

Korelasi Kadar HbA_{1c} dengan Kadar D-dimer pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Lucky Alamsyah¹, Dwi Yulia², Dinda Aprilia³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, 25163, Indonesia

² Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

³ Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) atau kedua-duanya. Peningkatan kadar HbA_{1c} dan peningkatan kadar D-dimer merupakan dua kondisi pemeriksaan hematologi yang bisa ditemukan dalam perjalanan penyakit DM tipe 2.

Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar HbA_{1c} dengan kadar D-dimer pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Metode: Penelitian ini merupakan analitik dengan pendekatan cross sectional pada data sekunder pasien diabetes melitus tipe 2 yang dilakukan pemeriksaan kadar HbA_{1c} dan kadar D-dimer dengan alat POCT. Sampel penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis DM tipe 2 dengan kadar HbA_{1c} terkontrol ($\leq 7\%$) di Rumah Sakit Umum (RSU) Prof. Dr. M Ali Hanafiah Batu Sangkar, Kabupaten Tanah Datar sebanyak 20 sampel. Waktu penelitian periode November 2020-April 2021.

Hasil: Penelitian diperoleh nilai rerata untuk kadar HbA_{1c} pasien DM tipe 2 sebesar 5,925% dan kadar D-dimer sebesar 432 ng/mL. Analisis statistik uji korelasi Pearson menunjukkan tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar HbA_{1c} dengan kadar D-dimer ($r=0,081$; $p=0,257$).

Kesimpulan: Pada penelitian ini dapat disimpulkan tidak ditemukan korelasi antara kadar HbA_{1c} dengan kadar D-dimer pada diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: D-dimer, Diabetes Melitus Tipe 2, HbA_{1c}

Abstract

Background: Type 2 diabetes is a metabolic disorder characterized by increased blood sugar due to decreased insulin secretion by pancreatic beta cells or insulin function disorders (insulin resistance) or both. Increased levels of HbA_{1c} and increased levels of D-dimer are two conditions for hematological examination that can be found in the course of Type 2 diabetes.

Objective: This study aims to determine whether there was a correlation between HbA_{1c} levels and D-dimer levels in patients with Type 2 diabetes.

Methods: This study was an analytic study with a cross-sectional approach to secondary data for patients with type 2 diabetes who were examined for HbA_{1c} levels and D-dimer levels using POCT. The sample of this study were patients diagnosed with type 2 diabetes with controlled HbA_{1c} levels ($\leq 7\%$) at Prof. Dr. M Ali Hanafiah Batu Sangkar Hospital, Tanah Datar Regency as many as 20 samples. The research period was November 2020-April 2021.

Results: The research obtained a mean value for HbA_{1c} levels for Type 2 DM patients of 5.925% and D-dimer levels of 432 ng/mL. Statistical analysis of the Pearson correlation test showed no significant correlation between HbA_{1c} levels and D-dimer levels ($r=0.081$; $p=0.257$).

Conclusion: In this study, it can be concluded that there was no correlation between HbA_{1c} levels and D-dimer levels in Type 2 Diabetes Mellitus.

Keywords: D-dimer, HbA_{1c}, Type 2 Diabetes

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Penelitian mengenai korelasi kadar HbA_{1c} dengan kadar D-dimer pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang terkontrol masih belum ada

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Hiperglikemia dalam kurun waktu yang lama, dapat menyebabkan terjadinya kerusakan endotel pembuluh darah yang memicu terjadinya proses hemostasis

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6285263759196

E-mail: luckyalam0818@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: February 18th, 2023

Revised: Januari 24th, 2024

Available online: June, 23th, 2024

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan sesuatu kumpulan indikasi pada yang diakibatkan terdapatnya kenaikan kadar glukosa darah karena penurunan yang progresif dari sekresi insulin.¹ DM seringkali dihubungkan dengan meningkatnya risiko kesakitan serta kematian. Insidens dan prevalensi dari DM semakin bertambah dan diperkirakan pada tahun 2030 akan terus meningkat diseluruh dunia menjadi dua kali lipat.²

