan Purcarea, 2016).

- b. Tiazolidindion

Tiazolidindion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati.

Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer.

3. Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan
 - a. Penghambat alfa glukosidase

Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan.

4. Obat golongan penghambat DPP-IV

Penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah

5. Penghambat SGLT-2

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2.

2.1.8. Kontrol diabetes mellitus

Kriteria pengendalian didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1c, dan profil lipid. Definisi diabetes melitus yang terkendali baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan (tabel 2.2).

Tabel 2. Sasaran Pengendalian Diabetes Melitus

Parameter	Sasaran
IMT (Kg/m ²)	18.5-22.9
Tekanan darah sistolik (mmHg)	< 140
Tekanan darah diastolic (mmHg)	<90
HbA1c (%)	< 7
Glukosa darah preprandial kapiler (mg/dL)	80-130
Glukosa darah 2 jam PP Kapiler (mg/dL)	<180
Kolesterol LDL (mg/dL)	< 100 < 70 apabila risiko KV sangat tinggi
Trigliserida (mg/dL)	< 150
Kolesterol HDL (mg/dL)	Lakik-laki: >40; Perempuan: > 50
Apo-B (mg/dL)	< 90

2.2.Hemostasis

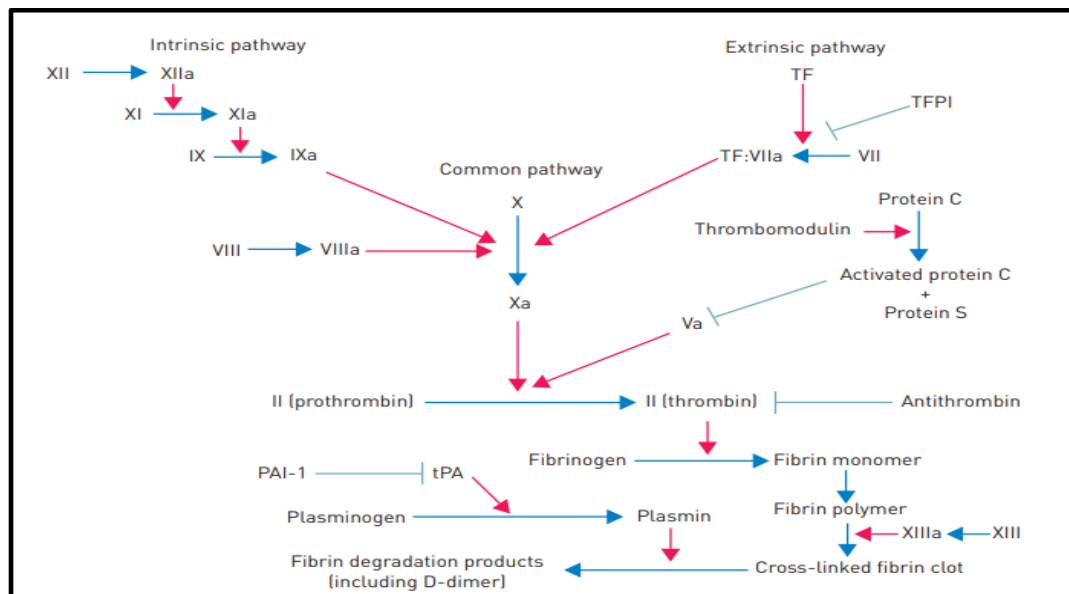
2.2.1. Definisi Hemostasis

Hemostasis merupakan respon tubuh terhadap kerusakan vaskular untuk menghentikan perdarahan dari sisi perlukaan. Ketika kerusakan vaskularnya teratasi, tubuh merespon dengan upaya untuk menghancurkan bekuan untuk mencegah pembentukan bekuan yang berlebihan. Sistem hemostasis merepresentasikan keseimbangan antara trombosis dan fibrinolisis. Komponen utama dalam hemostasis adalah trombosit, faktor koagulasi, inhibitor koagulasi, fibrinolisis, dan pembuluh darah. (Hoffbrand and Moss, 2016)

2.2.2 Tahapan Hemostasis

Hemostasis terdiri dari tiga tahap, yaitu hemostasis primer, sekunder, dan tersier. Hemostasis primer dimulai dari vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan sumbat trombosit di lokasi perlukaan. Hemostasis sekunder ditandai dengan aktivasi kaskade koagulasi yang

didominasi oleh faktor protein, dan deposit serta stabilisasi fibrin (Gambar 2).



Gambar 2. Kaskade Koagulasi (Crooks and Hart, 2015)

Hemostasis tersier ditandai dengan fibrinolisis dan sistem antikoagulan yang akan mengontrol respon trombotik dan melarutkan bekuan ketika bekuan sudah tidak diperlukan lagi. Aktivasi prothrombin menjadi thrombin melalui kaskade koagulasi membantu mengaktifkan trombosit dan membentuk matriks fibrin yang menguatkan sumbat trombosit. Kaskade koagulasi diawali dengan adanya perlukaan vaskular dan pelepasan protein yang disebut *tissue factor* (TF) ke matriks ekstraselular, yang nantinya akan mengaktifkan pembentukan *cross-linked fibrin* yang merupakan langkah penting dalam kaskade koagulasi karena memberikan dasar yang kuat dan lebih permanen pada bekuan matur. Beberapa komponen yang terlibat dalam antikoagulasi yaitu *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), protein C, protein S, antithrombin, sedangkan plasmin berperan utama dalam fibrinolisis. Plasmin diaktivasi oleh *tissue plasminogen activator* (tPA) yang disintesis dan dilepaskan oleh sel endotel. (Campbell, 2020; Hoffbrand and Moss, 2016) Kelebihan fungsi hemostasis akan menyebabkan trombotik, sedangkan kekurangan faal hemostasis akan menyebabkan perdarahan.

