

GAMBARAN KOAGULASI PADA DARAH PASIEN DIABETES MELITUS YANG MENJALANI HEMODIALISIS (DI RSUP DR.KARIADI SEMARANG)

Galang Perdamaian¹, Mika L. Tobing²

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : DM merupakan penyebab utama dari penyakit ginjal stadium akhir dan Nefropati Diabetik (ND) merupakan 30 – 40% dari penderita Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dan merupakan resiko tinggi dari Cardio Vascular Disease (CVD) (Sasso *et al.*, 2006). Pada diabetes, terjadi gangguan pengolahan glukosa darah oleh tubuh, yang menyebabkan kerusakan pada ginjal dan akhirnya dapat menyebabkan gagal ginjal terminal.² Pada penderita DM dengan CKD akan didapatkan faktor-faktor yang akan meningkatkan resiko terjadinya trombosis. Sejauh ini penanganan terhadap penyakit ginjal kronik yang banyak dilakukan adalah hemodialisis. Pada penelitian ini penulis ingin menganalisis studi koagulasi pada pasien DM prehemodialisis. Subyek pada penelitian ini adalah pasien DM yang menjalani hemodialisis di RSUP Dr.Kariadi.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran studi koagulasi pada pasien DM prehemodialisis di RSUP Dr. Kariadi

Metode : Desain penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan prosedur penarikan sampel pada penelitian secara *consecutive sampling*, yaitu semua subjek yang ada dan memenuhi kriteria pemilihan (inklusi dan eksklusi) diambil hingga jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Sampel didapatkan dari pasien DM rawat jalan yang menjalani hemodialisis di unit hemodialisis RSUP dr Kariadi Semarang. Sedangkan uji sampel dilakukan di Laboratorium RSUP dr Kariadi Semarang.

Hasil : Hasil penelitian PT didapatkan nilai rata-rata PT normal sebesar 12,12 dan standar deviasi sebesar 2,93. Hasil penelitian PTTK didapatkan nilai rata-rata PTTK memanjang sebesar 88,31 dan standar deviasi sebesar 64,5. Untuk hasil penelitian jumlah trombosit didapatkan nilai rata-rata jumlah trombosit adalah normal sebesar 208,19 dan standar deviasi sebesar 60,89.

Kesimpulan : Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara faktor resiko terjadinya trombosis dengan pasien DM yang menjalani hemodialisis.

Kata Kunci : DM, CKD, Hemodialisis, PT, PTTK, Jumlah Trombosit

ABSTRACT

THE BLOOD COAGULATION STUDY IN DIABETIC MELLITUS PATIENTS WITH HEMODIALYSIS TREATMEN (RESEARCH STUDY IN DR. KARIADI HOSPITAL)

Background : DM is the leading cause of end-stage renal disease and diabetic nephropathy (ND) is 30-40% of patients with Chronic Kidney Disease (CKD) and has a high risk of Cardio Vascular Disease (CVD) (Sasso *et al.*, 2006). In diabetic occurred blood glucose disturbances processing by the body, which causes damage to the kidneys and may lead to terminal kidney

failure.² In diabetic patients with CKD will be obtained the factors that will increase the risk of thrombosis. Nowadays the treatment of chronic kidney diseases that commonly found is hemodialysis. In this study, the authors wanted to analyze the coagulation studies in patients with pre hemodialysis DM. Subjects in this study were diabetic patients who underwent hemodialysis treatment in Dr.Kariadi Hospital.

Aim : This research aims to describe the coagulation study in patients with pre hemodialysis DM in Dr. Kariadi Hospital

Methods : The study design was a descriptive observational study with consecutive sampling study, which were all existing subjects that met the selection criteria (inclusion and exclusion) is taken until the number of samples required were met. Samples obtained from patients with diabetic mellitus underwent hemodialysis in hemodialysis unit of Kariadi Hospital Semarang. While the tests were conducted at the Laboratory of Hospital Kariadi Semarang.

Results : The results of this study were PT research results obtained an average value of PT is at 12.12 with standard deviation of 2.93. PTTK research results obtained an average value of PPTL elongated is at 88.31 with standard deviation of 64.5. The thrombocyte count results obtained an average value of a normal thrombocyte count is at 208.19 with standard deviation of 60.89.