International Diabetes Federation (IDF) mengestimasikan 463 juta dewasa berumur 20-79 tahun di dunia memiliki penyakit DM pada tahun 2019 dan akan terus meningkat 700 juta pada tahun 2045 dengan peningkatan prevalensi 51%.³ Wilayah Pasifik Barat termasuk yang tertinggi jumlah penderita diabetes (153,2 juta) dan lebih dari setengah (56%) dari semua penderita DM ditemukan tinggal di Wilayah Asia Tenggara atau Wilayah Pasifik Barat. Insiden DM yang tinggi telah diamati terutama di empat negara dengan populasi terpadat di Asia Tenggara (Indonesia, Filipina, Thailand, dan Vietnam) yang secara kolektif memiliki lebih dari 500 juta orang. Indonesia sendiri memiliki lebih dari 10 juta pasien yang didiagnosis DM.⁴ Angka kejadian DM pada penduduk semua umur tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter sebesar 1,5 % di Indonesia. Jumlah kasus DM di Provinsi Sumatera Barat tahun 2018 sebanyak 33.625 kasus. Prevalensi DM Sumatera Barat di atas angka nasional yaitu sebesar 13,72%.⁵

Berdasarkan etiologinya DM diklasifikasikan menjadi DM Tipe 1, DM Tipe 2, DM Tipe Lain dan DM Gestasional. Diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe DM yang paling umum. Dari keseluruhan penderita DM, angka kejadian DM Tipe 2 mencapai 90-95% dari semua populasi. Umumnya Penderita DM Tipe 2 berusia di atas 45 tahun, tetapi belakangan ini terdapat peningkatan di kalangan remaja dan anak-anak.⁶ Peningkatan ini akibat adanya perubahan aktivitas fisik serta diet yang berperan penting dalam perkembangan penyakit DM Tipe 2.⁷

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) atau keduanya.⁸ Sekresi insulin yang tidak mencukupi dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia).⁹ Kondisi

hiperglikemik dapat diketahui melalui pemeriksaan hemoglobin terglikasi (HbA1c) yang mengikat kadar glukosa secara enzimatis.¹⁰ Kandungan HbA1c yang melewati batas normal (>5.7%) menandakan telah terjadinya hiperglikemia.⁷

Hiperglikemia dalam kurun waktu yang lama, dapat menyebabkan terjadinya kekentalan (viskositas) darah. Kekentalan darah membuat perlambatan aliran darah yang berimbas pada komplikasi.¹¹ Komplikasi sering terjadi berupa komplikasi kronik berupa mikrovaskular (pada mata, ginjal dan syaraf) maupun makrovaskular (pada jantung dan pembuluh darah).¹² Proses Komplikasi vaskuler ini diawali dengan disfungsi endotel akibat ketidakseimbangan metabolisme yang diawali dengan hiperglikemi. Keadaan glukotoksisitas, lipotoksisitas dan inflamasi pada DM dapat menyebabkan kerusakan seluler dan mempercepat proses apoptosis, sehingga terjadi kerusakan serius pada sistem tubuh khususnya pembuluh darah.¹³

Kerusakan endotel pembuluh darah memicu terjadinya proses hemostasis. Proses hemostasis merupakan mekanisme tubuh dalam menghentikan terjadinya perdarahan akibat adanya kerusakan dinding pembuluh darah dan tekanan di dalam pembuluh darah. Proses hemostasis terjadi melalui tiga langkah utama yaitu, vasokonstriksi vaskuler, pembentukan sumbat trombosit dan koagulasi darah. Setelah proses hemostatis, terjadi juga mekanisme pertahankan keseimbangannya melalui mekanisme kontrol pembekuan darah dan proses fibrinolisis.¹⁴

Proses fibrinolisis merupakan proses penghancuran deposit fibrin oleh sistem fibrinolitik sehingga aliran darah menjadi terbuka kembali. Sistem fibrinolitik dicetuskan oleh plasminogen aktivator yang memecah plasminogen menjadi plasmin. Plasmin merupakan enzim proteolitik yang akan memecah fibrin menjadi fragmen-fragmen yang disebut *Fibrin Degradation Product* (FDP).¹⁵

