

**PERBEDAAN POLA GANGGUAN HEMOSTASIS
ANTARA PENYAKIT GINJAL KRONIK PREHEMODIALISIS
DENGAN DIABETES MELLITUS DAN NON DIABETES MELLITUS**

**THE DIFFERENCE OF HEMOSTASIS DISORDER PATTERN BETWEEN
CHRONIC KIDNEY DISEASE PREHEMODIALISIS
WITH DIABETES MELLITUS AND NON DIABETES MELLITUS**



Tesis

untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai
derajat Sarjana S-2 dan PPDS I Patologi Klinik

Oleh : Prima Astiawanti

PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I PATOLOGI KLINIK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008

TESIS

**PERBEDAAN POLA GANGGUAN HEMOSTASIS ANTARA
PENYAKIT GINJAL KRONIK PREHEMODIALISIS DENGAN
DIABETES MELLITUS DAN NON DIABETES MELLITUS**

disusun oleh

Prima Astiawanti

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 30 April 2008
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Dr. Imam Budiwiyono, SpPK (K)
NIP. 131 125 893

Dr. Mika L Tobing, SpPD-KHOM
NIP. 140 113 564

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran UNDIP

Ketua program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP

Dr. Purwanto AP, SpPK (K)
NIP. 131 252 963

Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K)
NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, April 2008

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Prima Astiawanti
NIM Magister Biomedik : G3R002111
NIM PPDS I Patologi Klinik : G4A002108
Tempat / Tanggal Lahir : Tegal, 15 Agustus 1969
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri 7 Slawi 1983
2. SMP Negeri 1 Slawi 1985
3. SMA Negeri 1 Batang 1988
4. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
5. PPDS I Patologi Klinik Universitas Diponegoro Semarang
6. Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua : Ayah : drs.H. Gunawan (Alm)
Ibu : dr.Hj. Pradijati Gunawan
2. Nama Suami : dr. Imam Mohamad Syarif (Alm)
3. Nama Anak : 1. Aldo Mohamad Zihni
2. Faustina Della Shabhati

KATA PENGANTAR

Kami panjatkan puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan anugerahnyaNYA, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul ‘ Perbedaan pola gangguan hemostasis antara penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan Diabetes Melitus dan non Diabetes Melitus ‘. Tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana S2 dan PPDS I Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Diabetes melitus dan hipertensi merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronik saat ini. Komplikasi penyakit ginjal kronik salah satunya gangguan perdarahan dimana memanjang pada BT, aPTT, dan PT, jumlah trombosit normal, fungsi agregasi trombosit terganggu. Penanganan penyakit ginjal kronik yang banyak dilakukan adalah hemodialisis. Selama ini pemberian heparin dilakukan pada prehemodialisis, tanpa pemeriksaan aPTT, PT, BT dan fungsi agregasi trombosit dahulu, padahal heparin memiliki efek antikoagulan mencegah terjadinya trombosis yang kerjanya menghambat proses pembekuan darah. Jika aPTT dan PT memanjang pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis, maka pemberian heparin dapat disesuaikan dosisnya.

Penulis menyadari tugas ini tidak terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Ucapan terimakasih sedalam – dalamnya kepada dr. Imam Budiwiyono, SpPK (K) selaku pembimbing utama, dr. Mika L Tobing, SpPD – KHOM selaku pembimbing ke dua, serta Prof.dr. Lisyani B Suromo, SpPK (K) selaku Ketua Bagian Patologi Klinik yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, dukungan, do’a serta semangat kepada penulis demi terselesaikannya penelitian ini. Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS. Med, Sp. And, Rektor Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan

kesempatan dan fasilitas kepada kami dalam menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.

2. dr. Soeyoto, PAK, Sp.KK (K), Dekan Fakultas Kedokteran universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada kami dalam menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
3. Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA (K), Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada kami dalam menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
4. Prof. drs. Y. Warella, M. PA, PhD, Direktur Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada kami dalam menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
5. dr. Budi Riyanto, Msc, Sp.PD, KPTI, Direktur RS dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada kami dalam menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
6. dr. MI. Tjahjati, Sp.PK, Kepala Instalasi Laboratorium RS Kariadi Semarang yang telah memberika kesempatan dan fasilitas kepada kami dalam menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
7. dr. Purwanto AP, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah membimbing serta memberi dukungan semangat untuk kami dalam menyelesaikan pendidikan.
8. Prof.dr. lisyani B Suromo, Sp.PK (K), Ketua Bagian Patolgi Klinik yang telah memberi bimbingan dan dukungan semangat untuk kami dan bersedia menjadi anggota pembimbing penelitian kami.
9. Seluruh tim penguji : Prof.dr.Lisyani B Suromo, SpPK (K), dr. Arwedi Arwanto, SpPD, dr.Pudjadi,SU, drg. Henry Setiawan, M.Sc, Prof. Dr.dr. Tjahjono, SpPA (K) FIAC yang telah berkenan memberikan kritik, saran dan masukan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.

10. Seluruh staf pengajar Bagian Patologi Klinik, dr. MI. Tjahjati, SpPK, Prof.dr. Lisyani B Suromo, SpPK (K), dr. Purwanto AP, SpPK (K), dr. Imam Budiwiyo, SpPK (K), dr. Hj. Banundari RH, SpPK (K), dr. Indranila KS, SpPK (K), dr. Herniah A, SpPK, dr. Nyoman Suci W, MKes, SpPK, dr. Ria Triwardhani, SpPK.
11. Seluruh analist laboratorium Patologi Klinik RS dr. Kariadi Semarang.
12. Alumni Patologi Klinik, dr. Wahyu S, Msi.Med, SpPK, dr. Junaidi W, Msi. Med, SpPK, dr. Indrayani PS, Msi.Med, SpPK, dr. Edi P, Msi. Med, SpPK, dr. Lily V, Msi. Med, SpPK.
13. Seluruh residen Patologi Klinik, dr. Danis P, dr. Juwairiyah, dr. Yekti H, dr. Ima Arum Lestarini, dr. Rachmania Q, dr. Agus M, dr. Tji Megawati, dr. Birhasani, dr. Widiastuti, dr. Andreas, dr. Beni, dr. Rini, dr. Inda, dr. Dian, dr. Ema, dr. Meita, dr.Laily.
14. Bapak (Alm) dan ibu yang selalu berdo'a, memberi dukungan lahir dan bathin, semangat, serta kesediaanya merawat anak – anak saya. Adik – adikku , Dwi Desiawan, SE dan keluarga, Tri Bimawan, SH dan keluarga.
15. Suami (Alm) yang semasa hidupnya selalu berdo'a, memberi dukungan lahir dan bathin, serta semangat kepada saya. Anak – anakku Aldo dan Della yang setiap hari selalu berdo'a, memberi semangat dan kekuatan lahir dan bathin kepada saya, sehingga saya bisa menyelesaikan pendidikan ini.
16. Keluarga besar dari orang tua dan dari suami (Alm) yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharap kritik, saran dan masukan. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu dan teknologi.

Semarang, April 2008

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB 1	
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat penelitian	4
BAB 2	
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Penyakit Ginjal Kronik	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Klasifikasi	6
2.1.3. Etiologi	6
2.1.4. Patofisiologi	7
2.1.5. Diagnosis	8
2.1.6. Tanda dan gejala	8
2.2. Hemodialisis	9
2.3. Heparin	10
2.3.1. Cara kerja heparin	11
2.3.2. Cara pemberian heparin prehemodialis	11
2.3.3. Komplikasi pemberian heparin	12
2.4. Gangguan hemostasis	13
2.4.1. Definisi	13
2.4.2. Waktu perdarahan	13
2.4.3. aPTT	14
2.4.4. PT	17
2.4.5. TAT	18
2.5. Diabetes Melitus	21
2.5.1. Definisi	21
2.5.2. Faktor – faktor protrombotik pada DM	22

	2.5.3. Disfungsi endotel pada DM	22
	2.5.4. Gangguan hemostasis pada DM	23
	2.6. Kerangka Teori	24
	2.7. Kerangka Konsep	25
	2.8. Hipotesis	25
BAB 3	METODE PENELITIAN	26
	3.1. Desain penelitian	26
	3.2. Ruang lingkup	26
	3.3. Populasi dan sampel	26
	3.4. Alur kerja	29
	3.5. Variabel penelitian dan definisi operasional variabel	30
	3.6. Alat, bahan dan cara kerja	31
	3.7. Analisis data	34
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN	35
	4.1. Hasil	35
	4.2. Pembahasan	44
BAB 5	SIMPULAN DAN SARAN	48
	5.1. Simpulan	48
	5.2. Saran	48
	DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: Adenosin Diphosphate
aPTT	: activated Partial Thromboplastin Time
AT	: Antitrombin
BT	: Bleeding Time
DM	: Diabetes Melitus
H	: High
HD	: Hemodialisis
HIT	: Heparin – Induced Thrombocytopenia
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
L	: Low
NO	: Nitric Oxyde
PACKS – 4	: Platelet Aggregation Chromogenic Kinetic System – 4
PAI – 1	: Plasminogen Activator Inhibitor - 1
Pernefri	: Perhimpunan Nerfologi Indonesia
PF 4	: Platelet Factor 4
PGG2	: Prostaglandin G2
PGH2	: Prostaglandin H2
PPP	: Platelet Poor Plasma
PRP	: Platelet Rich Plasma
PT	: Prothrombin Time
TAT	: Test Agregasi Trombosit
TF	: Tissue Factor
t – PA	: tissue – Plasminogen Activator
vWF	: von Willebrand Factor

DAFTAR TABEL

- Tabel** 1. Uji beda pemeriksaan TAT (nilai agregasi % maksimal) pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan non DM.
- Tabel** 2. Tabel 2 x 2 hasil interpretasi TAT dengan induktor ADP 2, 5, 10 μ M
- Tabel** 3. Tabel 2 x 2 hasil pemeriksaan aPTT pada penyakit ginjal kronis prehemodialisis dengan DM dan Non DM.
- Tabel** 4. Tabel 2 x 2 hasil pemeriksaan PT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan Non DM.
- Tabel** 5. Tabel 2 x 2 hasil pemeriksaan BT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan non DM.

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Ethical Clearance
- Lampiran 2. Informed Consent
- Lampiran 3. SPSS
- Lampiran 4. Lembaran TAT

ABSTRAK

PERBEDAAN POLA GANGGUAN HEMOSTASIS ANTARA PENYAKIT GINJAL KRONIK PREHEMODIALISIS DENGAN DIABETES MELITUS DAN NON DIABETES MELITUS

Latar belakang : Diabetes melitus merupakan salah satu penyebab utama penyakit ginjal kronik dewasa ini. Salah satu komplikasi penyakit ginjal kronik ialah gangguan perdarahan. Penanganan penyakit ginjal kronik yang dilakukan saat ini adalah hemodialisis. Biasanya diberikan heparin prehemodialisis, tanpa dilakukan pemeriksaan aPTT, PT, BT dan fungsi agregasi trombosit dahulu, padahal heparin memiliki efek antikoagulan untuk mencegah trombosis. Jika aPTT dan PT memanjang dan hipoagregasi terjadi prehemodialisis, maka selayaknya pemberian heparin disesuaikan dosisnya.

Tujuan : Membuktikan perbedaan hasil pemeriksaan BT, aPTT, PT, TAT (maksimal % dan pola kurva) pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.

Bahan dan metoda : Sebanyak 40 sampel penyakit ginjal kronik (20 dengan DM dan 20 dengan non DM) diambil secara konsekutif (non random). Kriteria inklusi usia 30 -50 tahun, pasien penyakit ginjal kronik prehemodialisis, kliren kreatinin < 15 mg / dl, belum memakai obat antikoagulan, plasma jernih, profil lipid abnormal, tensi maksimal *sistole* 130 mm Hg dan *diastole* 100 mm Hg. Pola kurva TAT dan agregasi % maksimal metode *Born* dengan ADP 2,5,10 μ M. TAT nilai agregasi % maksimal) diperiksa, kemudian dianalisis dengan uji Mann – Whitney. BT, PT, aPTT, pola kurva TAT dibuat tabel 2 x 2 , dianalisis dengan Chi – Square.