Conclusion : Based on the results of this study , can be concluded that there was no association between risk factor for thrombosis with diabetic patients undergoing hemodialysis.

Keywords : DM, CKD, Hemodialysis, PT, PTTK, Thrombocyte count

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah.¹

DM merupakan penyebab utama dari penyakit ginjal stadium akhir dan Nefropati Diabetik (ND) merupakan 30 – 40% dari penderita Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dan merupakan resiko tinggi dari Cardio Vascular Disease (CVD) (Sasso *et al.*, 2006). Pada diabetes, terjadi gangguan pengolahan glukosa darah oleh tubuh, yang menyebabkan kerusakan pada ginjal dan akhirnya dapat menyebabkan gagal ginjal terminal.²

Pada Penderita gagal ginjal kronik dengan DM terjadi perubahan antara lain : peningkatan viskositas darah, peningkatan kadar fibrinogen, penurunan aktivitas fibrinolitik, hiperaktifitas trombosit dan peningkatan koagulabilitas plasma. Pada makrovaskuler juga

terjadi keadaan protombik diantaranya : hiperaktivitas trombosit, penurunan produksi prostasiklin, disfungsi endotel yang memacu terbentuknya ateroma lebih awal dibandingkan non DM.

Penderita gagal ginjal kronik mempunyai resiko hiperkoagulasi yang disebabkan oleh karena beberapa sebab, antara lain defisiensi AT-III, hiperhomosistein dan penyakit kronis. Insiden trombosis arteri dan vena pada pasien gagal ginjal kronik cenderung meningkat (10-40 %). Beberapa penelitian memeriksa aktifitas hemostasis diantaranya kadar fibrinopeptide A di plasma yang berasal dari pemecahan fibrin oleh trombin dan diperkirakan sebagai penyebab terjadinya koagulasi yang berlebihan pada pasien gagal ginjal kronik yang asimtomatik, mengapa hal ini terjadi masih belum jelas.³

Sejauh ini penanganan terhadap penyakit ginjal kronik yang banyak dilakukan adalah hemodialisis. Selama berlangsungnya hemodialisis diperlukan antikoagulasi supaya tidak terjadi pembekuan darah didalam sirkuit ekstrakorporeal. Pada proses hemodialisis terjadi aliran darah diluar tubuh. Pada keadaan ini akan terjadi aktivasi sistim koagulasi darah dengan akibat timbulnya bekuan darah. Karena itu pada hemodialisis diperlukan pemberian heparin selama hemodialisis berlangsung. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang abnormalitas koagulasi pada darah pasien DM prehemodialisis.

METODE

Desain penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Penelitian ini dilaksanakan di unit hemodialisis RSUP dr Kariadi Semarang pada bulan Juni 2014. Responden dipilih dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang ada dan memenuhi kriteria pemilihan (inklusi dan eksklusi) diambil hingga jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Sampel didapatkan dari pasien DM rawat jalan yang menjalani hemodialisis di unit hemodialisis RSUP dr Kariadi Semarang. Sedangkan uji sampel dilakukan di Laboratorium RSUP dr Kariadi Semarang.

Pada penelitian ini didapatkan 17 pasien DM yang menjalani hemodialisis. Kriteria inklusinya adalah pasien rawat jalan, pasien yang didiagnosis DM pre hemodialisis, pasien dengan umur ≥ 18 tahun, belum diberikan heparin atau antikoagulan lainnya, dan bersedia menjadi responden. Kriteria eksklusinya yaitu penderita dengan demam, penderita dengan riwayat trombosis, penderita dengan pengobatan antikoagulansia dan penderita dengan anemia.

Data yang telah diambil dalam penelitian ini selanjutnya dianalisis dengan menggunakan program komputer. Pengolahan data secara deskriptif terdiri dari *editing*, *coding*, *scoring*, *tabulating* dan *entry data*. Data selanjutnya disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan prosentase sesuai dengan tujuan penelitian.