D-dimer merupakan produk *cross-linked* fibrin yang stabil dan dihasilkan oleh degradasi plasmin.¹⁶ Plasmin menyebabkan degradasi fibrin dan meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut. FDP yang dihasilkan berupa fragmen X, Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D-dimer.^{17,18} Sehingga D-dimer

berguna untuk mengetahui abnormalitas pembentukan bekuan darah atau kejadian trombotik dan untuk menilai adanya pemecahan bekuan atau proses fibrinolitik. Hasil pemeriksaan kadar D-dimer yang normal mempunyai nilai sensitifitas dan nilai ramal negatif yang tinggi untuk kedua keadaan tersebut.¹⁷ Nilai laboratorium normal dari D-dimer yaitu <500 ng/mL. Hasil kadar D-dimer plasma melebihi nilai rujukan, menunjukkan telah terjadinya terjadi pembentukan trombus dan pemecahannya dalam tubuh.¹⁹

Penelitian yang dilakukan Ajin MM dkk tahun 2020 pada 14 pasien yang didiagnosis DM Tipe 2 HbA1c tidak terkontrol (HbA1c>7%) dan kadar D-dimer > 500 ng/mL, menemukan pasien DM Tipe 2 tak terkontrol memiliki kadar D-dimer meningkat ($p=0.012$). D-dimer yang tinggi memiliki hubungan yang bermakna dengan usia namun tidak dengan jenis kelamin dan onset DM.¹⁸ Berdasarkan penelitian Kanani dkk, menemukan kadar D-dimer yang tinggi dari hasil peningkatan pembentukan bekuan fibrin dan kerusakan vaskuler. Keadaan trombogenik yang meningkat mungkin terkait dengan peningkatan kerentanan terhadap penyakit vaskular pada pasien DM Tipe 2. Oleh karena itu, D-dimer dapat digunakan sebagai *biomarker* tambahan baru untuk komplikasi DM.²⁰ Komplikasi yang akan terjadi juga dapat diprediksi dengan melakukan pemeriksaan kadar HbA1c.¹⁰ Sehingga ketika kadar HbA1c meningkat dalam kondisi terkontrol (HbA1c≤7%) ditemukan juga peningkatan pada kadar D-dimer pada Pasien DM Tipe 2.

Peneliti mengharapkan dengan melakukan pemeriksaan kadar D-dimer dan HbA1c dapat dilakukan pengontrolan yang lebih baik pada pasien DM Tipe 2. Dari penelusuran jurnal yang ada, belum terdapat penelitian yang menghubungkan terkait kedua pemeriksaan ini. Maka Peneliti tertarik untuk mengevaluasi adakah korelasi antara kadar HbA1c dengan Kadar D-dimer pada penderita DM tipe 2.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum (RSU) Prof. Dr. M Ali Hanafiah Batu Sangkar, Kabupaten Tanah Datar pada periode November 2020 – April 2021.

Populasi penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 di RSUD Prof. Dr. M. Ali Hanafiah. Sampel penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUD Prof. Dr. M. Ali Hanafiah. Kriteria inklusi yaitu pasien DM tipe 2 dengan HbA1C ≤ 7% yang menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi yaitu pasien DM Tipe 2 yang terkonfirmasi memiliki komplikasi seperti penyakit jantung koroner, stroke, retinopati diabetikum dan nefropati diabetikum; pasien DM tipe 2 yang memiliki penyakit penyerta antar lain: trauma, pre-eklamsia, keganasan, infeksi, Disseminated Intravascular Coagulation, anemia sel sabit, Venous Thromboembolism, sindroma koroner akut, stroke dan perdarahan gastro intestinal bagian atas akut.

Data yang diperoleh, dimasukkan ke dalam tabel dan diolah menggunakan program SPSS. Analisis hubungan antar variabel dilakukan menggunakan uji korelasi Pearson.

Nomor izin kaji etik pada penelitian ini adalah No: 193/UN.16.2/KEP-FK/2021, dan institusi yang mengeluarkan no izin kaji etik penelitian ini adalah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Hasil

Karakteristik Subjek Penelitian

Berikut disajikan tabel mengenai karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2.