2.2.3 Faktor Koagulasi

Faktor koagulasi atau faktor pembekuan darah adalah protein yang terdapat dalam plasma (darah) yang berfungsi dalam proses koagulasi. Protein ini dalam keadaan tidak aktif (proenzim atau zymogen) jika terjadi aktivasi, protein aktif ini (enzim) akan mengaktifkan rangkaian aktivasi berikutnya secara beruntun, seperti sebuah tangga (kaskade) atau seperti air terjun (*water fall*). (Crooks and Hart, 2015)

Proses fibrinolitik bertujuan untuk membentuk plasmin yang berguna untuk menghancurkan bekuan fibrin yang berlebihan atau menghancurkan fibrin setelah proses perbaikan dinding pembuluh darah selesai sehingga pembuluh darah tersebut kembali paten. Fibrinolisis merupakan proses ketika fibrin didegradasi oleh plasmin. Sirkulasi proenzim, plasminogen, diaktifkan oleh plasmin. Plasmin mengubah fibrin atau fibrinogen menjadi fibrin degradation product (FDP) dan juga mendegradasi faktor V dan VII. Plasmin yang bebas di nonaktifkan oleh plasma α_2 antiplasmin dan α_2 makroglobulin. (Hoffbrand and Moss, 2016)

2.2.4. Inhibitor Koagulasi

Terdapat juga suatu inhibitor koagulasi alami pada tubuh untuk menyeimbangkan reaksi tersebut diatas. *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) menghambat produksi faktor Xa dan juga menghambat kompleks TF/ Faktor VIIa. Inhibitor utama dari thrombin adalah antitorombin dan thrombin-antithrombin complex (TAT). Yang dibentuk ketika antitrombin terikat *ireversibel* dan menginaktivasi thrombin. Antitrombin juga menginaktivasi faktor IXa, Xa, XIa dan XIIa. Ikatan thrombin dengan trombomodulin mengaktifasi protein C, yang kombinasi dengan kofaktornya protein S menginaktivasi faktor VIII dan Va. (Amélie I. S. Sobczak and Alan J. Stewart, 2019)

2.2.5 Gangguan Hemostasis pada Diabetes

Penderita diabetes mellitus, terutama diabetes melitus tipe 2, terdapat keadaan yang disebut kondisi protrombotik, yang mengakibatkan lebih mudah timbul trombosis dibandingkan keadaan fisiologis normal. Kondisi protrombotik menunjukkan adanya abnormalitas baik pada aktifasi

trombosis maupun fibrinolisis. Salah satu penyebab dari kedua abnormalitas tersebut adalah resistensi insulin, hiperglikemia dan inflamasi. Selain itu pada diabetes melitus tipe 2 ditemukan adanya bukti perubahan dari berbagai faktor yang berperan pada faal hemostasis. Kadar fibrinogen yang meningkat akan menyebabkan agregasi trombosit dan perubahan reologik serta bekuan yang kaya akan fibrin. Banyak penelitian pada diabetes melitus tipe 2 melaporkan peningkatan kadar fibrinogen. Pada pasien diabetes melitus tipe 2 didapatkan penekanan fibrinolisis yang disebabkan peningkatan kadar PAI-1. (Westeinn E et al, 2017)

Penurunan aktifitas fibrinolitik trombosit mengakibatkan penurunan deposit fibrin dan perubahan pada komponen-komponen dari pembuluh darah. Kadar PAI-1 meningkat pada pasien-pasien resistensi insulin dengan obesitas. Kadar plasma PAI-1 berhubungan dengan indeks massa tubuh, lemak visceral, tekanan darah dan kadar plasma insulin, trigliserida, small dense LDL, dan kolesterol HDL. (Campbell, 2020; Hoffbrand and Moss, 2016)

Eksresi Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 yang berlebihan. Adanya perubahan ini telah dibuktikan terjadi baik pada penderita DM tipe 2, resistensi insulin, maupun hiperinsulinemia. Hal ini diduga sebagai efek langsung dari insulin dan proinsulin. Insulin akan merangsang sintesis PAI-1. Selanjutnya peningkatan PAI-1 dalam darah akan menyebabkan penghambatan aktivitas fibrinolisis. Menurunnya kadar PAI-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2 setelah pemberian terapi dengan obat golongan tiazolidindion memperkuat bukti peranan resistensi insulin sebagai penyebabnya. (Campbell, 2020; Hoffbrand and Moss, 2016)

Peningkatan agregasi trombosit telah terbukti bahwa pada penderita diabetes melitus tipe 2 diperlukan dosis asam asetat salisilat yang lebih tinggi untuk mencegah agregasi trombosit dibandingkan pada non diabetes. Masih belum dapat dipastikan penyebabnya dari faktor glukosa sendiri atau gangguan metabolik penyerta. (Sobczak AIS and Stefanowicz F, 2019)

Penilaian koagulasi konvensional meliputi penilaian jalur intrinsik dan ekstrinsik dari sistem koagulasi dan perubahan dari fibrinogen menjadi fibrin. Waktu protrombin (Protrombin Time/PT) digunakan untuk menilai jalur ekstrinsik pembekuan, yang terdiri dari faktor jaringan dan faktor VII, dan faktor koagulasi.