Hasil : Hasil kelompok DM dan non DM adalah (BT > 180dtk=15% dan <180dtk= 2.5%; BT<180dtk = 85% dan < 180dtk= 97.5%),(PT >15dtk = 45% dan 10%; < 15dtk = 55% dan 90% p=0,013),(aPTT>40dtk=15% dan 45% ; < 40dtk = 85% dan 55% p= 0,038), nilai agregasi % maksimal dengan induktor ADP 2 μ M (30,0 \pm 26,6 dan 29,6 \pm 31,0 p = 0,401), ADP 5 μ M(53,1 \pm 26,0 dan 51,1 \pm 27,8 p = 0,814), ADP 10 μ M (62,9 \pm 22,6 dan 62,6 \pm 25,9 p= 0,946),hasil interpretasi pola kurva TAT pada DM(hipoagregasi 15%, hiperagregasi 85% dan non DM(hipoagregasi 15% dan hiperagregasi 5%) dengan p < 0,000.

Simpulan : Rerata BT dan TAT (nilai maksimal %) pada kelompok DM dan non DM adalah tidak berbeda bermakna. Interpretasi pola kurva TAT, rerata aPTT dan PT antara kelompok DM dan non DM adalah berbeda bermakna.

Kata kunci : Penyakit ginjal kronik, gangguan hemostasis, diabetes melitus.

ABSTRACT

THE DIFFERENCE OF HEMOSTASIS DISORDER PATTERN BETWEEN CHRONIC KIDNEY DISEASE PREHEMODIALISIS WITH DIABETES MELITUS AND NON DIABETES MELITUS

Background : Diabetes Mellitus is the one common heritable from chronic kidney disease. One of complication chronic kidney disease is the bleeding disorder. Hemodialysis is the treatment in chronic kidney disease until now. Usually, heparin had bring before hemodialysis without BT, aPTT, PT and platelet aggregation function test before, actually heparin has anticoagulant effect that can be preventif thrombosis accident. If we've got aPTT and PT increase, prehemodialisis hipoaggregation , we must bring heparin with right dosage.

Objective : To prove the difference result from BT, aPTT, PT, platelet agreggation function test (% maximal and curve pattern) in chronic kidney disease prehemodialisis with Diabetes Mellitus and non Diabetes Melitus group.

Material and method : Fourty chronic kidney disease were obtained consecutive non random samples (20 with DM and 20 with non random)from inpatient of department interna. The inclusions criteria were 30 – 50 years old, chronic kidney disease prehemodialisis patient, clearance creatinin < 15 mg/dl, not use anticoagulant yet, the plasma is not cloudy, maximal systole is 130 mmHg and diastole is 100 mmHg. TAT curve pattern and % maximal aggregation Born method with ADP 2, 5, 10 μ M, platelet aggregation function on DM and non DM group were evaluated and analyzed by Mann-Whitney. BT, PT, aPTT, curva pattern TAT analyzed by Chi – Square and maked 2 x 2 table

Result : The average of DM and non DM group (BT > 180dtk=15% dan \leq 180dtk= 2.5%; BT<180dtk = 85% dan \leq 180dtk= 97.5%), (PT \geq 15dtk = 45% dan 10%; < 15dtk = 55% dan 90% p=0,013),(aPTT>40dtk=15% dan 45% ; < 40dtk = 85% dan 55% p= 0,038) , aggregation maximal % by inductor ADP 2 μ M (30,0 \pm 26,6 and 29,6 \pm 31,0 p =0,401), ADP 5 μ M(53,1 \pm 26,0 and 51,1 \pm 27,8 p = 0,814), ADP 10 μ M (62,9 \pm 22,6 and 62,6 \pm 25,9 p = 0,946), interpretation TAT curve pattern in DM group are hipoaggregation 15%, hyperaggregation 85%, non DM group are hipoaggregation 75%, hyperaggregation 5%, p <0,000.

Conclusion : The average of BT and TAT (maximal %), there are not significant difference between DM and non DM group . The average of aPTT and PT, interpretation TAT curve pattern between DM and non DM group are significantly different.

Key word : *Chronic kidney disease, hemostasis disorder, diabetes mellitus*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik adalah suatu keadaan yang ditandai dengan adanya kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan berupa kelainan struktural atau fungsional dengan penurunan laju filtrasi glomerulus dengan etiologi yang bermacam – macam, disertai kelainan komposisi darah atau urin dan kelainan dalam tes pencitraan. Secara laboratorik dinyatakan penyakit ginjal kronik apabila hasil pemeriksaan klirens kreatinin < 15 mg/dl.^{1,2}

Prevalensi penyakit ginjal kronik di luar negeri diperkirakan 20 - 30 penderita / juta / tahun, sedangkan angka kejadian di Indonesia belum dapat diketahui pasti. Selama dua dekade, penyebab penyakit ginjal kronik sebagian besar disebabkan oleh glomerulonefritis kronis tetapi pada saat ini diabetes melitus dan hipertensi merupakan penyebab utama diikuti oleh glomerulonefritis dan penyakit kistik ginjal.

3 - 5

Pada penderita gagal ginjal kronik dengan diabetes melitus (DM) terjadi perubahan antara lain: peningkatan viskositas darah, peningkatan kadar fibrinogen, penurunan aktivitas fibrinolitik, hiperaktivitas trombosit dan peningkatan koagulabilitas plasma. Pada makrovaskuler juga terjadi keadaan protrombik diantaranya : hiperaktivitas trombosit, penurunan produksi prostasiklin, disfungsi

endotel yang memacu terbentuknya ateroma lebih awal dibandingkan non diabetes melitus.

Salah satu komplikasi penyakit ginjal kronik adalah terjadinya gangguan perdarahan yang disebabkan karena kadar ureum yang lebih dari normal, asam guanidinosuksinat, kadar NO. Kadar ureum dapat meningkat karena kerusakan otot, intake makanan. Gangguan perdarahan pada penyakit ginjal kronik didapatkan waktu perdarahan yang memanjang, jumlah trombosit yang masih normal, faktor koagulasi yaitu aPTT(*activated Partial Thromboplastin Time*) dan PT (*Prothrombin Time*) memanjang serta fungsi agregasi trombosit terganggu.⁶⁻⁸ Hal ini disebabkan oleh karena kadar ureum yang tinggi dan adanya asam guanidinosuksinat yang merangsang endotel untuk melepaskan NO (*Nitric Oxide*) yang merupakan inhibitor fungsi trombosit, sehingga respons trombosit terhadap ADP (*Adenosin Diphosphat*) eksogen, kolagen, epinefrin menjadi berkurang.⁹⁻¹¹

Sejauh ini penanganan terhadap penyakit ginjal kronik sejauh ini yang banyak dilakukan adalah hemodialisis. Pada prehemodialisis selama ini diberikan heparin untuk mencegah terjadinya trombosis dengan cara menghambat proses pembekuan darah. Hal ini dilakukan terlebih dahulu tanpa diperiksa adanya kemungkinan gangguan fungsi agregasi trombosit terlebih dahulu padahal heparin memiliki efek antikoagulan di mana akan meningkatkan aktifitas antitrombin (AT) untuk menetralkan trombin dan protease lainnya. Apabila didapatkan aPTT dan PT yang memanjang dan keadaan hipoagregasi pada penyakit ginjal prehemodialisis maka selayaknya pemberian heparin disesuaikan dosisnya.^{12,13}

Pemeriksaan fungsi trombosit yang paling sederhana adalah pemeriksaan waktu perdarahan dengan metode Duke. Pemeriksaan ini dilakukan untuk mengetahui fungsi trombosit dan keadaan vaskulernya. Dewasa ini telah dikembangkan pemeriksaan fungsi trombosit yang mutakhir yaitu Tes Agregasi Trombosit (TAT). Induktor yang umum dipakai adalah ADP dengan kadar 2,5,10 μ M. Metoda yang umum dipakai adalah turbidimetri cara *Born*. Hasil pemeriksaan TAT menggambarkan fungsi agregasi trombosit yang dapat dinilai berdasar pola kurva dan kuantitas trombosit didalam melakukan fungsi agregasi yang dinyatakan dengan nilai agregasi maksimal %.

Pada penelitian ini kami melakukan analisis terhadap pemeriksaan gangguan hemostasis yaitu aPTT, PT, waktu perdarahan metode *Duke*, fungsi agregasi trombosit pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis yang belum menjadi protap pemeriksaan laboratorium prehemodialisis. Subyek pada penelitian ini adalah penyakit ginjal kronik dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.

1.2. Perumusan Masalah

Dengan memperhatikan masalah tersebut diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

“ Adakah perbedaan pola gangguan hemostasis antara penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya perbedaan pola gangguan hemostasis antara penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mendiskripsikan waktu perdarahan pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.
2. Mendeskripsikan hasil pemeriksaan aPTT pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.
3. Mendeskripsikan hasil pemeriksaan PT pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.
4. Mendeskripsikan hasil pola kurva dan nilai maksimal % pemeriksaan TAT pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.
5. Membuktikan perbedaan hasil pemeriksaan waktu perdarahan, aPTT, PT, TAT pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.

1.4. Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Memberi masukan perlu tidaknya mempertimbangkan dosis heparin yang selama ini telah menjadi protap sebelum melakukan hemodialisis.

2. Untuk memberi masukan tentang perlu tidaknya mengantisipasi terjadinya perdarahan atau stroke setelah hemodialisis akibat pemberian heparin.
3. Memberi sumbangan ilmu untuk menilai kemungkinan adanya gangguan hemostasis pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis utamanya yang disertai DM.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Ginjal Kronik

2.1.1. Definisi

Penyakit ginjal kronik adalah menurunnya fungsi ginjal yang bersifat menahun dan umumnya tidak reversibel serta berjalan lanjut.¹

2.1.2. Klasifikasi

Tabel 1. Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan derajat (*stage*) penyakit :^{1,2}

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/menit/1,73m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal/naik	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan LFGmenurun ringan	60 – 90
3	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun sedang	30 – 59
4	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun berat	15 -29
5	Gagal ginjal	< 15 atau dialisis

2.1.3.Etiologi

Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2000 mencatat penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia¹⁻³

Tabel 2. Penyebab gagal ginjal di Indonesia

Penyebab	Insiden
Glomerulonefritis	46,39 %
Diabetes Melitus	18,65 %
Obstruksi dan infeksi	12,85 %
Hipertensi	8,46 %
Sebab Lain	13,65 %

2.1.4. Patofisiologi

Patofisiologi penyakit ginjal kronik pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tetapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan massa ginjal menyebabkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai kompensasi. Hal ini menyebabkan hiperfiltrasi yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat yang diikuti proses maladaptasi yang berupa proses sclerosis nefron yang tersisa. Proses ini kemudian diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif walaupun penyakit yang mendasari sudah tidak aktif lagi. Beberapa hal yang dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas penyakit ginjal kronik adalah: albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia.

Pada stadium dini penyakit ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadang ginjal pada keadaan mana basal LFG masih normal atau meningkat. Kemudian secara

perlahan akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada LFG sebesar 60 % pasien masih belum merasakan keluhan (asimtomatik) tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada LFG sebesar 30 % mulai terjadi keluhan pada pasien seperti nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan berkurang, dan penurunan berat badan. Pada LFG dibawah 30 % pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah, hipovolemia atau hipervolemia, gangguan keseimbangan natrium dan kalium. Pada LFG dibawah 15 % terjadigejala dan komplikasi yang lebih serius dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal antara lain dialysis atau transplantasi ginjal. Pada keadaan ini pasien dapat dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal.⁴⁻⁶

2.1.5. Diagnosis

Diagnosis sebenarnya ditegakkan dengan melakukan biopsi ginjal, namun demikian didalam prakteknya diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorik, USG , test fungsi ginjal dengan hasil pemeriksaan klirens kreatinin <15 mg/dl.¹⁻⁴

2.1.6. Tanda dan gejala

Ada beberapa manifestasi klinik gagal ginjal kronik :^{7,8}

1. Gangguan keseimbangan elektrolit : hipernatremia, hiperkalemia.
2. Asidosis metabolik (ditemukan jika LFG < 25 %).
3. Gangguan metabolisme karbohidrat dan lemak.