Tabel 1. Karakteristik Pasien diabetes melitus tipe 2

Karakteristik Pasien	<i>f (%)</i> , <i>mean±SD</i>
Umur	51,3±10,11
Jenis Kelamin:	
Laki-Laki	8 (40)
Perempuan	12 (60)

Berdasarkan Tabel 1 diperoleh bahwa usia rata-rata pasien diabetes melitus tipe 2 sebesar 51,3±10,11 artinya pasien yang mengalami diabetes mellitus tipe 2 banyak berasal dari kalangan lansia. jenis kelamin terbanyak pasien diabetes melitus tipe 2 adalah perempuan yaitu 12 orang (60%). Pasien laki-laki diabetes melitus tipe 2 sebanyak 8 orang (40%).

Kadar HbA1c dan Kadar D-dimer

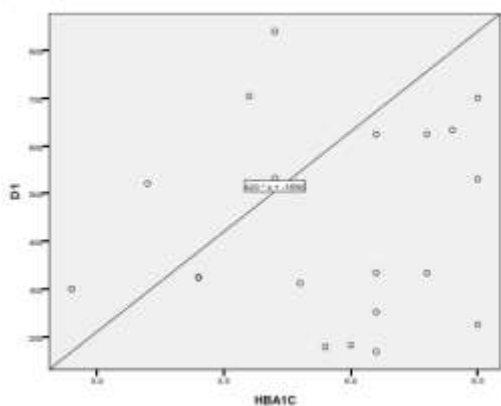
Berikut disajikan tabel mengenai kadar HbA1c dan kadar D-dimer pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Tabel 2. Kadar HbA1c dan kadar D-dimer

Variabel	Mean $\pm$ SD
HbA1c	5,925 $\pm$ 0,4575
D-dimer	432 $\pm$ 205,348

Berdasarkan Tabel 2 diperoleh pasien diabetes melitus tipe 2 dengan rata-rata HbA1c adalah 5.925 dan rata-rata D-dimer 432.

Korelasi Kadar HbA1c dengan Kadar D-dimer pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2



Gambar 1. Grafik Korelasi Kadar HbA1c Dengan Kadar D-dimer pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Berdasarkan uji korelasi Pearson tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar HbA1c dan Kadar D-dimer pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan ($r=0,081$, $p=0,734$).

Pembahasan

Karakteristik Subjek Penelitian

Hasil analisis karakteristik subjek penelitian menurut umur didapatkan rerata umur sampel pada penelitian ini adalah 51-52 tahun dengan rentang umur 33-73 tahun. Hal ini menunjukan pasien yang mengalami diabetes melitus tipe 2 banyak berasal dari kalangan lansia (>45 tahun).⁸ Penambahan usia menyebabkan kondisi resistensi pada insulin yang berakibat tidak stabilnya level gula darah sehingga banyaknya kejadian diabetes melitus tipe 2 salah satu diantaranya adalah karena faktor degenerative menyebabkan penurunan fungsi tubuh.²¹ Data ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ajin (2020), hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata umur pasien yang mengalami pasien diabetes mellitus

tipe 2 adalah 51,54 tahun, kelompok umur yang terbesar adalah kelompok 45 - 54,9 tahun (50 %) dan ≥ 55 tahun (34%).¹⁸

Hasil analisis karakteristik subjek penelitian menurut jenis kelamin didapatkan jenis kelamin yang terbanyak yaitu perempuan sebanyak 12 orang (60%). Penelitian yang dilakukan oleh Zahra di Depok pada tahun 2020 penelitian menunjukkan bahwa lebih dari setengah responden adalah perempuan (63,6%).¹² Penelitian lain yang dilakukan Ajin di Jakarta pada tahun 2020 juga didapatkan pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dari laki-laki (68% vs 32%).¹⁸ Hal ini berkaitan dengan perempuan memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar, sehingga perempuan lebih berisiko mengidap diabetes daripada laki-laki.