Penderita diabetes melitus, terutama diabetes melitus tipe 2, terdapat keadaan yang disebut kondisi protrombotik, lebih mudah timbul trombosis dibandingkan keadaan fisiologis normal. Kondisi protrombotik menunjukkan adanya abnormalitas baik pada aktivasi trombosis maupun fibrinolisis. Salah satu penyebab dari kedua abnormalitas tersebut adalah resistensi insulin, hiperglikemia dan inflamasi. Selain itu pada diabetes melitus tipe 2 ditemukan adanya bukti perubahan dari berbagai faktor yang berperan pada faal hemostasis. (Sobczak AIS and Stefanowicz F, 2019)

1. Perubahan Konsentrasi Protein Plasma

Diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan perubahan koagulabilitas darah, termasuk perubahan struktur bekuan dan kinetika pembentukan bekuan dan lisis. Faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan ini antara lain perubahan konsentrasi dan aktivitas protein koagulasi, yang mengakibatkan pembentukan trombin dan perubahan susunan molekul gumpalan fibrin. Protein dengan konsentrasi tinggi yaitu faktor von Willebrand (vWF), (pre)kallikrein, faktor V, faktor VII, faktor VIII, faktor X, faktor XI, protrombin, dan fibrinogen. Perubahan tersebut bersamaan dengan perubahan protein pro-koagulasi, beberapa protein antikoagulan memiliki konsentrasi plasma yang berkurang pada diabetes melitus tipe 2, termasuk protein C dan protein S, tetapi trombomodulin memiliki konsentrasi tinggi dan tingkat penghambat jalur faktor jaringan meningkat. (Amélie I. S. Sobczak and Alan J. Stewart, 2019)

Konsentrasi protein koagulasi bukan satu-satunya faktor yang berdampak pada koagulasi. Perubahan fungsi fibrin(ogen) juga lebih kompleks dari sekedar perubahan konsentrasi. Kontrol glikemik yang baik berpengaruh pada aktivitas antikoagulan, dengan kontrol glikemik yang

lebih baik pada diabetes melitus tipe 2 mengarah pada pengurangan pembentukan trombin dan peningkatan aktivitas antikoagulan antitrombin, protein C dan protein S. Perubahan konsentrasi dan aktivitas protein koagulasi memiliki konsekuensi penting pada pembentukan bekuan fibrin, parameter lisis bekuan, dan ultrastruktur bekuan fibrin. Lama menderita diabetes melitus tipe 2 (lebih dari lima tahun) terkait dengan peningkatan pembentukan trombin, penurunan fibrinolisis, dan fenotip pro-trombotik bahkan dengan kontrol glikemik yang baik. Fibrinogen dan PAI-1 lebih tinggi pada wanita daripada pria dan α 2-antiplasmin meningkat pada wanita yang membuat mereka lebih tahan terhadap fibrinolisis. Perubahan gabungan ini menghasilkan peningkatan mekanisme prokoagulasi dan penurunan antikoagulan dan fibrinolisis, yang menyebabkan peningkatan resiko trombosis. (Amélie I. S. Sobczak and Alan J. Stewart, 2019)

2. Perubahan Ion Logam Homeostasis

Ion logam memiliki fungsi penting dalam plasma darah, yang meliputi fungsi struktural dan katalitik. Konsentrasi plasma beberapa ion logam pada diabetes melitus tipe 2 berubah. Ca^{2+} adalah pengatur koagulasi yang penting. Ca^{2+} dilepaskan oleh trombosit teraktivasi dan diperlukan untuk pembekuan berlangsung. Beberapa penelitian telah menemukan peningkatan kadar kalsium plasma pada individu dengan diabetes melitus tipe 2 dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tidak ada perbedaan yang diamati antara laki-laki dan perempuan dan durasi diabetes tidak mempengaruhi kadar kalsium. Efek dari peningkatan kadar kalsium pada koagulasi pada diabetes melitus tipe 2 belum sepenuhnya diketahui. Selain Ca^{2+} , Zn^{2+} juga sangat penting dalam mengatur koagulasi. Seperti Ca^{2+} , Zn^{2+} juga dilepaskan oleh trombosit yang teraktivasi, serta sel epitel yang rusak dan plak aterosklerotik. Zinc terlibat dalam semua langkah koagulasi: mekanisme pro-/koagulasi, anti-koagulasi, pro-fibrinolisis dan anti-fibrinolisis, serta aktivasi dan agregasi platelet. Defisiensi zink menyebabkan perdarahan dan gangguan agregasi platelet. Pada diabetes melitus tipe 2 konsentrasi zink berkurang

dibandingkan subjek sehat. Spesiasi seng yang berubah ini dapat mendisregulasi koagulasi, menghasilkan peningkatan agregasi platelet, peningkatan densitas bekuan fibrin, dan fibrinolisis yang tertunda, sehingga berpotensi berpartisipasi dalam peningkatan risiko trombotik. (Sobczak AIS and Stefanowicz F, 2019)