4. Anemia normokrom normositer.
5. Hipertensi.
6. Gangguan neurologis.
7. Osteodistrofi ginjal.
8. Gangguan pertumbuhan.
9. Gangguan perdarahan.

2.2. Hemodialisis

Tujuan hemodialisis adalah mengeluarkan sisa – sisa protein serta mengoreksi gangguan keseimbangan air dan elektrolit antara kompartemen darah pasien dengan kompartemen larutan dialisis melalui selaput (membran) semipermeabel yang bertindak sebagai ginjal buatan (*dializer*). Membran semipermeabel merupakan lapisan yang penuh pori – pori. Air dan benda yang larut didalamnya (*solute*) yang mempunyai berat molekul kecil sehingga dapat melewati membran tersebut, *solute* yang mempunyai berat molekul besar tidak dapat melaluinya maka konsentrasinya tidak berubah.⁹⁻¹¹

Prinsip mekanisme kerja hemodialisis (HD) adalah pergerakan larutan dari darah pasien melewati membran semipermeabel kedalam cairan dialisis. Hemodialisis merupakan pilihan utama terapi pengganti sampai sekarang. Pada saat dialisis makadarah mengalir kedalam suatu alat yang terdiri dari dua bagian :^{12,13}

1. Kompartemen darah yang dibatasi oleh selaput semipermeabel buatan.

2. Kompartemen dialisat yang berisi cairan dialysis. Cairan dialysis adalah cairan bebas pirogen, berisi larutan dengan komposisi elektrolit yang sesuai dengan serum normal.

Indikasi yang mutlak untuk dialysis adalah terdapatnya sindrom uremia dan kegawatan yang mengancam jiwa yaitu hipervolemia (edema paru), hiperkalemia atau asidosis berat yang resisten terhadap pengobatan konservatif. Apabila terdapat kenaikan terus ureum dan kreatinin darah pada pasien oliguria dan dengan pengobatan konservatif tidak ada tanda – tanda perbaikan (produksi urin bertambah, ureum dan kreatinin tetap atau menurun) , maka sudah saatnya dipertimbangkan untuk melakukan dialisis.^{14,15}

Pada penderita penyakit ginjal kronik diberikan antikoagulan (heparin) sebagai protap dengan tujuan mempertimbangkan dosis yang selama ini telah menjadi protap sebelum melakukan hemodialisis, mengantisipasi terjadinya perdarahan atau stroke setelah hemodialisis.

2.3. Heparin

Heparin ditemukan pada tahun 1916 oleh Mc Lean. Brinkhous dan kawan – kawan pada tahun 1939 menunjukkan efek antikoagulan heparin membutuhkan kofaktor yang terdapat dalam plasma yang disebut antitrombin (AT).

Heparin adalah suatu mukopolisakarida yang terdapat pada sel mast, terutama di hati, paru, dan usus dengan berat molekul berkisar antara 3000 – 57. 500 dalton yang kira – kira terdiri dari 45 rantai polisakarida. Aktifitas antikoagulan dan *clearance*

heparin tergantung dari panjang molekulnya. Makin berat molekulnya, makin cepat dibersihkan dari sirkulasi. Waktu paruh heparin dalam sirkulasi rata – rata sekitar 60 menit.¹⁶

2.3.1. Cara kerja heparin

Sebagaimana telah disebutkan diatas bahwa efek heparin baru timbul bila ada suatu plasma protein yaitu AT. Pada pemberian heparin, hanya sepertiga dari dosis heparin yang diberikan akan berikatan dengan AT. Heparin dalam kerjanya bergabung dengan AT dan mempercepat AT dalam menghambat atau menginaktivkan enzim – enzim koagulasi. Kompleks AT – heparin akan menginaktivasi faktor koagulasi Xa, IXa, XIa, dan XIIa tetapi yang terutama trombin dan faktor Xa. Pengaruh heparin terhadap faktor VII minimal sekali karena aktivasi faktor VII memerlukan fosfolipid yang bermuatan negatif sedangkan heparin juga bermuatan negatif. Heparin dapat melalui plasenta dalam kadar yang sangat rendah.¹⁷

2.3.2. Cara pemberian heparin prehemodialisis

Pada pemberian heparin penyerapan maksimum terjadi dalam waktu 3 – 4 jam setelah penyuntikan dan kadarnya akan menurun dalam waktu 20 – 60 menit. Heparin keluar melalui urin dalam waktu 5 – 9 jam setelah penyuntikan. Pasien dengan kelainan hati dan ginjal lebih sensitive terhadap heparin karena waktu paruh heparin menjadi lebih panjang. Pemberian heparin ada 2 macam berdasarkan fungsinya yaitu untuk prophylaxis, caranya heparin diberikan prehemodialisis dengan dosis 5000 IV / SC atau 5000 – 10000 IV / SC dan untuk theurapeutik diberikan initial yaitu 5000 IV / SC dilanjutkan dengan pemberian heparin 80 Kg /

BB / IV. Pada penyakit ginjal kronik, hasil pemeriksaan aPTT 2 – 2,5x normal Pada pemberian heparin untuk prophylaxis maka pemeriksaan aPTT dilakukan terlebih dahulu, jika didapatkan aPTT normal diberikan dosis heparin yang terkecil yaitu 5000 IV / SC, tetapi jika aPTT memanjang maka diberikan dosis heparin antara 5000 – 1000 IV / SC. Pemberian heparin dapat dipantau dengan pemeriksaan aPTT, PT. Pemantauan dengan aPTT dan PT dilakukan setelah 4 – 6 jam penyuntikan heparin serta sesekali dalam waktu 24 jam. Dosis terapi heparin adalah 0,2 – 0,4 unit atau setara dengan aktifitas anti Xa 0,3 – 0,7 U/ mL . Tiap laboratorium harus menentukan rentang nilai terapi aPTT yaitu 1,5 – 2,5 X mean normal range yang setara dengan pemeriksaan heparin 0,3 – 0,7 U/mL Pemeriksaan aPTT dan pemeriksaan heparin digunakan untuk pemeriksaan jumlah heparin yang bersirkulasi. Pada praheparinisasi aPTT sangat panjang maka jangan diberi heparin tetapi diberikan FFP. Jika pada terapi heparin ditemukan aPTT sangat panjang maka dosis heparin harus dikurangi.^{16,17}

2.3.3. Komplikasi pemberian heparin

Efek samping pemberian heparin 3 – 5 % adalah perdarahan dan akan meningkat pada pasien dengan factor resiko hipertensi, APTT > 2x nilai control, stroke, riwayat penyakit perdarahan, peningkatan kreatinin serum, ulkus peptikum, wanita > 60 tahun, pria > 70 tahun

Beberapa keadaan yang bias terjadi akibat pemberian heparin :¹⁸

1. Resistensi heparin adalah keadaan dimana pasien membutuhkan dosis heparin yang lebih tinggi yaitu > 35.000 U / 24 jam untuk mencapai pemanjangan

aPTT sampai terapi. Ini disebabkan karena defisiensi AT, peningkatan klirens heparin, peningkatan protein pengikat heparin, peningkatan (faktor VIII, fibrinogen , *Platelet Factor 4 / PF 4*).

2. Reaksi sistemik akut pada pasien *Heparin – Induced Thrombocytopenia / HIT* setelah pemberian bolus heparin intravena.
3. *Heparin Induced Skin Lession.*
4. *Heparin Induced Thrombocytopeni*

Heparin biasanya bias dipakai untuk jangka panjang, misalnya untuk pencegahan dan penatalaksanaan tromboemoli yang mempunyai efek samping penurunan densitas tulang 30 % pasien dan 2 – 3 % pasien mengalami fraktur vertebra yang simptomatis.

2.4. Gangguan hemostasis

2.4.1. Definisi

Gangguan hemostasis adalah mekanisme dalam menghentikan dan mencegah perdarahan. Jika terjadi luka pada pembuluh darah maka akan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah, kemudian trombosit berkumpul dan melekat pada pembuluh darah yang luka membentuk sumbat trombosit. Faktor koagulasi akan diaktifkan sehingga membentuk benang fibrin yang membuat sumbat trombosit menjadi non permeable maka dari itu perdarahan dapat dihentikan. Gangguan hemostasis terdiri dari BT, aPTT, PT, TAT (pola kurva dan nilai maksimal %).¹⁹

2.4.2 Waktu perdarahan / *Bleeding Time / BT*

2.4.2.1. Definisi

Pemeriksaan waktu perdarahan ini berfungsi untuk menilai kemampuan vaskuler dan trombosit untuk menghentikan perdarahan. Waktu perdarahan dipengaruhi oleh faktor trombosit, pembuluh darah, faktor koagulasi. Pemeriksaan ini merupakan tes yang kurang memuaskan karena tidak dapat dilakukan standarisasi tusukan baik mengenai dalamnya, panjangnya, lokalisasinya, maupun arahnya sehingga perbedaan korelasi antara hasil test ini dan keadaan klinik tidak begitu baik. Menurut Thompson Waktu perdarahan tidak efektif untuk menilai resiko perdarahan maupun untuk menilai respon terapi.^{19,20}

Apabila terjadi luka pada pembuluh darah kecil maka akan terjadi vasokonstriksi yang secara reflektoris yang menyebabkan aliran darah ke daerah luka berkurang dan kemudian akan dipertahankan oleh faktor lokal 5 – hidroksitriptamin (5 –HT, serotonin) dan epinefrin.^{21,22}

2.4.2.2. Cara pemeriksaan

Prinsip pemeriksaan ini adalah menentukan lamanya waktu perdarahan pada luka yang mengenai kapiler. Ada 2 macam cara yaitu : cara *Ivy* dan *Duke*.

Pada cara *Ivy*, mula –mula dipasang tensimeter dengan tekanan 40 *mmHg* didaerah lengan atas, kemudian dilakukan tindakan antiseptis dengan kapas alcohol, kulit lengan bawah bagian volar diregangkan lalu dilakukan tusukan dengan lanset sedalam 3mm. Stopwatch dijalankan pada saat darah keluar. Setiap 30 detik darah dihisap dengan kertas saring. Stopwatch dihentikan setelah darah tidak keluar lagi. Nilai rujukan berkisar antara 1 – 6 menit.

Pada cara *Duke*, mula – mula dilakukan tindakan antiseptis pada anak daun telinga, kemudian tusuk tepi anak daun telinga dengan lanset. Stopwatch dijalankan pada saat darah keluar . Setiap 30 detik darah yang keluar dihisap dengan kertas saring. Stopwatch dihentikan jika darah tidak keluar lagi. Nilai rujukan : 1 – 3 menit.

Pada pemeriksaan ini tusukan harus dalam , sehingga dihasilkan bercak darah pada kertas saring mempunyai diameter 5mm atau lebih. ^{23,24}

2.4.3. *activated Partial Thromboplastin Time / aPTT*

2.4.3.1. Definisi

Pemeriksaan ini berfungsi untuk menguji faktor koagulasi jalur intrinsik dan jalur bersama yaitu faktor koagulasi V, VIII, IX, XII, prekalkren, kininogen, protrombin, dan fibrinogen. ¹⁹

Faktor V atau disebut juga proakselerin / faktor labil, merupakan unsur globulin akselerator, yaitu suatu glikoprotein yang mempunyai homologi dengan faktor VIII dan seruloplasmin. Di sintesis di dalam hati , lien serta ginjal. Di temukan di trombosit dan plasma. Mempunyai berat molekul 330 kDa. Fungsi dari faktor V ini adalah sebagai kofaktor dalam aktivasi protrombin oleh faktor Xa, ketika faktor V diaktifkan menjadi faktor Va oleh sejumlah kecil trombin, unsur ini terikat dengan reseptor spesifik pada membran trombosit.²⁰

Faktor VIII atau Faktor antihemofilia A / globulin antihemofilia / AHG adalah suatu glikoprotein yang disintesis di hati. Di aktifkan oleh trombin. Fungsinya adalah ketika di ubah menjadi faktor VIIIa merupakan kofaktor dalam aktivasi faktor X oleh faktor IXa.²⁰

Faktor IX nama lainnya faktor antihemofilia B / faktor Christmas merupakan komponen tromboplastin plasma (PTC). Di aktifkan oleh faktor XIa yang dipengaruhi oleh Ca^{2+} .²⁰

2.4.3.2. Mekanisme kerja jalur intrinsik dan bersama

Pada pembuluh darah yang luka maka terjadi pembentukan kompleks aktivator Faktor X. Kontak antara Faktor XII dengan permukaan asing seperti serat kolagen menyebabkan aktivasi faktor XII menjadi faktor XIIa. Adanya kofaktor *High Molecular Weight Kininogen* (HMWK) maka faktor XIIa akan mengubah prekalkren menjadi kalikren yang meningkatkan aktivasi faktor XII selanjutnya dengan adanya kofaktor HMWK. Kalikren akan mengaktifkan faktor VIII menjadi faktor VIIIa. Faktor IXa bersama dengan faktor V, PF 3, kalsium mengubah faktor X menjadi faktor Xa yang akan mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer yang akhirnya membentuk fibrin polimer insolubel.^{21,22}

2.4.3.3. Cara pemeriksaan

Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lama terbentuknya bekuan, yaitu plasma ditambah reagen tromboplastin parsial dan aktivator serta ion kalsium pada suhu 37° C. Reagen tromboplastin parsial merupakan fosfolipid sebagai pengganti *Platelet Factor 3*.