Kadar HbA1c

Hasil analisis pemeriksaan kadar HbA1c pasien diabetes melitus tipe 2 diperoleh nilai rerata sebesar 5,925 $\pm$ 0,4575%. Penelitian lain oleh Utomo di Manado tahun 2015 mendapatkan rerata kadar HbA1c terkontrol sebesar 6,35%.²² Kondisi hiperglikemik pada diabetes mellitus tipe 2 dapat diketahui melalui pemeriksaan kadar HbA1c. Kadar HbA1c yang tinggi mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama 2 sampai 3 bulan sebelumnya daripada variasi kadar glukosa darah setiap hari. Pemeriksaan Kadar HbA1c dianjurkan untuk dilakukan setiap 3 bulan sekali atau 4 kali dalam setahun untuk mengetahui kualitas dari kontrol glukosa darah. Kontrol glikemik yang optimal sangatlah penting untuk mencegah komplikasi yang timbul pada pasien DM Tipe 2.²³

Peningkatan kadar HbA1c dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti defisiensi vitamin B12, penurunan eritropoiesis dan kelainan genetik tertentu dalam hemoglobin. Kelainan genetik dapat berupa hemoglobinopati, methaemoglobin. Kenaikan kadar HbA1c juga dapat disebabkan oleh konsumsi alkohol, penurunan pH intraeritrosit, dan gagal ginjal.²⁴

Kadar D-dimer

Hasil analisis pemeriksaan kadar D-dimer pada pasien diabetes melitus tipe 2 diperoleh nilai rerata sebesar 432 $\pm$ 205,348 ng/mL. Penelitian oleh Ramadhani di Medan tahun 2010 mendapatkan rerata kadar D-dimer pada DM Tipe 2 sebesar 99,8 ng/mL.²⁵ Rerata kadar D-dimer

dalam kedua penelitian tersebut masih kurang dari 500 ng/mL.

Secara teori, peningkatan kadar D-dimer pada pasien diabetes melitus berasal dari hasil peningkatan pembentukan bekuan fibrin dan kerusakan vaskuler. Keadaan trombogenik yang meningkat mungkin terkait dengan peningkatan kerentanan terhadap penyakit vaskular pada pasien DM Tipe 2.²⁰

Kadar D-dimer >500 ng/mL dengan status hiperkoagulasi dapat dijumpai bila tubuh memiliki kadar faktor-faktor pembekuan yang lebih tinggi dari normal sebelum terjadinya proses pembentukan mikrotrombus. Keadaan hiperkoagulasi pada penderita diabetes mellitus selain disebabkan oleh hipersensitivitas trombosit terhadap rangsangan agregasi, juga terkait dengan meningkatnya aktivitas protein koagulasi, menurunnya aktivitas protein inhibitor alamiah dan menurunnya aktivitas fibrinolisis.²⁵

Korelasi Kadar HbA1c dengan Kadar D-dimer pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Korelasi kadar HbA1c dengan kadar D-dimer pada penelitian ini menggunakan uji korelasi Pearson. Hasil penelitian menunjukkan tidak didapatkan korelasi yang bermakna kadar HbA1c dengan kadar D-dimer pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Hasil penelitian ini sesuai dengan Ramadhani tahun 2010 diperoleh hasil tidak ada hubungan (korelasi) antara kadar HbA1c dengan kadar D-dimer dengan nilai $r=0,312$ dan $p=0,094$ pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 RS H. Adam Malik Medan.²⁵

Penelitian ini membuktikan tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar HbA1c dan D-dimer pada pasien DM Tipe 2. King dkk.²⁶ menyatakan bahwa kejadian inflamasi meningkat hanya jika kadar HbA1c di atas 9% sedangkan subjek penelitian ini memiliki kadar HbA1c yang terkontrol ($\leq 7\%$). Selain itu, faktor-faktor yang memengaruhi kadar D-dimer misalnya trauma, pasca bedah, infeksi, obat antikoagulan, riwayat stroke sebelumnya, dan faktor rheumatoid tampaknya juga harus dipertimbangkan dalam penelitian ini. Kadar D-dimer pada subjek penelitian cenderung mempunyai kadar D-dimer diatas nilai normal.