Magnesium mempengaruhi waktu pembekuan dengan mempercepat pembekuan pada konsentrasi rendah dan memperlambat atau sepenuhnya mencegah pembekuan fibrin pada konsentrasi tinggi karena bersaing dengan Ca^{2+} untuk mengikat faktor koagulasi. Magnesium mempersingkat waktu lisis bekuan fibrin, mungkin melalui penghambatan PAI-1 dengan adanya trombin dan vitronektin. Defisiensi magnesium pada manusia telah terbukti menyebabkan hiperkoagulabilitas. Individu dengan diabetes melitus tipe 2 juga berisiko kekurangan magnesium. Kontrol glikemik yang buruk dikaitkan dengan defisiensi magnesium, karena mengurangi reabsorpsi magnesium di tubulus. (Sobczak AIS and Stefanowicz F, 2019)

3. Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel dapat didefinisikan sebagai berkurangnya produksi dan/atau ketersediaan oksida nitrat, molekul yang terlibat dalam homeostasis vaskular, vasodilatasi dan penghambatan trombosit, dan sebagai ketidakseimbangan antara vasodilator dan vasokonstriktor dalam pembuluh darah. Diabetes dikaitkan dengan serangkaian perubahan fungsi endotel yang disebabkan oleh beberapa faktor termasuk kelebihan FFA plasma pada diabetes melitus tipe 2 dan perubahan metabolisme glukosa, gangguan pensinyalan insulin, peradangan kronis dan stres oksidatif. Kelebihan FFA plasma menyebabkan disregulasi Ca^{2+} dan pensinyalan insulin, mengakibatkan penurunan produksi oksida nitrat, sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas endotel. Kelebihan FFA juga berdampak pada sistem renin-angiotensin, mengakibatkan disregulasi tekanan darah arteri. (Ghosh A et al, 2017)

Aktivasi jalur inflamasi NF- κ B juga menyebabkan peningkatan produksi superoksida di endotelium yang dengan sendirinya

meningkatkan konsentrasi berbagai enzim termasuk sistem enzim oksidatif seperti NADPH oksidase, *xanthine oxidase*, *cyclooxygenases*, *lipoxygenases*, *myeloperoxidases*, *cytochrome P450 monooxygenase*, *uncoupled nitric oxide synthase*, dan peroksidase. Secara kolektif, enzim ini menonaktifkan oksida nitrat. Selain itu, kombinasi stres oksidatif dan hiperglikemia terlihat pada diabetes menyebabkan glikasi protein plasma dan lipid dan menghasilkan *Advanced Glycation Ends product* (AGEs). *Advanced Glycation Ends product* ini kemudian menumpuk di dinding pembuluh darah dan mengganggu fungsi sel, terutama dengan berikatan dengan reseptor AGE (RAGEs). Pensinyalan oleh RAGEs menurunkan regulasi nitrat oksida sintase dalam sel endotel dan meningkatkan regulasi molekul adhesi sel vaskular, molekul adhesi antar sel, E-selektin (tiga molekul adhesi seluler), protein kemoatraktan monosit-1 (pengatur migrasi dan infiltrasi monosit dan makrofag), endotelin-1 (suatu vasokonstriktor) dan faktor jaringan. (Westeinn E et al, 2017)

Resistensi insulin itu sendiri juga mengurangi produksi oksida nitrat dan merangsang sekresi endotelin-1. Disregulasi jalur tersebut berkontribusi pada sifat pro-inflamasi dan pro-trombotik dari endotelium pada diabetes. Selain itu, diabetes dikaitkan dengan penurunan sintesis endotel prostasiklin, suatu vasodilator dan penghambat aktivasi trombosit. Selanjutnya, matrix metaloproteinases adalah *zinc-binding proteinases* yang mendegradasi komponen matriks ekstraseluler dan yang produksinya diregulasi terutama oleh hiperglikemia, mediator pro-inflamasi dan spesies oksigen reaktif. (Amélie I. S. Sobczak and Alan J. Stewart, 2019)