Nilai rujukan aPTT adalah antara 20 – 40 detik. Hasil memanjang bila didapatkan defisiensi faktor jalur intrinsik yaitu faktor V, fibrinogen dan jalur bersama faktor VIII dan fibrinogen atau didapatkan inhibitor yaitu FDP (*fibrin*

degradation product). Jika terjadi peningkatan fibrinogen dan faktor VIII maka aPTT memendek. Pemeriksaan ini dapat dipakai untuk memantau pemberian heparin.^{23,24}

2.4.4. Protrombin Time / PT

2.2.4.1. Definisi

Pemeriksaan ini berfungsi untuk menilai faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu faktor koagulasi V, VII, X, protrombin, dan fibrinogen serta untuk memantau efek antikoagulan oral.¹⁹

Faktor VII atau prokonvertin, merupakan unsur akselerator konversi protrombin serum (SPCA) dan kotromboplastin.²⁰

Faktor X atau Stuart – Prower, disintesis di hati. Diaktifkan pada permukaan trombosit yang sedang aktif oleh kompleks protrombinase (Ca^{2+} , faktor VIIIa dan IXa) dan oleh faktor VIIa yang dipengaruhi oleh faktor jaringan dan Ca^{2+} .²¹

Protrombin merupakan glikoprotein rantai tunggal yang disintesis dalam hati. Mempunyai berat molekul 72 kDa. Regio aminal pada protrombin mengandung 10 residu Gla dan tempat protease aktif yang bergantung pada serin. Setelah terikat dengan kompleks faktor Va dan Xa pada membran trombosit, protrombin dipecah oleh faktor Xa pada 2 tempat untuk menghasilkan molekul trombin 2 rantai yang aktif yang kemudian dilepas oleh permukaan trombosit.²¹

Fibrinogen atau faktor I merupakan glikoprotein plasma yang bersifat dapat larut dengan panjang 47,5 nm serta terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida non identik

($A\alpha$, $B\beta$, $B\gamma$)₂ yang dihubungkan secara kovalen oleh ikatan disulfida. Ke tiga rantai tersebut disintasi oleh hati.²¹

2.2.4.2. Mekanisme jalur ekstrinsik dan bersama

Faktor VII diaktifkan menjadi faktor VIIa dipengaruhi kalikren, dengan adanya ion kalsium dan tromboplastin jaringan yang dikeluarkan oleh pembuluh darah yang luka.

Faktor VII bersama IXa, PF3, kalsium mempengaruhi faktor X menjadi Xa dan bersama PF3, kalsium, faktor V mempengaruhi pembentukan protrombin menjadi trombin. Trombin menativasi faktor XIII menjadi faktor XIIIa, kemudian terbentuk fibrin polimer insoluble karena adanya faktor XIIIa.^{21,22}

2.2.4.3. Cara pemeriksaan

Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lama terbentuknya bekuan yaitu dengan cara plasma ditambah reagen tromboplastin jaringan dan ion kalsium kemudian diinkubasi pada suhu 37° C.

Nilai rujukannya adalah 11 – 15 detik. Jika hasil PT memanjang maka penyebabnya adanya defisiensi faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama serta adanya inhibitor.^{23,24}

2.4.5. Test agregasi trombosit (TAT)

2.4.5.1. Definisi

Test Agregasi Trombosit adalah test untuk menilai fungsi agregasi trombosit. Metoda yang masih dianggap sebagai baku emas adalah yang berdasarkan perubahan transmisi cahaya.^{20,21}

2.4.5.2. Mekanisme agregasi trombosit

Jika pembuluh darah luka, maka sel endotel akan rusak sehingga jaringan ikat yang ada dibawah sel endotel terbuka. Hal ini menyebabkan terjadinya adhesi trombosit yaitu suatu proses dimana trombosit melekat pada permukaan asing terutama serat kolagen. Disamping melekat pada permukaan asing, trombosit juga melekat pada trombosit lain dan proses ini disebut agregasi trombosit. Agregasi trombosit mula – mula dicetuskan oleh ADP yang dikeluarkan oleh trombosit yang melekat pada serat sub endotel. Agregasi yang terbentuk disebut agregasi trombosit primer yang bersifat reversibel. Trombosit pada agregasi primer akan mengeluarkan ADP sehingga terjadi agregasi sekunder yang bersifat irevesibel. Disamping ADP, untuk terjadinya agregasi trombosit diperlukan ion kalsium dan fibrinogen. Agregasi trombosit terjadi karena adanya pembentukan ikatan antara fibrinogen yang melekat pada dinding trombosit dengan perantara ion kalsium. Mula – mula ADP akan terikat pada reseptornya dipermukaan trombosit dan interaksi ini menyebabkan reseptor untuk fibrinogen terbuka sehingga memungkinkan fibrinogen dan reseptornya untuk berikatan. Kemudian ion kalsium akan menghubungkan fibrinogen tersebut , sehingga terjadi agregasi trombosit. ADP yang terikat pada permukaan trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase A2 yang akan memecah fosfolipid yang terdapat pada dinding trombosit yang kemudian akan melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat akan diubah oleh enzim siklo-oksigenase menjadi prostaglandin G2 (PGG2) yang kemudian akan diubah menjadi prostaglandin H2 (PGH2) oleh

enzim peroksidase. PGH2 akan diubah oleh enzim tromboksan sintetase menjadi tromboksan A2 (Tx A2) yang akan merangsang agregasi trombosit.^{19,21,22}

2.4.5.3. Bahan, metoda dan cara kerja

Bahan yang akan diperiksa adalah darah ditambah *Na citrate* 3,2 % . Syarat bahan yang akan diperiksa adalah : tidak lipemik, tidak ikterik. Faktor yang dapat mempengaruhi hasil TAT adalah : obat antikoagulan, kadar trigliserida yang tinggi, bahan yang tidak segera diperiksa, pola makan minum, antibiotik, profil lipid yang abnormal, perokok, obat anti diabetik oral, obat anti hipertensi.^{23,24}

Metoda test agregasi trombosit ini berdasarkan perubahan transmisi cahaya. Agonis yang dapat dipakai adalah ADP, kolagen, trombin, epinefrin, *riscocetin* , serotonin, vasopressin, tetpi yang sering dipakai ADP dengan konsentrsi 2, 5, 10 μM .²⁵⁻²⁷

Cara kerja : darah diambil dari vena *mediana cubiti* , dimasukkan kedalam penampung berlapis silicon dengan perbandingan 9 : 1. Sampel darah kemudian disentrifuse dengan kecepatan 900 rpm selama 15 menit, ambil supernatannya sehingga didapatkan PRP (*Platelet Rich Plasma*), lalu sisa darah *citrate* disentrifuse dengan kecepatan 1500 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan PPP(*Platelet Poor plasma*).²³ Larutan *NaCl* 10,9 % digunakan sebagai control. Larutan ADP konsentrasi 2, 5, 10 μM dimasukkan ke suspensi PRP kemudian masukan *stirrer* sebagai penganduk, kemudian PRP dimasukan ke alat agregometer *Platelet Aggregation Chromogenic Kinetic System 4* (PACKS 4), dengan prinsip metoda turbidimetri.²⁴ Mula – mula terjadi getaran acak, kemudian tampak respon lambat

yang diikuti dengan adanya perubahan bentuk trombosit. PRP kemudian mengalami perubahan dari suspensi keruh menjadi suspensi yang dapat ditembus oleh cahaya. Proses agregasi trombosit akan dipantau dengan mengukur dan mencatat dengan perubahan transmisi cahaya yang terjadi, dimana penurunan transmisi cahaya dicatat sebagai perubahan bentuk trombosit sedangkan peningkatan transmisi cahaya dicatat sebagai agregasi trombosit.^{20,22,24,26} Perubahan transmisi cahaya direkam, dicetak dan dinilai berdasarkan puncak dan bentuk kurva yang diperoleh.²⁷ Nilai puncak yaitu % agregasi maximum, diukur dengan formula *weiss* yang akan menghitung perbedaan antara *initial optical density* dengan *maximal optimal density* dibagi *initial optical density* dikalikan 100 %.²³ Dicatat kurva yang menunjukkan adanya gelombang primer (merupakan gumpalan kecil trombosit yang mulai terbentuk dan secara terus menerus membentuk massa yang dicatat sebagai kenaikan kurva) dan gelombang sekunder.^{23,27} Pada waktu kenaikan kurva hampir sempurna atau tahap akhir, maka akan terjadi 2 kemungkinan: bila terjadi reaksi pelepasan maka proses agregasi berlanjut menjadi ireversibel kemudian terbentuk gelombang sekunder dengan kurva yang terus naik, bila tidak terjadi reaksi pelepasan maka proses agregasi bersifat reversible kemudian sisa trombosit akan berbaliksediri dan terus menurun sampai *baseline* , ini dapat dikatakan sebagai deagregasi atau disagregasi.²⁸⁻³⁰ Bentuk gelombang tunggal atau ganda dapat kita nilai dari lembaran hasil TAT. Hasil TAT tidak dapat dipercaya jika jumlah trombosit dalam PRP tidak sama dengan 250.000 / mm³.^{31,32} Jumlah trombosit yang kurang dari 100.000 / mm³ maka hasilnya akan bervariasi, sedangkan trombosit lebih dari 400.000 / mm³

menyebabkan agregasi trombosit menjadi lambat dan lemah.^{33 - 36} Pada PRP secara otomatis diberi tanda H (*high*) jika jumlah trombosit tinggi dan L (*low*) jika jumlah trombosit rendah. Jika dijumpai keadaan seperti ini maka sample akan dikeluarkan dari penelitian.^{37,38}

2.5. Diabetes Melitus

2.5.1. Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolic yang berlangsung kronik progresif, dengan gejala hiperglikemi yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya.³⁹

2.5.2. Faktor – faktor protrombotik pada Diabetes Melitus

Secara umum fungsi hemostasi pada tubuh ditentukan oleh berbagai faktor yaitu : pembuluh darah, trombosit, koagulasi dan fibrinolisis.

Berbagai perubahan dalam aspek patofisiologi aliran darah dapat terjadi pada diabetes mellitus antara lain peningkatan viskositas plasma darah, peningkatan kadar fibrinogen, penurunan aktifitas fibrinolitik, hiperaktifitas trombosit, peningkatan koagulabilitas plasma. Faktor yang berperan diantaranya : hiperagregasi dan disfungsi trombosit, peningkatan faktor *von Willebrand* (vWF), peningkatan factor protrombotik seperti *tissue factor* (TF) dan fibrinogen, peningkatan Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1). Penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO).^{40,41}

2.5.3. Disfungsi endotel pada Diabetes Melitus

Sel endotel vaskuler berada diantara aliran darah dan dinding pembuluh darah dalam regulasi fungsi darah. Fungsi sel endotel antara lain mempertahankan tonus pembuluh darah, fungsi hemostasis dan antitrombotik (antitrombosit, antikoagulan, fibrinolisis), dan inflamasi. Sel endotel memproduksi NO yang berfungsi sebagai vasodilator pembuluh darah, inhibitor trombosit, menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos. NO disintesis oleh sel endotel dari *L – arginine* oleh enzim NO sintase.