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, tidak terdapat korelasi antara kadar HbA1c dengan

kadar D-dimer pada Diabetes Melitus Tipe 2. Perlu penelitian lebih lanjut faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c dengan kadar D-dimer pada Diabetes Melitus Tipe 2.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah berperan mendukung penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. PERKENI, 2015, Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, PERKENI, Jakarta:13
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes research and clinical practice. 2019;157:107-8.
3. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Research and Clinical Practice. 2020;1(1):108.
4. Priyadi A, Muhtadi A, Suwantika AA, Sumiwi SA. An economic evaluation of diabetes mellitus management in South East Asia. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. 2019;1(1):9.
5. Dinas Kesehatan Kota Padang. Laporan Tahunan Dinas Kesehatan Kota Padang Tahun 2018 edisi 2019. DKK. 2019:149.
6. Inayati I, Qoriani HF. Sistem Pakar Deteksi Penyakit Diabetes Melitus (DM) Dini Berbasis Android. Jurnal Link. 2016;25(2):10-5.
7. Aprijadi H, Sumantri R, Heri T, Irani P, Oehadian A, Arifin AY. Hypercoagulable State dan Diabetes Melitus Tipe 2: Korelasi antara Fibrinogen dan HbA1c. Majalah Kedokteran Bandung. 2014;46(1):48-51.
8. Fatimah RN. Diabetes melitus tipe 2. Jurnal Majority. 2015;1(1):4-5.
9. Kurniawaty E, Yanita B. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian Diabetes Melitus tipe II. Jurnal Majority. 2016;5(2):27-31.
10. Indranila K. Molecular aspect correlation between glycated hemoglobin (HbA1c), prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) on type 2 diabetes mellitus (aspek molekuler hubungan kadar hemoglobin terglukasi (HbA1c), prothrombin time (PT) dan activated partial thromboplastin time (APTT) di diabetes melitus tipe 2). Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory. 2018;23(1):1-6.
11. Rasyid A. Peran viskositas darah pada stroke iskemik akut. Neurona. 2014; 1(1):31-3.
12. Zahra AN, Farida ME. Hubungan kadar hba1c dan kualitas tidur pada pasien diabetes melitus tipe 2. JPPNI. 2020;3(3):189-200.
13. Purnamasari E, Poerwantoro B. Diabetes mellitus dengan penyulit kronis. majalah kesehatan pharmamedika. 2011;3(2):276-81.
14. Umar I, Sujud RW. Hemostasis dan DIC. Journal of Anaesthesia and Pain. 2020;1(2):19-32.
15. Draxler DF, Medcalf RL. The fibrinolytic system—more than fibrinolysis. Transfusion medicine reviews. 2015;29(2):102-9.
16. Wu Y, Xiao YX, Huang TY, Zhang XY, Zhou HB, Zhang XX, et al. What makes D-dimer assays suspicious—

- heterophilic antibodies. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(2).
17. Widjaja AC. Uji diagnostik pemeriksaan kadar d-dimer plasma pada diagnosis stroke iskemik diagnostic test of plasma d-dimer assay in diagnosing ischemic stroke. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*; 2010;33-5
 18. Ajin MM, Wahid I, Manaf A. Profil dan Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Hemostasis Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Tak Terkontrol. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2020;16(2);128-34.
 19. Kemenkes RI. Pedoman interpretasi data klinik. Jakarta: Kemenkes RI. 2011.
 20. Kanani D, Kiranchauhan V, Haridas N. Association of D-dimer in type 2 diabetes mellitus. *Int J Adv Res*. 2017;5(2);139-45.
 21. Isnaini N, Ratnasari R. Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *Jurnal Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah*. 2018;14(1);59-68.
 22. Utomo MR, Wungouw H, Marunduh S. Kadar HbA1c Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Bahu Kecamatan Malalayang Kota Manado. *eBiomedik*. 2015;3(1).
 23. Sarihati IGAD, Karimah HN, Habibah N. Gambaran Kadar HbA1c Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSUD Wangaya. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*. 2018;6(2);88-98.
 24. John W. Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(11):1350.
 25. Ramadhani I. (2010). Hubungan Keterkendalian Gula Darah Dengan Gangguan Hemostasis Pada Pasien DM Tipe 2 (Tesis), Medan :Universitas Sumatera Utara.
 26. King DE, Buchanan TA, Mainous AG, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1535-9.