4. Hiperreaktivasi Trombosit

Banyak perubahan penting yang berdampak pada sistem koagulasi pada diabetes melibatkan trombosit. Dalam fisiologi normal, trombosit diaktifkan sebagai respons terhadap rangsangan eksogen termasuk trombin (yang berikatan dengan reseptor berpasangan protein G, PAR1, PAR3 dan PAR4), kolagen (yang berikatan dengan reseptor GPVI- α II β I) dan tromboksan A₂. Jalur P2Y₁₂ dapat memperkuat rangsangan ini

dengan memicu sekresi tromboksan A₂ dan ADP dari simpanan internal. Aktivasi dilakukan melalui Ca²⁺ intraseluler dan menghasilkan perubahan tingkat ekspresi glikoprotein permukaan (termasuk integrin) yang kemudian dapat bertindak sebagai reseptor untuk agonis trombosit dan untuk protein adhesi yang terlibat dalam agregasi trombosit. Setelah aktivasi platelet, P-selektin mentranslokasi dari membran α -granula ke membran plasma, dan kompleks GPIIb-IIIa pada membran plasma mengalami perubahan konformasi yang membuka tempat pengikatan fibrinogen. Trombosit kemudian mengeluarkan isi dari granul (termasuk Ca²⁺, Zn²⁺, faktor koagulasi dan faktor pertumbuhan), melekat pada permukaan subendotel (GPIb-IX-V berikatan dengan vWF, GPIIb-IIIa berikatan dengan vWf atau fibrinogen, dan fibrin dan faktor koagulasi lainnya berinteraksi dengan permukaan trombosit), dan beragregasi membentuk trombus. Regulasi fungsi trombosit terjadi melalui aksi prostasiklin anti-agregat dan oksida nitrat, yang keduanya disekresikan oleh sel endotel utuh. Insulin menghambat respons trombosit terhadap rangsangan melalui jalur P2Y₁₂ dan membuat peka trombosit terhadap efek anti-agregat dari oksida nitrat dan prostasiklin. (Zaccardi, 2017)

Hiperglikemia yang terjadi pada diabetes melitus tipe 2 menyebabkan berkurangnya produksi oksida nitrat dan prostasiklin dari produksi endotelium dan oksida nitrat oleh trombosit yang menyebabkan ketidakseimbangan dalam mekanisme anti-agregasi, berkurangnya sensitivitas insulin dari trombosit menyebabkan berkurangnya penghambatan jalur P2Y₁₂, yang dengan sendirinya menghasilkan penurunan ambang respons trombosit terhadap rangsangan dan dengan demikian meningkatkan reaktivitas trombosit, glikasi protein pada permukaan trombosit, menyebabkan perubahan aktivitas, dan pensinyalan oleh, protein reseptor dan mengurangi fluiditas membran trombosit, sehingga meningkatkan kepekaan trombosit terhadap trombin dan adhesi trombosit, peningkatan aktivasi PKC yang meningkatkan aktivasi trombosit, peningkatan stres oksidatif yang mengaktifkan jalur PKC, tetapi juga mengarah pada peningkatan pensinyalan Ca²⁺ intraseluler dan juga

peningkatan aktivasi dan agregasi platelet, penurunan produksi antioksidan seperti glutathione, yang dikaitkan dengan peningkatan pembentukan tromboksan A₂, menyebabkan peningkatan aktivasi trombosit, peningkatan kadar Ca²⁺ basal dalam trombosit dan Ca²⁺ yang mengganggu homeostasis yang mengatur aktivasi trombosit, morfologi trombosit, dan inisiasi koagulasi, peningkatan ekspresi permukaan glikoprotein seperti GPIb dan GPIIb/IIIa dan peningkatan aktivasi GPIIb/IIIa, menyebabkan peningkatan pengikatan vWF dan fibrin(ogen), keduanya mengakibatkan peningkatan agregasi platelet. (Zara M, 2019)

Individu dengan diabetes, trombosit lebih aktif, menyebabkan peningkatan adhesi, aktivasi dan agregasi serta peningkatan produksi mikropartikel turunan trombosit. Secara kolektif, perubahan ini menghasilkan peningkatan pemicu pembentukan trombus dan peningkatan pelepasan molekul pro-koagulasi oleh trombosit seperti Ca²⁺, Zn²⁺, fibrinogen, vasokonstriktor dan spesies reaktif oksidatif yang meningkatkan koagulasi. (Amélie I. S. Sobczak and Alan J. Stewart, 2019)