Efek biologik NO terhadap pembuluh darah :

- Merupakan vasodilator untuk pembuluh darah.
- Sebagai inhibitor trombosit, yaitu NO dari sel endotel penting dalam regulasi fungsi trombosit : adhesi, agregasi, pelepasan, keseimbangan hemostasis, (fisiologik), dan trombotik (patologik).
- Bersifat anti inflamasi dan anti aterogenik.
- Mediator apoptosis untuk sel endotel dan otot polos.

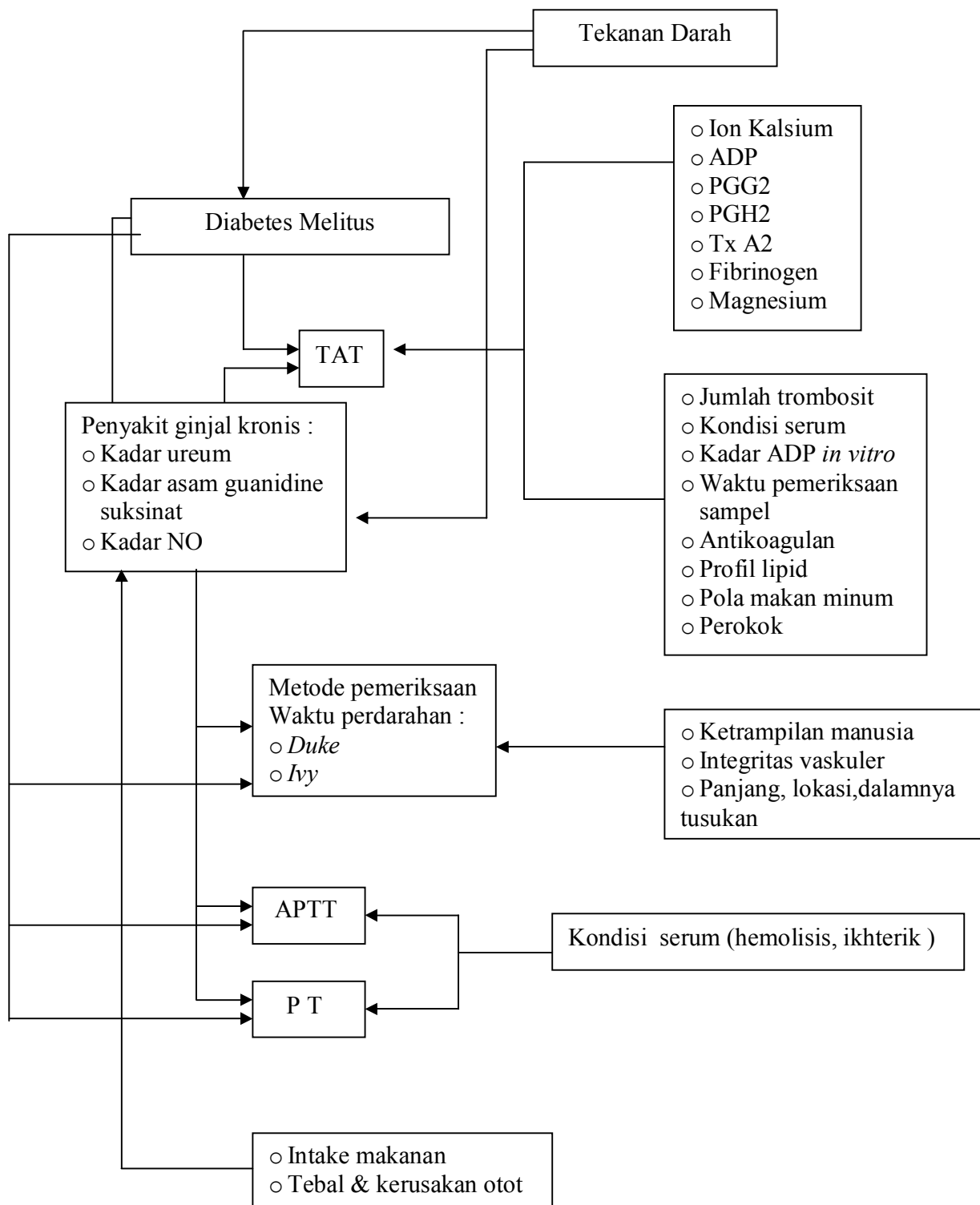
Pada penderita diabetes mellitus, adanya penurunan pelepasan NO, penurunan bioavailabilitas NO, defek respon terhadap NO akan mengarah ke kondisi protrombotik.⁴⁰

2.5.4. Gangguan hemostasis pada Diabetes Melitus

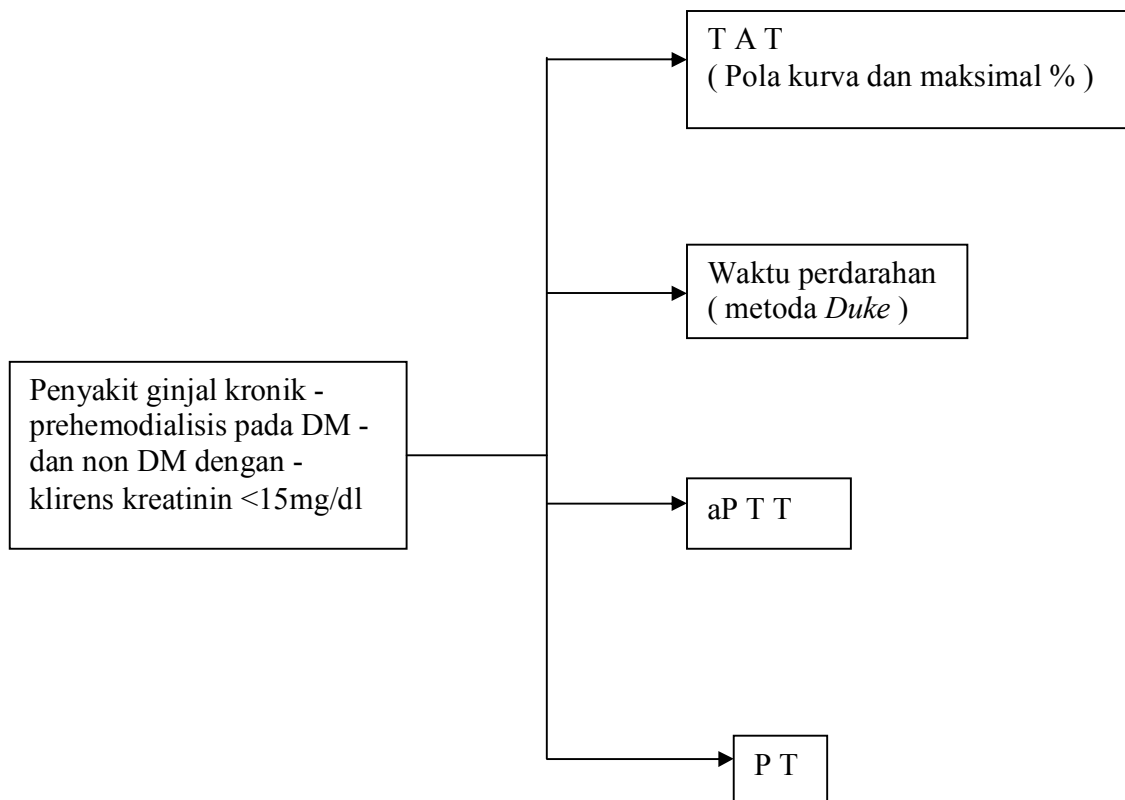
Pada penderita diabetes melitus terjadi peningkatan aktifitas trombosit. Beberapa peneliti melaporkan terjadi peningkatan fungsi adhesi yang dihubungkan dengan peningkatan kadar vWF, peningkatan agregasi trombosit spontan *in vitro*.

Pada DM, kondisi hiperglikemi akan mengubah trombosit dengan jalan mengganggu keseimbangan kalsium sehingga terjadi hiperaktifitas trombosit dan agregasi trombosit termasuk perubahan bentuk trombosit dan pelepasan berbagai mediator.⁴²

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka konsep



2.8. Hipotesis

Terdapat perbedaan pola gangguan hemostasis antara penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

Desain penelitian

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* .

Ruang lingkup penelitian

Lingkup wilayah

Wilayah penelitian ini adalah Sub Divisi Laboratorium Patologi Klinik dan Bangsal Penyakit Dalam RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

3.2.2. Lingkup waktu

Lingkup waktu penelitian dikerjakan pada bulan Maret 2008.

3.2.3. Lingkup ilmu

Bidang ilmu yang diteliti meliputi Bagian Patologi Klinik yang bekerja sama dengan Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang menitik beratkan pada sub divisi nefrologi RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

3.3. Populasi dan sampel

3.3.1. Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah pasien penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus dibangsal Penyakit Dalam RSUP. Dr. Kariadi.

3.3.2. Sampel penelitian

Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara konsekutif sampling, dimana subyek dipilih secara *non random* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian serta bersedia ikut serta dalam penelitian ini.

3.3.2.1. Kriteria inklusi

- Usia 30 -50 tahun.
- Pasien penyakit ginjal kronik prehemodialisis.
- Nilai kliren kreatinin < 15 mg / dl.
- Belum memakai obat antikoagulan.
- Tensi maksimal *sistole* 130 mm Hg

diastole 100 mm Hg

3.3.2.2. Kriteria eksklusi

Jumlah trombosit < 100.000 dan > 400.000 /mm³.

3.3.3. Besar sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus :

$$n = \frac{(Z\alpha \sqrt{P_0 \cdot Q_0})^2 + (Z\beta \sqrt{P_1 \cdot Q_1})^2}{(P_1 - P_0)^2}$$