HASIL

Karakteristik Subyek Penelitian

Dari penelitian ini didapatkan karakteristik umum subyek penelitian berupa karakteristik usia dan jenis kelamin. Untuk karakteristik usia dari 17 sampel didapatkan data usia 40-49 tahun sebanyak 1 orang atau sekitar 5,9%, usia 50-59 tahun sebanyak 10 orang atau sekitar 58,9%, usia 60-69 tahun sebanyak 4 orang atau sekitar 23,5%, dan usia ≥ 70 tahun sebanyak 2 orang atau sekitar 11,7%.

Pada karakteristik jenis kelamin dari 17 sampel didapatkan sampel yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 13 Orang atau sekitar 76,5% dan perempuan didapatkan 4 orang atau sekitar 23,5%.

Tabel 1. Karakteristik usia dan jenis kelamin

| Umur (Tahun) | Frekuensi | % |
|--------------|-----------|--------|
| 40-49 | 1 | 5,90% |
| 50-59 | 10 | 58,90% |
| 60-69 | 4 | 23,50% |
| ≥ 70 | 2 | 11,70% |
| Total | 17 | 100% |
| Laki-laki | 13 | 76,50% |
| Perempuan | 4 | 23,50% |
| Toatal | 17 | 100% |

Karakteristik DM Sampel

Semua sampel yang didapatkan untuk penelitian adalah pasien DM terkontrol dengan kadar HbA1C $< 7\%$. Didapatkan pula karakteristik DM sampel yang mengalami komplikasi CHF dan IHD. Untuk karakteristik DM dengan komplikasi CHF didapatkan data sebanyak 4 orang atau sekitar 23,5% , DM dengan komplikasi IHD sebanyak 2 orang atau sekitar 11,8% dan DM tanpa komplikasi CHF dan IHD sebanyak 11 orang atau sekitar 64,7%.

Tabel 2. Karakteristik DM sampel

| DM | Frekuensi | % |
|----------------|-----------|--------|
| Terkontrol | 17 | 100% |
| Tak Terkontrol | 0 | 0% |
| DM + CHF | 4 | 23,50% |
| DM + IHD | 2 | 11,80% |
| DM | 11 | 64,70% |

Hasil Pemeriksaan PT

Didapatkan rata-rata hasil PT normal sebesar 12,12 dan standar deviasi sebesar 2,93.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan PT

| PT | Frekuensi | % |
|-----------|-----------|--------|
| Memendek | 7 | 41,10% |
| Normal | 8 | 47,10% |
| Memanjang | 2 | 11,80% |

Hasil Pemeriksaan PTTK

Didapatkan rata-rata hasil PTTK memanjang sebesar 88,31 dan standar deviasi sebesar 64,5.

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan PTTK

| PTTK | Frekuensi | % |
|-----------|-----------|--------|
| Memendek | 0 | 0% |
| Normal | 2 | 11,80% |
| Memanjang | 15 | 88,20% |

Hasil Pemeriksaan Jumlah Trombosit

Didapatkan rata-rata hasil jumlah trombosit normal sebesar 208,19 dan standar deviasi sebesar 60,89.

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Jumlah Trombosit

| Jumlah Trombosit | Frekuensi | % |
|------------------|-----------|--------|
| Menurun | 3 | 17,60% |
| Normal | 14 | 82,40% |
| Meningkat | 0 | 0% |

PEMBAHASAN

DM merupakan penyebab terbanyak dari penyakit ginjal kronis stadium akhir, serta merupakan salah satu faktor tradisional terjadinya penyakit jantung vaskuler, dengan penurunan LFG dan premikroalbuminuria yang akan menyebabkan peningkatan resiko CVD (Bloomgarden, 2008).