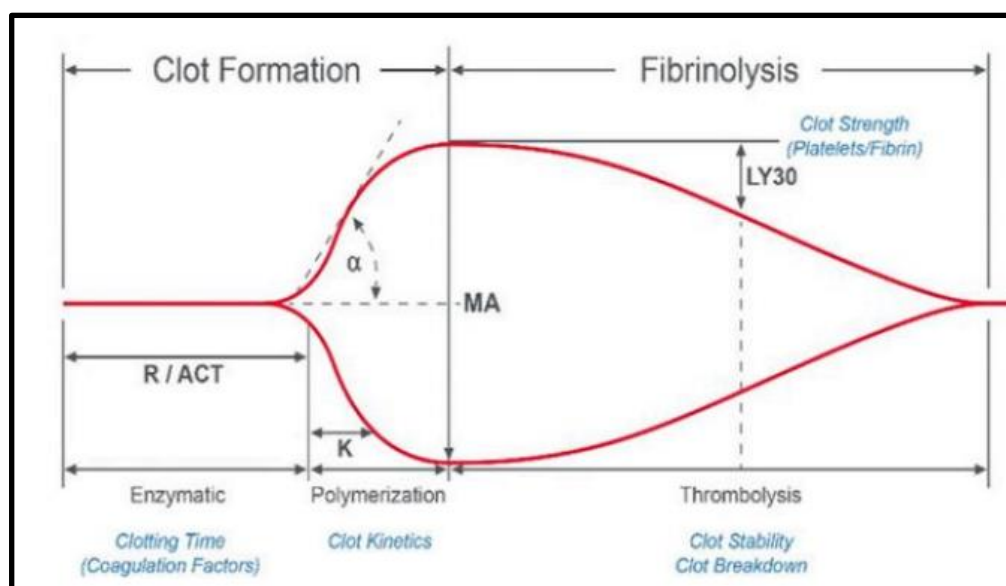
2.3. Tromboelastografi

Tromboelastografi (TEG) merupakan tes non invasif untuk menilai status hemostasis seseorang secara kuantitatif dan kualitatif. Tromboelastografi merupakan salah satu pemeriksaan viskoelastik yang memberikan gambaran lengkap pembentukan bekuan, kekuatan, dan lisis bekuan, dan menggabungkan efek dari beberapa parameter yaitu trombosit, fibrinogen, dan faktor koagulasi. Tromboelastografi pertama kali dideskripsikan oleh dr. Hellmut Hartert di Jerman pada tahun 1948. Aplikasi klinis dari TEG pertama kali dilaporkan ketika perang Vietnam sebagai panduan pemberian transfusi komponen darah pada tentara yang terluka. (Maxim E. Shaydakov, 2023)

Alat TEG memiliki pin yang dihubungkan dari *torsion wire* ke *cup* berisikan sampel. *Cup* akan terus berputar dan panas. Kekuatan bekuan ini akan mempengaruhi besarnya gerakan pin. Seiring dengan terbentuknya lisis atau retraksi bekuan, pergerakannya menjadi berkurang. Perubahan kekuatan bekuan viskoelastik ini kemudin

ditransmisikan secara langsung ke *torsion wire* dan dideteksi oleh *electromechanical transducer*. (Haemoscope Corporation, 2008; Selby, 2020; Maxim E. Shaydakov, 2023)

Gambar 3 dan tabel 2.3 menunjukkan deskripsi berbagai parameter TEG dan interpretasinya. Tromboelastografi dapat dimodifikasi sesuai dengan tujuan dan informasi yang ingin didapat. (Galvez and Cortes, 2012; Haemoscope Corporation, 2008; Selby, 2020; Thakur and Ahmed, 2012; Tyler et al., 2021; Maxim E. Shaydakov, 2023)



Gambar 3. Parameter TEG

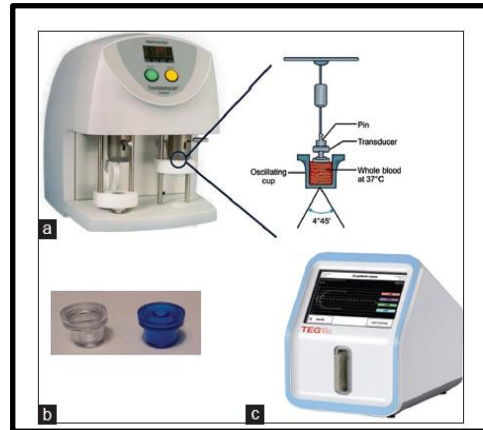
Sumber: (Selby, 2020)

Gambar 4 (a) dan (b) menunjukkan TEG *analyzer* bersama dengan dua jenis *cup* bening (polos) dan biru (heparinase). Heparinase digunakan jika sampel mengandung heparin. Berbagai pengujian yang saat ini tersedia dengan TEG meliputi: pemantauan hemostasis di transplantasi hati dan operasi lainnya, operasi kardiovaskular, trauma/transfusi masif, bedah saraf, kebidanan, ortopedi, urologi, unit perawatan intensif, menilai efek obat (heparin/warfarin) pada koagulasi, pemantauan rFVIIa/melewati agen pada pasien hemofilia, kontrol kualitas komponen darah di bank darah, memantau kemanjuran antiplatelet dengan pemetaan trombosit,

kardiologi intervensi/radiologi/neurologi, operasi kardiovaskular dan setiap intervensi pada pasien dengan terapi antiplatelet. (Verma *et al.*, 2016)

Tabel 3. Parameter TEG dan Interpretasinya (Haemoscope Corporation, 2008; Selby, 2020; Tyler *et al.*, 2021)