$$P_0 = 0,4 \text{ (Proporsi hipoagregasi)}$$

$$Q_0 = 1 - 0,4 = 0,6$$

$$P_1 = 0,625 \text{ (clinical judgement)}$$

$$Q_1 = 1 - 0,625 = 0,375$$

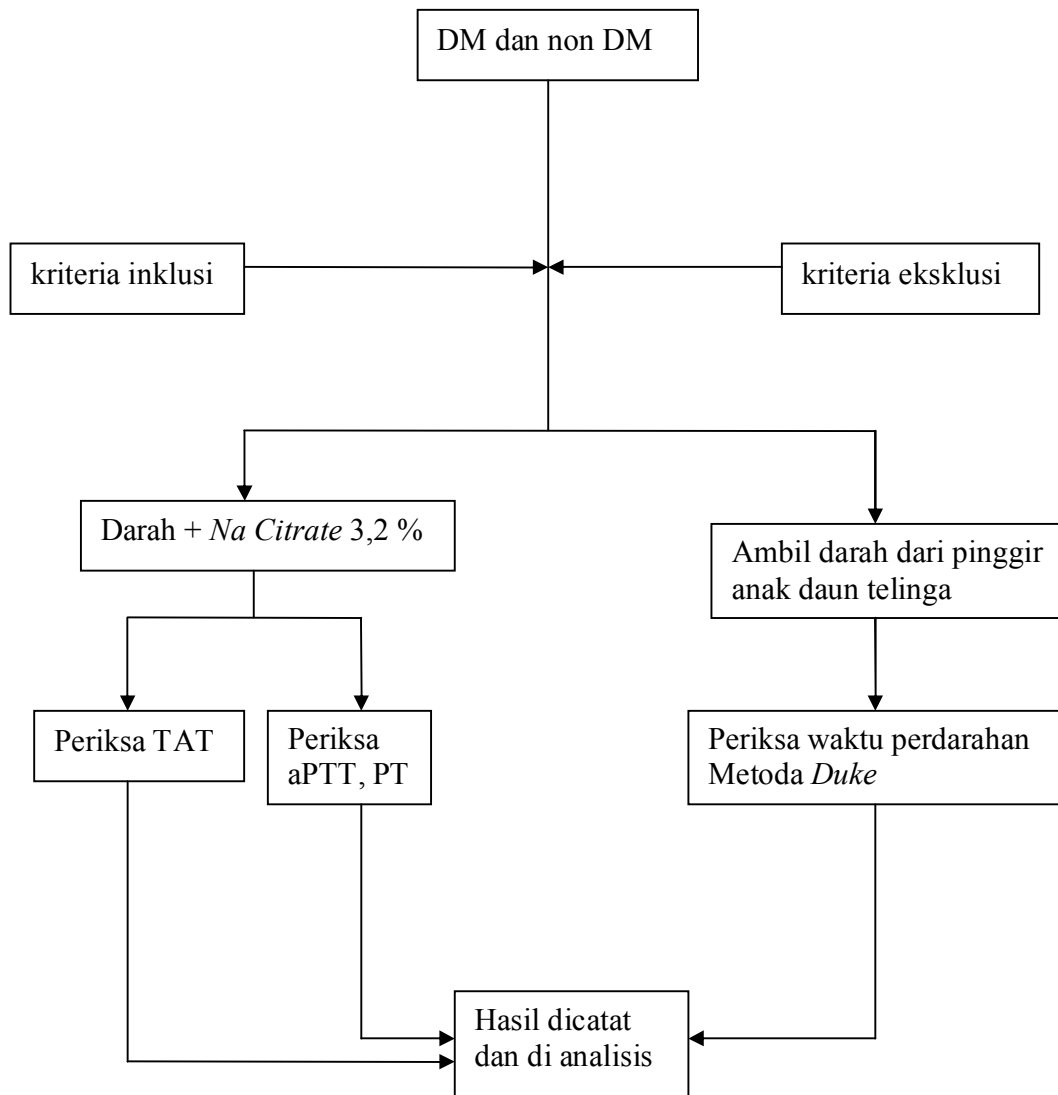
$$Z_\alpha = 1,96 \text{ (tingkat kemaknaan } \alpha = 0,05 \text{)}$$

$$Z_\beta = 0,842 \text{ (power penelitian } \beta = 20 \% \text{)}$$

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{(1,96 \sqrt{0,40 \times 0,60})^2 + (0,842 \sqrt{0,625 \times 0,375})^2}{(0,625 - 0,40)^2} \\
 &= 19,4 \\
 &= 20
 \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan besar sampel untuk studi koagulasi N minimal = 20

3.4. Alur kerja



3.5. Variabel penelitian dan definisi operasional variabel

3.5.1. Variabel bebas

Variabel bebas adalah :

- Penyakit ginjal kronik prehemodialis

Skala data : ordinal.

3.5.2. Variabel tergantung

Variabel tergantung adalah :

- TAT Skala data : ordinal dan numerik.
- Waktu perdarahan Skala data : numerik.
- aPTT Skala data : numerik.
- PT Skala data : numerik.

3.5.3. Definisi operasional variabel

Penyakit ginjal kronik prehemodialisis : keadaan yang ditandai adanya kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan, dengan klirens kreatinin < 15 mg / dl dan belum pernah melakukan hemodialisis.

Waktu perdarahan : lama waktu berhentinya perdarahan yang dinilai dengan metoda *Duke* yang dinyatakan dengan satuan waktu menit / detik. Nilai rujukan : 1 – 3 menit / 60 – 180 detik.

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) : lama waktu terbentuk bekuan, yang

dinyatakan dengan satuan waktu detik. Nilai rujukan : 20 – 40 detik

Protrombin Time (PT) : lama waktu terbentuk bekuan, yang dinyatakan dengan satuan waktu detik. Nilai rujukan : 11 – 15 detik.

Test Agregasi Trombosit (TAT) : suatu pemeriksaan fungsi agregasi trombosit metoda turbidimetri cara Born dengan hasil yang dapat dinilai berdasarkan pola kurva dan nilai agregasi maksimal %. Nilai rujukan :

ADP	Maksimal %	Pola kurva
2,0 μ M	7,1 – 36,7	Agregasi primer reversibel
5,0 μ M	nilai terendah : 47,45 nilai tertinggi: 83,95	Pola kurva bervariasi (primer <i>reversible</i> , <i>double wave aggregations irreversible</i> , primer- sekunder <i>irreversible</i>)
10,0 μ M	66,3 – 97,7	Agregasi primer, sekunder <i>irreversible</i> .

3.6. Alat, bahan dan cara kerja

3.6.1. Alat dan bahan

3.6.1.1. TAT

- Sampel darah plasma
- Tabung berisi antikoagulan *Na Citrate* 3,2 %.
- Alat Agregometer *PACKS 4* dari HELENA.
- Spuit 10 cc.
- Kapas alkohol.

3.6.1.2. Waktu perdarahan

- Kapas alkohol.
- Lanset.
- Kertas saring.
- *Stop watch*

3.6.1.3. aPTT dan PT

- Sampel darah plasma.
- Tabung berisi antikoagulan *Na Citrate* 3,2 %.
- Alat koagulometer *Sysmex CA 1500*.
- Spuit 10 cc.
- Kapas alkohol.

3.6.2. Cara kerja

3.6.2.1. Pemeriksaan fungsi agregasi trombosit / TAT metoda turbidimetri

- Sampling darah dari vena *mediana cubiti* 10 cc.
- Masukkan darah ke dalam penampung berlapis *silikon* yang sudah terisi antikoagulan *Na Citrate* 3,2 % (perbandingan 9 : 1), campur homogen.
- Sentrifus 10 cc darah *citrate* dengan kecepatan 900 rpm selama 15 menit.
- Ambil supernatant untuk PRP.
- Sentrifus kembali sisa darah *citrate* dengan kecepatan 1500 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan PPP.
- Sebagai kontrol digunakan larutan *Na Cl* 0,9 %.

- Masukan *stirrer* sebagai pengaduk ke dalam suspensi PRP.
- Masukan larutan ADP konsentrasi 2, 5, 10 μM ke dalam suspensi PRP sebelum diperiksa dengan agregometer *PACKS 4* dari HELENA.

3.6.2.2. Pemeriksaan aPTT dan PT

- Sampling darah dari vena *mediana cubiti*.
- Masukan darah ke dalam penampung berlapis silikon yang sudah terisi antikoagulan *Na Citrate 3,2 %* (perandingan 9 : 1), campur homogen.
- Masukan darah citrate ke dalam alat koagulometer *Sysmex CA 1500*.
 - Masukkan tabung Na Citrat 3,2 % ke dalam rak sampel dalam alat
 - Jarum penghisap I menghisap plasma 50 μL dari tabung reaksi dan dimasukkan ke cuvet untuk pemeriksaan PT, kemudian plasma diinkubasi pada 37°C selama 1 menit.
 - Jarum penghisap I menghisap plasma 50 μL dari tabung reaksi dan dimasukkan ke cuvet untuk pemeriksaan aPTT, kemudian plasma diinkubasi pada 37°C selama 1 menit.
 - Jarum penghisap II menghisap reagen PT kemudian dimasukkan ke dalam cuvet yang berisi plasma untuk pemeriksaan PT, kemudian plasma diinkubasi pada 37°C selama 1 menit.
 - Jarum penghisap II menghisap reagen aPTT kemudian dimasukkan ke dalam cuvet yang berisi plasma untuk pemeriksaan aPTT, kemudian plasma diinkubasi pada 37°C selama 1 menit. Jarum penghisap II

menghisap CaCl_2 dan dimasukkan ke cuvet yang berisi plasma untuk pemeriksaan aPTT.

- Hasil dilihat dari *print out*.

3.6.2.3. Pemeriksaan waktu perdarahan metoda *Duke*.

- Pijat – pijat pinggir anak daun telinga sampai hiperaemia.
- Disinfektan pinggir anak daun telinga dengan kapas alkohol.
- Tusuk dengan lanset.
- Pada saat darah keluar, *stop watch* dijalankan dan hisap darah yang keluar dengan kertas saring tiap 30 detik.
- Jika darah sudah tidak keluar lagi maka *stop watch* dihentikan.
- Hitung berapa kali hisapan darah yang ada di kertas saring, kemudian dibagi 2.

3.7. Analisis data

Data yang dikumpulkan kemudian diolah dan analisis dengan menggunakan perangkat lunak SPSS *for window* versi 15,0. Masing-masing variabel dilakukan uji distribusi normalitas dengan Shapiro-Wilk.. Hasil pemeriksaan aPTT, PT, BT, interpretasi pola kurvaTAT menggunakan tabel 2 x 2, kemudian dianalisis dengan Chi – Square. Hasil TAT nilai % agregasi maksimal dianalisis dengan Mann - Whitney

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil penelitian

Penelitian ini menggunakan 40 subyek penyakit ginjal kronik prehemodialisis yang terdiri dari 20 subyek dengan DM dan 20 subyek non DM berdasarkan kriteria inklusi.

Data hasil pemeriksaan BT, aPTT, PT dan TAT (nilai % maksimal) dengan induktor ADP 2 μ M, 5 μ M , 10 μ M diperoleh dengan melakukan uji normalitas Shapiro – Wilk. Pada uji normalitas didapatkan sebagian hasil berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan sebagian berdistribusi tidak normal ($p < 0,05$)

Rerata hasil pemeriksaan TAT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan non DM pada induktor ADP 2 μ M adalah $30,0 \pm 26,6$ dan $29,6 \pm 31,0$; pada induktor ADP 5 μ M adalah $53,1 \pm 26,0$ dan $51,1 \pm 27,8$; pada induktor ADP 10 μ M adalah $62,9 \pm 22,6$ dan $62,6 \pm 25,9$; dengan uji Mann- Whitney didapatkan hasil pada induktor ADP 2 μ M adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,401$) ; pada induktor ADP 5 μ M adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,814$) ; pada induktor ADP 10 μ M adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,946$). Ini dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil rerata, SD dan uji Mann – Whitney pada TAT (% maksimal) pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan non DM .

TAT	DM		NDM		Mann-Whitney
ADP(μ M)	Rerata	SD	Rearata	SD	
2	30,0	26,6	29,6	31,0	p = 0,401
5	53,1	26,0	51,1	27,8	p = 0,814
10	62,9	22,6	62,6	25,9	p = 0,946

Hasil interpretasi pola TAT keseluruhan pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM adalah 3 (15%) hipoagregasi, 17 (85%) hiperagregasi ; sedangkan pada non DM didapatkan 15 (75%) hipoagregasi , 5 (25%) hiperagregasi. Ini dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Tabel 2 x 2 hasil interpretasi TAT keseluruhan

	Hipoagregasi	Hiperagregasi	Total
Kel DM Count	3 (15.0 %)	17 (85.0 %)	20 (50.0 %)
NDM Count	15 (75.0 %)	5 (25.0 %)	20 (50.0 %)
Total Count	18 (45.0 %)	22 (55.0 %)	40 (100.0 %)

Pada hasil interpretasi TAT dibuat tabel 2 x 2 kemudian di analisis dengan menggunakan uji statistik Chi – Square test, hasilnya adalah berbeda bermakna ($p < 0,000$).

Tabel 3. Tabel 2 x 2 hasil pemeriksaan aPTT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan NDM

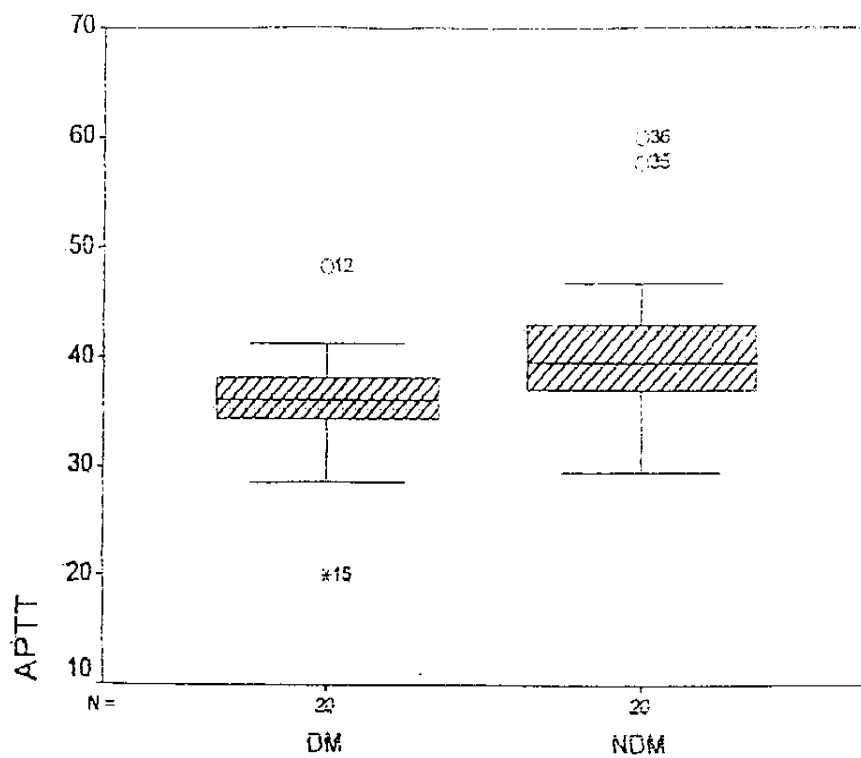
	aPTT > 40 dtk	aPTT ≤ 40 dtk	Total
Kelp DM Count	3 (15.0 %)	17 (85.0 %)	20 (50.0 %)
NDM Count	9 (45.0 %)	11 (55.0 %)	20 (50.0 %)
Total Count	12 (30.0 %)	28 (70.0 %)	40 (100.0 %)

Hasil pemeriksaan aPTT pada DM didapatkan 15 % (aPTT > 40 dtk), 85 % (aPTT ≤ 40 dtk), pada Non DM didapatkan 45 % (aPTT > 40 dtk), 55 % (aPTT ≤ 40 dtk).

Hasil pemeriksaan aPTT dibuat tabel 2 x 2 kemudian dianalisis dengan menggunakan uji Chi – Square, hasilnya adalah berbeda bermakna ($p = 0,038$)

Hasil pemeriksaan aPTT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan non DM adalah berbeda bermakna, dimana pada kelompok DM dan non DM jumlah aPTT ≤ 40 detik lebih banyak dari pada aPTT > 40 detik., ini dapat dilihat pada gambar Boxplot berikut.

Gambar 1. Boxplot pemeriksaan aPTT pada kelompok DM dan non DM



Tabel 4. Tabel 2 x 2 hasil pemeriksaan PT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan NDM

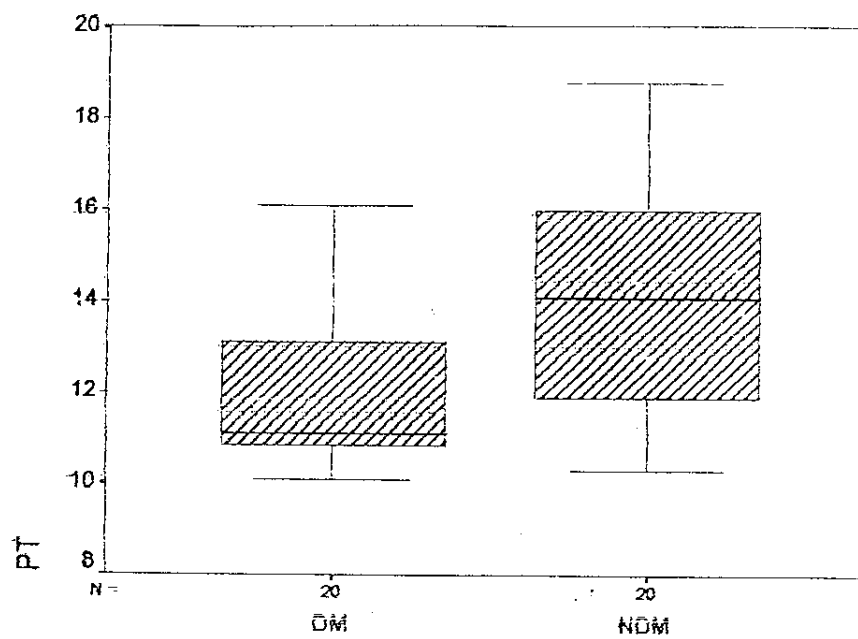
		PT < 11 dtk	PT ≥ 11 dtk	Total
DM	Count	9 (45.0 %)	11 (55.0 %)	20 (50.0 %)
NDM	Count	2 (10.0 %)	18 (90.0 %)	20 (50.0 %)
Total	Count	11 (27.5 %)	29 (72.5 %)	40 (100.0 %)

Hasil pemeriksaan PT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM adalah PT < 11 dtk (45 %), PT ≥ 11 dtk (55 %), sedangkan pada Non DM adalah PT < 11 dtk (10 %), PT ≥ 11 dtk (90 %).

Hasil pemeriksaan PT dibuat tabel 2 x 2 kemudian dianalisis menggunakan Chi – Square, hasilnya adalah berbeda bermakna (p = 0,013)

Hasil pemeriksaan PT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan non DM adalah berbeda bermakna, dimana pada kelompok DM dan non DM jumlah PT ≥ 11 detik lebih banyak dari pada PT < 11 detik, ini dapat dilihat pada gambar Boxplot berikut.

Gambar 2. Boxplot pemeriksaan PT pada kelompok DM dan non DM



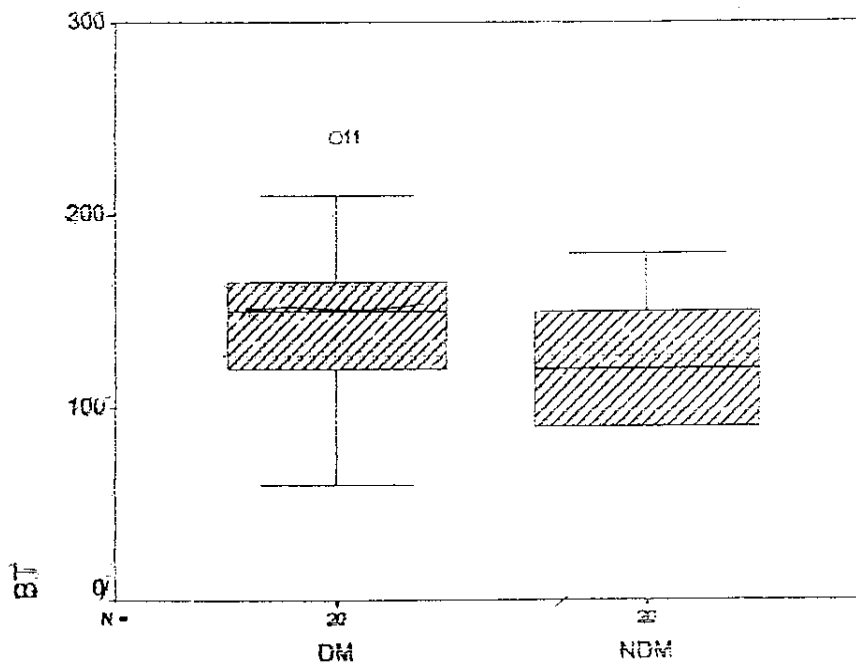
Tabel 5. Tabel 2 x 2 hasil pemeriksaan BT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan Non DM

	BT > 180 dtk	BT ≤ 180 dtk	Total
DM Count	3 (15.0 %)	17 (85.0 %)	20 (50.0 %)
NDM Count	1 (2.5 %)	19 (97.5 %)	20 (50.0 %)
Total Count	4 (17.5 %)	36 (82.5 %)	40 (100.0 %)

Hasil pemeriksaan BT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM adalah BT > 180 dtk = 15 %, BT ≤ 180 dtk = 85 %, sedangkan non DM adalah BT > 180 dtk = 2.5.%, BT ≤ 180 dtk = 97.5 %

Hasil pemeriksaan BT pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan DM dan non DM adalah tidak berbeda bermakna, dimana $BT \leq 11$ detik lebih banyak dari pada $BT > 11$ detik, ini dapat dilihat pada gambar Boxplot berikut.

Gambar 3. Boxplot pemeriksaan BT pada kelompok DM dan non DM



4.2 Pembahasan

Hasil pemeriksaan waktu perdarahan pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus adalah tidak ada perbedaan bermakna, ini tidak sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa terjadi gangguan perdarahan berupa pemanjangan waktu perdarahan dengan jumlah trombosit normal. Hal tersebut dikarenakan perbedaan integritas vaskuler dari masing – masing penderita yang tidak sama, ketrampilan manusia dalam melakukan tindakan pemeriksaan waktu perdarahan saat menusuk pinggir anak daun telinga dengan lanset yang dipengaruhi oleh lokasi dan dalamnya tusukan.^{19,20}

Hasil pemeriksaan PT memanjang pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus, ini dikarenakan terjadi disfungsi endotel yang akan menurunkan faktor koagulasi V, VII, X, protrombin, dan fibrinogen, dan akan terjadi peningkatan aktifitas fibrinolisis dan penurunan kadar fibrinogen yang biasanya disebabkan karena adanya inhibitor dan defisiensi faktor koagulasi V, VII, X.^{19- 22}

Hasil pemeriksaan PT memendek pada penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan non diabetes melitus, ini dikarenakan fibrinogen meningkat, von Willebrand Faktor meningkat, PAI – 1 meningkat, fibrinolisis menurun.

Hasil pemeriksaan aPTT memanjang pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus , ini dikarenakan terjadi disfungsi endotel yang akan menurunkan faktor koagulasi V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombin, fibrinogen, prekalkren, kininogen, dimana terjadi peningkatan aktifitas fibrinolisis

dan penurunan kadar fibrinogen yang biasanya disebabkan karena adanya inhibitor dan defisiensi faktor koagulasi VIII, IX, XI, XII, protrombin, fibrinogen, prekalikren serta kininogen.^{19- 22}

Hasil pemeriksaan aPTT memendek pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan non diabetes melitus , ini dikarenakan fibrinogen meningkat, von Willebrand Faktor meningkat, PAI – 1 meningkat, fibrinolisis menurun.

Hasil nilai agregasi % maksimal pemeriksaan TAT pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus adalah tidak ada perbedaan bermakna, ini dikarenakan adanya profil lipid yang abnormal, pola makan minum, perokok, hipertens yang mempengaruhi % maksimal. Pada penambahan induktor ADP 2 μ M dan 5 μ M menyebabkan agregasi trombosit primer irreversible diikuti reaksi pelepasan granula padat dan alfa yang mengakibatkan aktivasi jalur asam arachidonat dan Tx A₂, serta menghambat aktivasi enzim adenilat siklase sehingga terjadi penurunan cAMP. Pada penambahan induktor ADP 5 μ M juga menyebabkan agregasi irreversible dengan kurva bifasik, hal ini karena proses agregasi primer akibat dari ADP eksogen , diikuti agregasi sekunder akibat dari pelepasan ADP endogen dari trombosit. Penambahan induktor 10 μ M menyebabkan terjadinya kurva monofasik karena gelombang primer dan sekunder menjadi satu.²⁹

Pada kelompok DM didapatkan hiperagregasi (maksimal %), ini disebabkan karena disfungsi endotel sehingga sel endotel tidak dapat memproduksi NO (*nitric oxide*). *Nitric Oxyde* mempunyai efek sebagai inhibitor trombosit, dimana pada DM

terjadi disfungsi endotel sehingga fungsi NO sebagai penghambat trombosit akan berkurang maka secara aktif sel endotel yang rusak akan meningkatkan produksi vWF (*von Willebrand Factor*) yang berfungsi sebagai jembatan antara trombosit dengan jaringan subendotel, akibatnya semakin banyak trombosit yang menempel pada sel endotel dan sub endotel. Trombosit yang melekat pada sub endotel mengeluarkan ADP kemudian terjadi agregasi trombosit. ADP yang terikat pada reseptornya kemudian mengaktifkan enzim fosfolipase A2 untuk memecah fosfolipid dan melepaskan asam arakhidonat. Asam Arakhidonat diubah menjadi Prostaglandin G2 (PGG2) oleh enzim siklo – oksigenase yang kemudian diubah menjadi prostaglandin H2 (PGH2) oleh enzim peroksidase. PGH2 diubah menjadi tromboxan A2 (Tx2) oleh enzim tromboxan sintetase secara berlebihan untuk merangsang agregasi trombosit.⁴²

Pada kelompok DM terjadi hipoagregasi (maksimal %), ini kemungkinan karena pengaruh obat antidiabetik. Menurut Siluk 2002 ada beberapa obat anti diabetik yang mempunyai efek untuk menghambat agregasi trombosit misalnya dari golongan sulfonilurea yaitu glimepirid, glicazide, glibenclamide, gliquidone, glipolamide, chlorpropamide, glipicide, tolbutamide) dan insulin yang dapat meningkatkan proses fibrinolisis.⁴³

Pada kelompok non DM (pada hipertensi) terjadi hipoagregasi (maksimal %), hal ini mungkin adanya zat vasoaktif yang dilepaskan dalam darah, sehingga terjadi pelepasan aktivator plasminogen. Aktivator plasminogen mengubah plasminogen menjadi plasmin. Kita ketahui bahwa sebagian besar plasminogen

terikat pada fibrin dan sebagian lagi bebas dalam plasma. Apabila plasminogen diaktifkan maka terbentuk plasmin bebas dan yang terikat dengan fibrin. Plasmin bebas akan dinetralkan oleh antiplasmin. Bila plasmin bebas didapatkan dalam jumlah yang berlebihan dan melebihi kapasitas antiplasmin, maka plasmin akan memecah fibrinogen, F.V, F.VIII, kemudian akan merangsang fibrinolisis, ini sesuai teori Mustard dan kawan – kawan.^{21,22}

Pada kelompok non DM (pada hipertensi) terjadi hiperagregasi (maksimal %), hal ini mungkin pada hipertensi terjadi kerusakan sel endotel sehingga trombosit akan melekat pada jaringan sub endotel, membrana basalis, dan mikrofibrin yang terbuka dan rusak . Trombosit ini akan melepas ADP dan menghasilkan Tx A₂, dimana ke dua zat tersebut akan merangsang agregasi trombosit. Sel endotel yang rusak juga menyebabkan sistem pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik akan diaktifkan yang nantinya akan menghasilkan trombin.^{21,22}

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

1. Tidak ada perbedaan bermakna antara hasil pemeriksaan waktu perdarahan pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.
2. Terdapat perbedaan bermakna antara hasil pemeriksaan aPTT pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.
3. Terdapat perbedaan bermakna antara hasil pemeriksaan PT pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.
4. Tidak ada perbedaan bermakna antara hasil nilai agregasi % maksimal pemeriksaan TAT pada penderita penyakit ginjal kronik prehemodialisis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus.
5. Hasil interpretasi TAT adalah berbeda bermakna.

6.2. Saran

- Pemeriksaan PT, aPTT, TAT (pola kurva) sebaiknya dilakukan sebelum hemodialisis, sehingga dosis heparin dapat disesuaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoffbrand AV, Petit JE. Trombosit, pembekuan darah dan hemostasis. Dalam: Hoffbrand AV, Petit JF eds. Essential Haematology. Terjemahan : Darmawan I. Ed 2. Jakarta. Penerbit buku kedokteran EGC, 1987 : 201 – 18.
2. National Kidney Foundation. NKF – DOQI clinical practice guidelines for dialysis adequacy. Am J Kidney Dis. 1997 : 567 – 5136.
3. Robert w. Schrier. Manual of nephrology. 6th edition. New York london: 2005.
4. Ketut Suwitra. Gagal ginjal kronik. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid 1. Edisi ke – 4. Jakarta : Balai Penerbit FK UI ; 2001. p. 580 – 588.
5. Field M, Pollo C, Harris D. Glomerulus Filtration and acut renal failure. The renal system. 2001 ; 5 : 65 – 73.
6. Pistork, Sarah K, Olbing H, et al chidren whit Chronic Renal Disease in Federal Republic og Germany: II Primary Renal Disease, age and intervals from Early Renal Death, Clin Nephrol 199 ; 23 – 278.
7. Schrier RW. Renal and Electrolyte Disorders. 6th edition. Lippincolt Williams and Willkins ; 2003.
8. Campbell RC, Ruggenenti P, Remuzi G. Haiting the progression of chronic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2002. (13)S 196 – 201.
9. Kaplan AA. Renal Failure. In Bongard FS, Sue DY, editors. Current critical care. Diagnosis and treatment. 2nd edition. New York : Mc Graw Hill ; 2002. p 342 – 75.
10. Van Stone JC, Daugirdas JT. Physiologic Principles. Dalam : Daugirdas JT, Ing TS, penyunting. Handbook of Dyalisis. Boston: Little, Brown and Co. 1998 : 11 – 20.

11. Zawada ET. Indication of dialysis. Dalam :Daugirdas JT , Ing TS, penyunting. Handbook of dialysis. Boston : Little, Brown and Co. 1998 : 3 – 7.
12. Evans ED, Greenbam LA, Ettenger BE. Principles of Renal Replacement Therapy in children, penyunting. Pediatric Clinorth AM 1995 ; 42 : 1579 – 1600.
13. Lorai M Wilson Chronic Kidey Disease. Patofisiology. 1995. p. 812.
14. Besarbs A, Raja RM. Vascular Acces for Hemodialisis. In: Daugirdas JT, Black, Ing TS, editor. Hand book of dialysis. 3rd edtion. Lippincot Williams and Willkin ; 2001. p. 67 – 101.
15. Reilly PO, Tolwani A. Renal Replacement Therapy. Crit care clin. 205 ; 21 : 367 – 378.
16. Rahajuningsih DS. Hemostasis dan trombosis . Jakarta. Patologi Klinik FKUI, 2007 : 25 -29.
17. Hoffbrand AV , Petit JE. Trombosit, pembekuan darah dan hemostasis. Dalam : Hoffbrand AV, Petit JF eds. Essential Haematology. Terjemahan : Darmawan I. Ed 2. Jakarta. Penerbit buku kedokteran EGC, 2005 : 221 – 224.
18. Stenberg PE, Hill RJ. Platelet and Megakaryocytes. In : Lee GR, Foerster J, Greer JP, Rodgers GM, Lukens J, Paraskev F eds. Wintrobe's Haematology 10 th ed. Baltimore. William and Wilkins, 1999: 615 – 60.
19. Colman RW. Hirs J, Marder VJ, Cewes AW, George JN. 2002. Hemostasis and Thrombosis; Basic Principles and clinical practice . 4th edition. Lippincott and Willkin. Hagerstown
20. Fogelson A. Computational modeling of blood clotting: platelet aggregation and coagulation. Available from : <http://www.ima.umn.edu/biology/wkshpabstract/fogelson1.html>, 2001.
21. Rahayuningsih. Agregasi trombosit. Bagian Patologi Klinik FK UI-RSCM. 1997

22. Dahlback B. 2002. Blood Coagulation. *Lancet* 355 : 1627 – 355.
23. George JN. 2002. Platelets. *Lancet*. 355 : 1531 – 9.
24. Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000; 106 (6) : 699 – 701.
25. Ratnoff OD and Forbes CD. Eds 1996. *Disorder of Haemostasis*, 3rd edn. WB Saunders , Philadelphia.
26. Rodgers GM, Bithell TC. The diagnostic approach to the bleeding disorders. In : Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Rodgers GM eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed. Baltimore : Williams and Wilkins ; 1999 ; 1557 – 78.
27. Rodgers GM, Bithell TC. The diagnostic approach to the bleeding disorders. In : Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Rodgers GM eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed. Baltimore : Williams and Wilkins ; 1999 ; 1557 – 78.
28. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Semarang. 2002.
29. Lisyani B Suromo. Hasil Test Agregasi trombosit pada subyek sehat keompok usia 19 – 39 th dibandingkan dengan 40 th ke atas. Dalam : *Media Medika Indonesiana*, vol. 41. nomor.2. 2002. Forum studi aterosklerosis dan penyakit vaskuler Indonesia. Bandung. 2005.
30. Lisyani B Suromo. Kit Insert Helena Platelet Aggregation Reagent. Helena Lab. 2004 : Cat. No. 5366. Dalam : *Medi Medika Indonesiana*.
31. Rahayuningsih DS. Agregasi trombosit. *Bagian Ptologi Klinik FKUI*. 1998
32. Peter K, Kohler B, Straub A, Ruef J, Moser M, Nordt T et al. Flowcytometric monitoring of glycoprotein IIb/ IIIa blockade and platelet function inpatient with acut myocardial infection receiving reteplase, abciximabs, and ticlopidine. Continuous Platelet inhibition by the combination of abciximabs and ticlopidine. *Circulation*.2002., 102 : 1490 – 6.

33. Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2002; 106 : 699701.
34. Laffan MA, Manning RA. Investigation of haemostasis. In : Lewis DM, Bain BJ, Bates I Eds. *Practical Haematology*. 9th ed. London : Churchill Livingstone ; 2001 ; 339 – 4.
35. Hilt N, Singh-Jasuya H, Schwarzmaier P, Goulte Fangeas C, Rammensee HG, Schlid H. Human platelets express heat shock protein receptors and regulate dendritic cell maturation. *Blood* 2002 ; 10 : 367682.
36. Theodore E, Warkentin, MD, Chair and Andreas Greinacher, MD. Heparin Induced Thrombocytopenia : Recognition, Treatment, and prevention *CHEST* 2004 ; 126 : 311s – 337s.
37. Hirs J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Rascke R, et al. Heparin and Low molecular weight heparin, mechanism of action, pharmacokinetics, dosing , monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001 ; 119 : 64S – 94S.
38. Chong Bh. Heparin Induced Thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 ; 1471 – 8.
39. Creager MA, Luscer TF, Concutino F et al. Diabetes and vascular disease : Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy : Part 1. *Circulation* 2003 ; 108 : 1527 -32.
40. American diabetes Association (ADA) : Clinical Practice Recommendations 2004. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes care (suppl)* 2004 ; 27 : S11 – 14.
41. eckel RH, Wassef M, Sobel B, barret E, king G, et al. Prevention Conference VI : Diabetes and Cardiovascular disease. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Circulation* 2002 ; 105 : e 138.
42. Dudinzki DM, Michel T. The vascular biology of nitric oxide and nitric oxide synthesis. In : Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN,

Goldhaber SZ.hemostasis and thrombosis. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins ; 2006 : 653 – 655.

43. Vegh A, Papp JG : Haemodynamic and other effects pof sulfonyl urea drugs on the heart. Diabetes research and Clinical Practice 31 Suppl (1996).



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
 DAN RS dr KARIADI SEMARANG
 Sekretariat : Kantor PD IV, Dekanat FK Undip
 Jl. Dr. Sutomo 18, Semarang
 Telp/Fax. 024-8446905



ETHICAL CLEARANCE
 No. 14 /EC/FK/RSDK/2008

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
 RS. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian
 dengan judul :


**PERBEDAAN POLA GANGGUAN HEMOSTASIS ANTARA PENYAKIT
 GINJAL KRONIK PREHEMODIALISIS DENGAN DIABETES MELITIS
 DAN NON-DIABETES MELITUS**

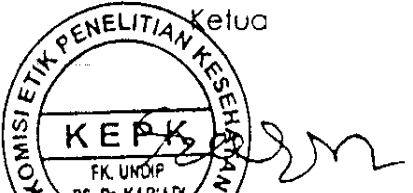
- Peneliti Utama : dr. Prima Astiawanti
- Anggota peneliti : 1. dr. Imam Budiwiyono, Sp.PK(K)
 2. dr. Mika L. Tobing, Sp.PD-KHOM
 3. Prof.dr. Lisyani B suromo, Sp.PK(K)
- Penelitian : Dilaksanakan di RS.Dr.Kariadi Semarang.

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang
 dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975 dan Pedoman Nasional Etik
 Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004

Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui
 dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.

Semarang, 6 Maret 2008

Menyetujui
 Fakultas Kedokteran Undip
 Dekan

 dr. Soejoto, PAK, Sp KK(K)
 NIP. 130 368 078

Komisi Etik Penelitian Kesehatan
 Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi
 Ketua

 dr. Tjahjono, Sp PA(K)FIAC
 NIP. 130 368 076