Pada penderita DM dengan CKD akan didapatkan faktor-faktor yang akan meningkatkan resiko terjadinya trombosis antara lain, menurunnya kadar Anti Trombin III (AT-III) oleh karena *urinary losses*, peningkatan aktifitas trombosit dan terdapatnya *high molecular weight fibrinogen* didalam sirkulasi. Selain itu terdapat pula peningkatan tissue factor, peningkatan von Willebrand factor, peningkatan faktor XIIa, peningkatan faktor VIIa, peningkatan aktivasi protein C, peningkatan fibrinogen, penurunan tissue plasminogen activator, dan penaikan plasminogen activator inhibitor.¹⁹

Sejauh ini penanganan terhadap penyakit ginjal kronik yang banyak dilakukan adalah hemodialisis. Selama berlangsungnya hemodialisis diperlukan antikoagulasi supaya tidak terjadi pembekuan darah didalam sirkuit ekstrakorporeal. Pada proses hemodialisis terjadi aliran darah diluar tubuh. Pada keadaan ini akan terjadi aktivasi sistim koagulasi darah dengan akibat timbulnya bekuan darah. Karena itu pada hemodialisis diperlukan pemberian heparin selama hemodialisis berlangsung.

Pada penelitian ini, pemeriksaan PT, PTTK, dan jumlah trombosit hanya melihat apakah pasien DM tersebut berada dalam keadaan prothrombotic stage. Untuk menguatkan dugaan keadaan tersebut, seharusnya dilengkapi dengan pemeriksaan fibrinogen, faktor von Willebrand, dan plasminogen activator inhibitor. Namun karena keterbatasan biaya, pemeriksaan tersebut tidak dapat dilakukan.

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain deskriptif observasional. Dalam penelitian ini menggunakan 17 sampel/penderita DM yang menjalani hemodialisis di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Untuk hasil penelitian PT, didapatkan nilai rata-rata PT normal. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang ada. Pada teori, nilai PT memendek pada penderita DM yang menjalani hemodialisis. Untuk hasil penelitian PTTK, didapatkan nilai rata-rata PTTK memanjang. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang ada. Pada teori, nilai PTTK memendek pada penderita DM yang menjalani hemodialisis.

Untuk hasil penelitian jumlah trombosit, didapatkan nilai rata-rata jumlah trombosit adalah normal. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang ada. Pada teori, jumlah trombosit meningkat pada penderita DM yang menjalani hemodialisis.

Dari semua hasil penelitian di atas, tidak didapatkan hasil yang sesuai dengan teori. Hal tersebut mungkin dikarenakan kesalahan dalam pengambilan sampel darah yang dilakukan oleh perawat di unit hemodialisis RSUP dr.Kariadi Semarang. Pengambilan sampel darah seharusnya diambil sebelum darah masuk ke mesin hemodialisis karena jika darah diambil saat darah sudah masuk ke dalam mesin, darah otomatis akan tercampur dengan antikoagulan heparin.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak didapatkan tanda-tanda hiperkoagulasi pada pasien DM, didapatkan hasil PT test normal pada pasien DM, didapatkan hasil PTTK test memanjang pada pasien DM, dan didapatkan hasil pemeriksaan jumlah trombosit normal pada pasien DM.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan yang lebih teliti dan jumlah sampel yang lebih banyak serta perlu dilakukan koreksi faktor-faktor koagulasi untuk menentukan *prothrombic stage* dan untuk menentukan pengobatan pada pasien CKD dengan latar belakang DM.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Mika L Tobing, Sp.PD-KHOM, FINASIM yang telah memberikan saran-saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Prof.Dr.dr.Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes selaku ketua penguji dan dr. Yudo Murti M, Sp.PD selaku penguji, serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gustaviani R. Diagnosis dan klasifikasi Diabetes Melitus. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Penerbit IPD FKUI. 2006:1879-1881
2. Enday Sukandar. Tinjauan Umum Nefropati diabetik. Nefrologi Klinik. 2006;3:325-399.
3. Prasanto H. Hypercoagulation in Chronic Kidney Disease. Naskah Lengkap. The 7th Jakarta Nephrology & Hypertension Course. PERNEFRI. 2007:25-27.
4. Sugiwati S. 2005. Aktivasi Antihiperlikemik dari Ekstra Buah Mahkota Dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.] sebagai Inhibitor Alfa Glukosidase *in vitro* dan *in vivo* pada Tikus Putih. [tesis]. Bogor : Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.
5. Permana, Hikmat. Department of Internal Medicine Padjadjaran University Medical School/Hasan Sadikin Hospital Bandung , Available at : pustaka.unpad.ac.id/wp-content/uploads/2009/09/komplikasi_kronik_dan_penyakit_penyerta_pada_diabetes.pdf
6. PERKENI. Konsensus Pengelolaan DM Tipe 2 Di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2006.
7. Joshua A. Diabetic Nephropathy. 2007 [cited 2014 8 januari]; Available at: <http://www.clevelandclinicmede.com/diseasemanagement/nephrology.html>
8. Miles AM, Friedman EA. Complication of Dialysis in Diabetic Patients. Complication of Dialysis. 2000:697-704.
9. Woredekal Y, Friedman EA. The use of dialysis in the treatment of diabetic patients with end-stage renal disease. Management of Diabetic Nephropathy. 2005:268-281
10. Suhardjono. Penyakit Ginjal Kronik adalah suatu wabah baru (global epidemic) diseluruh dunia. Annual Meeting Perhimpunan nefrologi Indonesia. 2009:1-9.
11. Purwanto MB. Hemodialisis. Kumpulan naskah Pertemuan Ilmiah Nasional V PB PAPDI. 2007:53-63.
12. Hoffbrand Av, Petit JE. Trombosit, pembekuan darah dan hemostasis. Dalam: Hoffbrand AV, Petit JF eds. Essential Haematology. Terjemahan : Darmwan I. Ed 2. Jakarta. Penerbit buku kedokteran EGC, 1987 : 201-18.
13. National Kidney Foundation. NKF- DOQI clinical practice guidelines for dialysis adequacy. Am J Kidney Dis. 1997 : 567 – 5136.
14. Robert w. Schrier. Manual of nephrology. 6th edition. New York London: 2005.
15. Prasanto H. Hypercoagulation in Chronic Kidney Disease. Naskah Lengkap. The 7th Jakarta Nephrology & Hypertension Course. PERNEFRI. 2007:25-27.
16. Lohr JW, Schwab SJ. Minimizing Hemorrhagic complication in dialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2008;2:961-975.
17. Tambunan KL. Trombosis: patogenesis, faktor risiko, dan pengobatan. Dalam: Soeparman, Waspadji S, editor. Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2001.p.577-85
18. Linker CA. Hypercoagulable state. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment 2002. USA: McGraw-Hill companies, 2002.p.565-6
19. Jalal Diana I, Chonchol M, Targher G. 2010. *Disorders of Hemostasis Associated with Chronic Kidney Disease*. Seminars in thrombosis and hemostasis vol.36, no.1.

20. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. *Rates of initial and Recurrent Thromboembolic Disease Among Patients with Malignancy Versus Those Without Malignancy. Risk Analysis Using Medicare Claims Data.* *Medicine (Baltimore)* 1999 (Sep);78(5):285-91
21. Sukrisman, L. *Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* edisi 5 editor oleh: Sudoyo, A.W., Bambang Setiyoahadi, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata K, Siti Setiati, Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam, Jakarta: 2009: 1354-1357
22. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al: Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med* 158:585-593, 1998
23. Gallus AS: Prevention of Post-Operative Deep Leg Vein Thrombosis in Patients With Cancer. *Thromb Haemost* 78:126-132, 1997
24. Rand, M.L., Robert K.M. Protein Plasma, Immunoglobulin, dan Pembekuan Darah dalam Buku Biokimia Harper edisi 25 editor oleh: Murray, R.K., Darly K.G, Peter A.M, Victor W.R. Buku Kedokteran EGC, Jakarta: 2003: 716-726
25. Hasan, Rusepno., Husein Alatas. Hematologi dalam Buku Kuliah Ilmu Kesehatan Anak. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta: 2007: 461-462
26. Dewoto, H.R. Antikoagulan, Antitrombotik, Trombolitik dan Hemostatik dalam Buku Farmakologi Dan Terapi edisi 5 editor oleh: Gunawan, S.G., Rianto Setiabudy, Nafrialdi, Elysabeth. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, Jakarta: 2009: 804-810
27. American diabetes Association (ADA) : Clinical Practice Recommendations 2004. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes care (suppl)* 2004 ; 27: S11-14
28. 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.
29. Dudinzki DM, Michel T. The vascular biology of nitric oxyde and nitric oxyde synthesis. In : Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. *hemostasis and thrombosis*. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Willkins ; 2006 : 653 – 655.
30. Colman R W.Hirs J, Marder VJ, Cewes AW, George JN. 2002. *Hemostasis and Thrombosis; Basic Principles and clinical practice* . 4th edition. Lippincott and Willkin. Hagerstown
31. Fogelson A. Computational modeling of blood clotting: platelet aggregation and coagulation. Available from <http://www.ima.umn.edu/biology/wkshpabstract/fogelson1.html>, 2001
32. Rahayuningsih. Agregasi trombosit. Bagian Patologi Klinik FK UI-RSCM 1997
33. Dahlback B. 2002. Blood Coagulation. *Lancet* 355 ; 1627 – 355
34. George JN. 2002. Platelets. *Lancet*. 355 : 1531 – 9
35. Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000; 106 (6) : 699 – 701
36. Agnelli G, Caprini J.A. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol* 2007;96:265-272.-- Matchett MO, Ingram GI. *Partial Tromboplastin Time Test with Kaolin. Normal Range and Modifications for the Diagnosis of Haemophilia and Christmas Disease*, *Journal of Clinical Phatology*. 1965. (jul); 18: 465-71

37. Causes of Partial thromboplastin time with kaolin [Internet]. c2011 [cited 2014 Feb 17]. Available at http://www.rightdiagnosis.com/symptoms/partial_thromboplastin_time_with_kaolin/causes.htm
38. (Dasar Pemeriksaan Koagulasi Darah dan Interpretasi [Internet]. c2007 [cited 2014 Feb 17]. Available at [http://www.salipo.com/dasar pemeriksaan koagulasi darah dan interpretasi.htm](http://www.salipo.com/dasar_pemeriksaan_koagulasi_darah_dan_interpretasi.htm)
39. Schmaier AH. Laboratory evaluation of hemostatic and thrombotic disorders. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. Hoffman Hematology: Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:chap 122
40. Suyono S. Diabetes Mellitus di Indonesia. Dalam : Aru W Sudoyo dkk. (editor) Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi keempat. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta. 2006. 1874-8.
41. Frykberg RG. Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Management. American Family Physician 2002; 66: 1655-62.
42. Knox RC, Dutch W, Blume P, Sumpio BE. Diabetic Foot Disease. International Journal of Angiology 2000; 9:1-6.
43. Carr ME. Diabetes Mellitus A hypercoagulable State. Journal of Diabetes and Its Complications 2001; 15:44-54
44. Stegenga ME. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans. Diabetes 2006; 55 : 1807-12.
45. Piemontino U, Ceriello A, Di Minno g., Hemostatic and Metabolic Abnormalities in diabetes Mellitus. Haematologica 1994 ; 79 : 387-92.
46. Meigs JB. Hyperinsulinemia, Hyperglycemia and Impaired Hemostasis. JAMA 2000 ; 283 (2):221-8.
47. Colwell JA, et al. Atherosclerosis and Thrombosis in Diabetes Mellitus. In : John H Bowker, Michael A Pfeifer (editors). Levin and O'Neals The Diabetic Foot. 7th edition. Philadelphia. Mosby Elsevier. 2008.
48. Vinik AI, et al. Atherosclerosis and Thrombosis in Diabetes. Diabetes care 2001 ; 24 (8) : 1476 – 1485.
49. Ceriello A. Coagulation Activation In Diabetes Mellitus. Diabetologica 1993; 36:1119-1125
50. Grant PJ. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? Yes. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2004 ; 2 :690-1
51. Meigs JB. Hyperinsulinemia, Hyperglycemia and Impaired Hemostasis. JAMA 2000 ; 283 (2):221-8.
52. Beckmen JA, Cieager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. JAMA 2002 ; 287 : 2570-80.
53. Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ, Heiss G. Factor VIII and other Hemostasis Variables are Related to Incident Diabetes in Adult, The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes Care 1999;22:767-73