Parameter	Interpretasi	Korelasi Fisiologis terhadap fase hemostasis	Kondisi Patologis
Waktu reaksi (R) (menit)	Waktu antara awal mula koagulasi dimulai dan terbentuknya fibrin inisial (mencapai amplitude 2 mm)	Aktivasi koagulasi, pembentukan thrombin, dan pengaruh antikoagulan	Waktu R ↑: antikoagulan, defisiensi faktor koagulan Waktu R ↓: kondisi hiperkoagulasi
Waktu kinetik (K) (menit)	Waktu yang diperlukan bekuan dari amplitude 2 mm menjadi 20 mm	Aktivasi dan polimerase fibrin	Waktu K ↓: peningkatan kadar fibrinogen, (kurang signifikan) fungsi trombosit Waktu K ↑: antikoagulan
Angle alpha (α) (derajat)	Sudut yang didapatkan dari menggambar garis tangensial antara waktu R dan kemiringan kurva	Aktivasi dan polimerase fibrin	α ↑: peningkatan kadar fibrinogen, (kurang signifikan) fungsi trombosit α ↓: antikoagulan
Amplitudo maksimal (MA) (mm)	Amplitudo maksimal atau kekuatan bekuan	Kontribusi jumlah dan fungsi trombosit (lebih signifikan, 80%) dan fibrinogen (20%) terhadap kekuatan bekuan	MA ↑: kondisi hiperkoagulasi MA ↓: trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, hipofibrinogen
G / shear modulus/ shear elastic modulus strength (SEMS) (dyn/cm ²)	Kekuatan bekuan actual $G=(5000MA/(100-MA))/1000$	Kontribusi jumlah dan fungsi trombosit, serta fibrinogen	G ↑: kondisi hiperkoagulasi G ↓: trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, hipofibrinogen
Lisis 30 (LY 30) (%)	Persentase reduksi bekuan setelah 30 menit tercapainya amplitudo maksimal	Fibrinolisis	LY 30 ↑: hiperfibrinolisis primer dan sekunder
Estimated Percent Lysis (EPL)	Estimasi tingkat perubahan amplitude setelah tercapai MA	Fibrinolisis	EPL ↑: hiperfibrinolisis
Coagulation Index (CI)	Kombinasi linear R, K, alpha, dan MA	Faktor koagulasi, trombosit dan fibrinogen	CI ↑: Hiperkoagulasi CI ↓: Hipokoagulasi



Gambar 4. (a) perangkat TRG dan prinsip dasarnya; (b) tromboelastografi cup polos dan heparinase; (c) tromboelastografi model baru 6s

Sumber: (Verma *et al.*, 2016)

2.3.1. Pemeriksaan Tromboelastografi pada pasien Diabetes Melitus

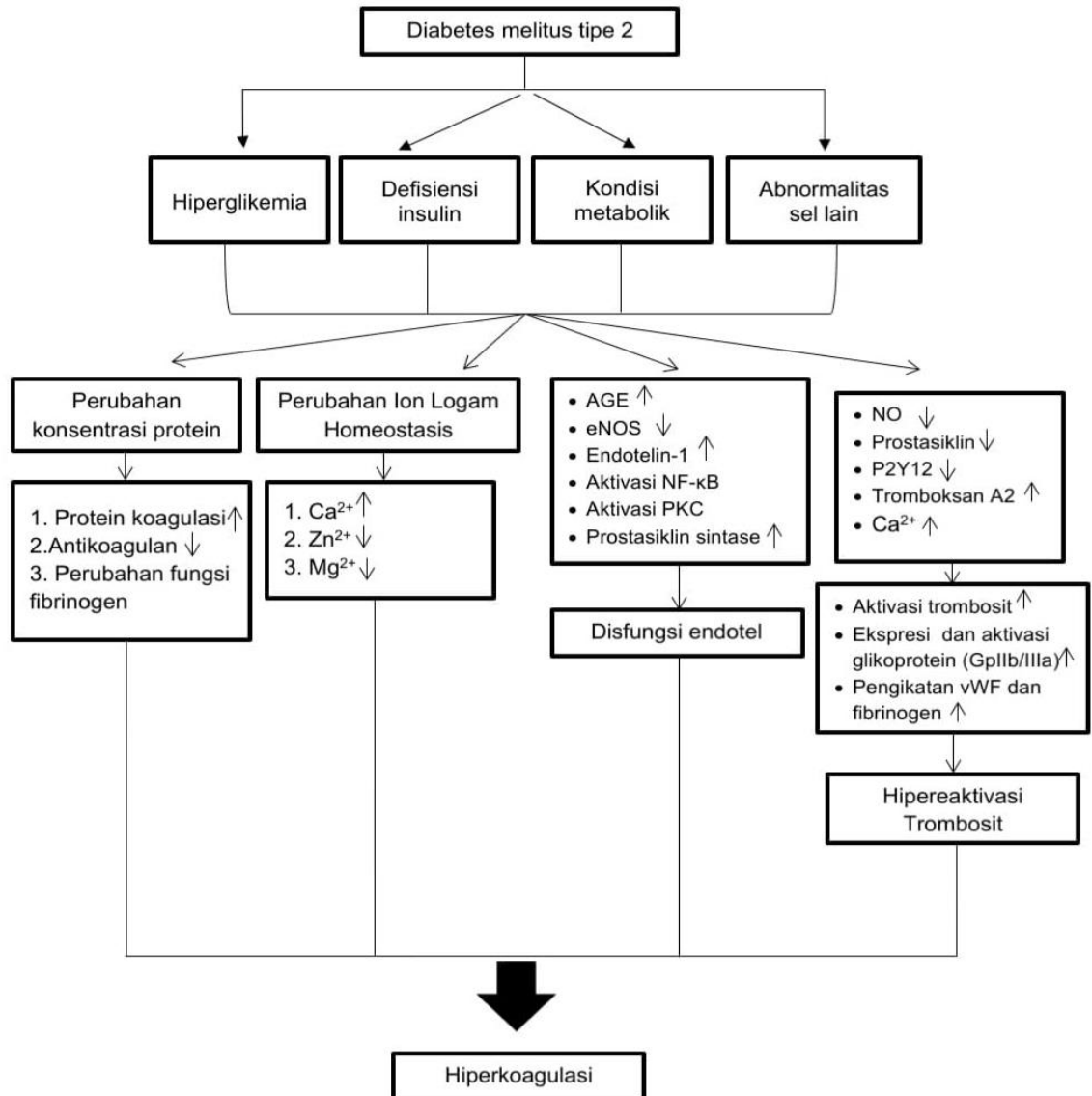
Penelitian menggunakan pemeriksaan tromboelastografi pada pasien Diabetes Melitus masih sangat jarang dilakukan. Ihsan Brama dan Sazli (2015) melakukan penelitian untuk membedakan faal hemostasis pada pasien penyakit jantung koroner dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2 dengan menggunakan tromboelastografi (TEG), hasil penelitiannya didapatkan perbedaan faal hemostasis berupa peningkatan koagulabilitas dan fungsi trombosit pada pasien PJK dengan diabetes melitus tipe 2 dibandingkan pasien PJK tanpa diabetes melitus tipe 2 dengan menggunakan TEG.

Putu Moda Arsana dkk (2022) melakukan penelitian “Deteksi Kelainan Hemostasis pada Diabetes Melitus Tipe 2 Menggunakan Thromboelastography”, hasil penelitian tidak menemukan hubungan bermakna antara kadar glikemik dan jenis terapi diabetes melitus dengan profil hemostasis menggunakan metode TEG pada penderita diabetes melitus tipe 2. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Lesha Pretorius *et al* didapatkan hasil bahwa pada diabetes melitus tipe 2 terjadi hiperkoagulasi menggunakan pemeriksaan tromboelastografi. Dan jika dibandingkan dengan kontrol sehat didapatkan hasil yang berbeda secara signifikan.

BAB III

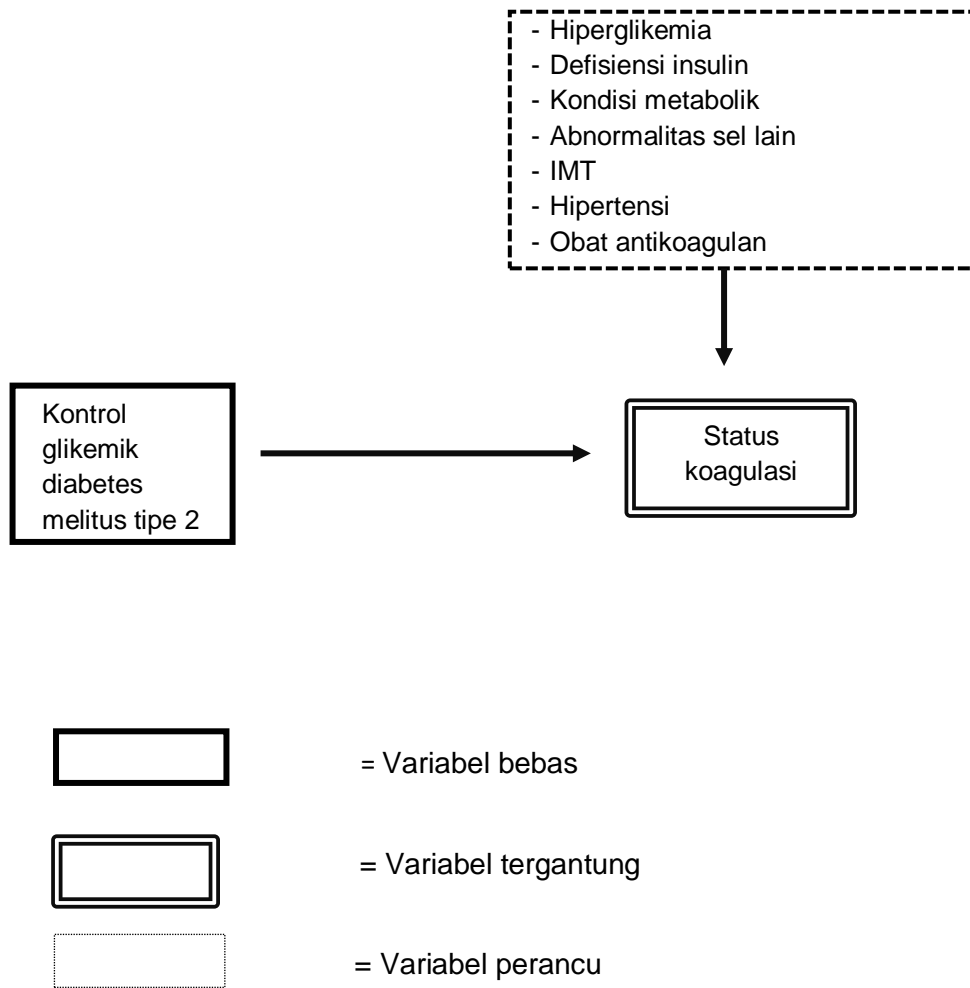
KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep