

Korelasi HbA1c, APTT dan PT Pada Pasien Diabetes Militus tipe 2 Sebagai Prediktor Hiperkoagulasi Di Rumah Sakit Umum Gambiran Kota Kediri

Fathul Hidayatul Hasanah¹, Anna Fiscarina Siga¹, Shela Dian Sari¹

¹Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata

fathul.hidayatul@iik.ac.id

ABSTRAK

Keadaan hiperglikemia kronis pada DM dapat menyebabkan peningkatan kadar faktor bekuan darah, hal ini mempengaruhi sistem hemostasis dan menjadi dasar timbulnya keadaan hiperkoagulasi pada pasien DM, hiperkoagulasi dapat diketahui dengan pemeriksaan terhadap faktor-faktor bekuan yaitu PT dan APTT. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan HbA1c, APTT dan PT Pada Pasien Diabetes Militus Sebagai Prediktor Hiperkoagulasi. Desain pada penelitian ini menggunakan study Cross sectional. Populasi pada penelitian ini adalah 108 pasien DM di Rumah sakit Umum Gambiran Kota Kediri dengan jumlah sampel sebanyak 20 pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Tehnik sampling menggunakan purposive dengan kriteria inklusi : pasien DM tipe 2 dengan kadar HbA1c > 6,4% dan eksklusi : Pasien DM tipe I, Pasien DM tipe 2 dengan antikoagulan dan pasien DM tipe 2 dengan penyakit liver. Hasil rata-rata kadar HbA1c adalah 9,35 %, kadar maksimal 14% dan minimal 6,5%. Rata-rata waktu PT adalah 12,6 detik dengan waktu paling lama 14,9 detik dan waktu tercepat 10,4 detik. Hasil pemeriksaan APTT memiliki rata-rata 26,2 detik dengan waktu terlama 35,2 detik dan waktu tercepat 22,7 detik. HbA1c dengan APTT tidak memiliki korelasi, hal ini ditunjukkan dengan nilai p-value 0,794 atau >0,05 dan $r = 0,062$. HbA1c dengan PT terdapat korelasi dengan p-value 0,005 atau <0,05 dan tingkat korelasi sedang $r = 0,598$. Kesimpulan penelitian ini adalah pada pasien DM tipe 2 HbA1c tidak berkorelasi dengan APTT, namun berkorelasi positif dengan PT sehingga dapat diartikan ketika kadar HbA1c meningkat maka waktu PT akan memanjang atau hipokoagulasi

Kata kunci: Diabetes Militus; HbA1c;APTT;PT

ABSTRACT

The state of chronic hyperglycemia in DM can cause an increase in blood clotting factor levels, these affect the hemostasis system, and become the basis for the emergence of a hypercoagulable state in DM patients, hypercoagulation can be identified by examination of clotting factors, these are PT and APTT. The purpose of this study was to determine the relationship between HbA1c, APTT, and PT in diabetes mellitus patients as a predictor of hypercoagulation. The design in this study uses a cross-sectional study. The population in this study were 108 DM patients at the Gambiran General Hospital, Kediri City with a total sample of 20 Type 2 Diabetes Mellitus patients, Sampling technique was purposive with inclusion criteria: type 2 DM patients with HbA1c levels > 6.4% and exclusion: Type I DM patients, Type 2 DM patients with anticoagulants treatment and type 2 DM patients with liver disease. The average HbA1c level was 9.35%, the maximum level was 14% and the minimum level was 6.5%. The average PT time was 12.6 seconds with the longest time being 14.9 seconds and the fastest time being 10.4 seconds. The results of the APTT examination have an average of 26.2 seconds with the longest time being 35.2 seconds and the fastest time being 22.7 seconds. HbA1c with APTT has no correlation, this is indicated by a p-value of 0.794 or > 0.05 and $r = 0.062$. HbA1c with PT there is a correlation with p-value 0.005 or <0.05 and a moderate level of correlation $r = 0.598$. The conclusion of this study, HbA1c in type 2 DM patients did not correlate with APTT, whereas have positively correlated with PT that it could be interpreted when HbA1c levels increased then the PT time would be prolonged or hypocoagulation

Keywords: Diabetes Mellitus; HbA1c; APTT; PT

PENDAHULUAN

Diabetes militus (DM) merupakan penyakit kronis dengan karakteristik peningkatan kadar glukosa darah, yang dari waktu ke waktu dapat menyebabkan kerusakan pada organ jantung, mata, ginjal dan saraf (WHO, 2021). Secara global terdapat 171 juta penderita di tahun 2000 dan diperkirakan menjadi 366 juta pada tahun 2030. Indonesia menempati peringkat ke-4 dengan jumlah penderita DM terbanyak di dunia. Pada tahun 2014-2015 provinsi Jawa Timur menempati urutan ke-4 yang memiliki penyakit DM terbanyak dan memiliki kecenderungan untuk selalu meningkat, seperti halnya di tahun 2017 penderita DM sebesar 2.599 pada tahun 2018 menjadi 3.482 penderita. Menurut Dinas Kesehatan Kota Kediri jumlah penderita DM pada tahun 2018 sebanyak 3.482 penderita (Kesehatan Kota Kediri, 2018). Di Rumah Sakit Umum Gambiran Kota Kediri pada tahun 2020 terdapat 58 kasus baru Penyakit DM selama bulan Oktober- Desember.

Hiperglikemia kronis pada DM tipe 2 dapat menyebabkan abnormalitas protein koagulasi darah, hal ini membuat pasien DM memiliki keadaan prokoagulasi serta resiko pembentukan trombotik yang akan berkembang menjadi arterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler. Diperkirakan 80% pasien DM tipe 2 memiliki komplikasi penyakit kardiovaskuler dimana hal ini meningkatkan morbiditas dan mortalitas DM tipe 2 Glycated Hemoglobin (HbA1c) merupakan parameter yang dapat mengevaluasi kadar glukosa darah selama tiga bulan, kadar HbA1c $\geq 6.5\%$ dapat terdiagnosa sebagai DM. Kadar HbA1c dapat digunakan sebagai prediktor komplikasi dan prognosis pada pasien DM (Nathan et al., 2008; Indranila, 2016). Penyebab mortalitas tertinggi pada pasien DM disebabkan penyakit kardiovaskuler yang merupakan komplikasi dari penyakit tersebut, beberapa faktor yang berhubungan dengan kejadian komplikasi kardiovaskuler adalah DM tidak terkontrol dan meningkatnya hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada pasien DM menyebabkan timbulnya Tromboemboli dan beberapa abnormalitas hemostasis (Bantilan, 2014; Indranila, 2016).

Parameter skrining untuk pemeriksaan koagulasi di laboetorium medis adalah Prothrombin Time (PT) dan Activated Partial Thromboplastin Time (APTT). Keadaan hiperkoagulasi ditunjukkan dengan hasil pemeriksaan PT dan APTT yang memendek, yang merupakan faktor resiko pembentukan tromboemboli, hal ini berhubungan dengan atherosclerosis dan faktor resiko perkembangan penyakit kardiovaskuler pada DM (Mitchel, 2015; Shaffy et al, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi HbA1c, APTT, PT pada pasien DM tipe 2 sebagai prediktor hiperkoagulasi dan diharapkan dapat mendukung tenaga medis dalam memonitoring serta pencegahan komplikasi penyakit DM tipe 2. Parameter HbA1c sebagai kontrol glukosa darah selama tiga bulan, APTT dan PT sebagai parameter koagulasi yang tergolong murah dan umum dilakukan di laboratorium medis baik di Rumah sakit ataupun di laboratorium klinik

METODE PENELITIAN

Desain pada penelitian ini menggunakan study Cross sectional dengan tehnik sampling purposive. Populasi pada penelitian ini adalah 108 pasien DM di Rumah sakit

Umum Gambiran Kota Kediri di bulan April-Mei 2021 dengan jumlah sampel sebanyak 20 pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Teknik sampling menggunakan purposive dengan kriteria inklusi : pasien DM tipe 2 dengan kadar HbA1c > 6,4% dan eksklusi : Pasien DM tipe I, Pasien DM tipe 2 dengan antikoagulan dan pasien DM tipe 2 dengan penyakit liver.

Pemeriksaan kadar HbA1c menggunakan Greencare A1c Analyzer dengan spesimen whole blood K3EDTA dan prosedur sesuai insert kit Greencare A1c Analyzer, APTT dan PT menggunakan Sysmex CA 50 dengan spesimen plasma citrat dan prosedur berdasarkan insert kit Sysmex CA 50. Data yang terkumpul dianalisis dengan uji normalitas data Shapiro-wilk dan uji korelasi Spearman Rank. Signifikansi yang digunakan 5% (0.05) dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada 22 April – 03 Mei 2021 melibatkan 20 pasien DM tipe 2 di Rumah sakit Umum Gambiran Kota Kediri.

Tabel 1. Karakteristik Responden penelitian

Karakteristik	Prosentase
1. Usia	
a. 44-50 tahun	15%
b. 51-57 tahun	25%
c. 58-64 tahun	35%
d. 65-71 tahun	15%
e. 72-78 tahun	5%
f. ≥ 79 tahun	5%
2. Jenis Kelamin	
a. Laki-laki	40%
b. Perempuan	60%
3. Lama Menderita DM	
a. 1– 12 bulan	10%
b. 1-2 tahun	20%
c. > 2 tahun	70%
4. Glukosa darah sewaktu	
a. <200 mg/dl	25%
b. >200 mg/dl	75%

Karakteristik responden ditunjukkan pada tabel 1, berdasarkan usia responden penelitian pada usia 44-50 tahun sebanyak 15%, 51-57 tahun sebanyak 25%, 58-64 tahun sebanyak 35%, 65-71 tahun sebanyak 15%, 72-78 tahun sebanyak 5% dan ≥ 79 tahun sebanyak 5%. Pasien DM tipe 2 pada penelitian ini paling banyak terjadi pada rentang usia 58-64 tahun, pada penelitian Thukral et al (2018) bahwa rata-rata usia penderita DM 53,98 tahun. Hal ini mendukung hipotesa bahwa usia rawan timbulnya Diabetes setelah usia 45 tahun terutama pada individu dengan berat badannya berlebih, sehingga tubuhnya tidak peka lagi terhadap insulin dan peningkatan intoleransi glukosa akibat menurunnya fungsi tubuh, khususnya kemampuan sel β untuk memproduksi insulin (Pangemanan, 2014).

Karakteristik berdasarkan jenis kelamin, Responden laki-laki sebanyak 8 orang (40%) dan perempuan sebanyak 12 orang (60%). Hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan Milita dkk (2021) bahwa jenis kelamin perempuan (55,4%) memiliki prosentase lebih besar dari pada laki-laki (44,6%) dan sesuai dengan pernyataan bahwa perempuan memiliki resiko 2,7 kali lebih besar untuk menderita DM tipe 2 dari pada laki-laki. Tingginya prevalensi DM pada perempuan disebabkan perbedaan komposisi tubuh seperti lipid dan jaringan adiposa dimana pada perempuan lebih banyak dibanding laki-laki, selain itu faktor hormon seksual contoh penurunan hormon estrogen pada perempuan saat menopause mengakibatkan simpanan lemak terutama pada bagian perut meningkat sehingga pelepasan asam lemak bebas juga meningkat, hal ini berhubungan dengan timbulnya resistensi insulin (Isnaini dan Ratnasari, 2018; Dewi, 2019).

Berdasarkan lama menderita DM, responden yang mengalami DM tipe 2 selama 1–12 bulan sebanyak 10%, menderita selama 1-2 tahun sebanyak 20% sedangkan > 2 tahun yaitu sebanyak 70%. Lamanya menderita DM tipe 2 berkorelasi terhadap penurunan kesehatan pasien akibat memburuknya kontrol glukosa darah dan hal ini yang menjadi dasar mekanisme berbagai komplikasi DM (Rahmat, 2010; Hariani dkk, 2020). Pada penelitian ini, 70% responden memiliki kadar glukosa darah sewaktu > 200 mg/dl yang menandakan kontrol glukosa darah yang kurang baik, sedangkan 20% responden dengan kadar glukosa darah sewaktu < 200 mg/dl.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan HbA1c, APTT dan PT

	N	Mean	SD	Maksimum	Minimum
HbA1c	20	9.35 %	2.02	14%	6,5%
PT	20	12.6 detik	1.55	14,9 detik	10,4 detik
APTT	20	26,2 detik	2.58	35,2 detik	22,7 detik

Tabel 2 Menunjukkan data hasil pemeriksaan HbA1c, PT dan APTT. Rata-rata kadar HbA1c responden pada penelitian ini adalah 9,35 % , kadar maksimal 14% dan minimal 6,5% dan berdasarkan hasil tersebut, semua responden dengan glukosa tidak terkontrol. Hasil penelitian ini mendukung penelitian Ida Ayu dkk tahun 2020, menyatakan bahwa dari 100 pasien DM tipe 2, 64% dengan glukosa tidak terkontrol dan penelitian Mohammad dkk di tahun 2015 memperoleh hasil 77,3% responden memiliki kadar HbA1C $> 7\%$, hal ini menandakan bahwa kontrol glikemik pasien DM di Indonesia kurang baik.

Hasil pemeriksaan Rata-rata waktu PT adalah 12.6 detik dengan waktu paling lama 14,9 detik dan waktu tercepat 10,4 detik. Pada penelitian Thukral et al (2018) diperoleh waktu rata-rat PT pada pasien DM tipe 2 adalah 17,48 detik sedangkan pada kelompok kontrol 14,52 detik. Hasil pemeriksaan APTT memiliki rata-rata 26,2 detik dengan waktu terlama 35,2 detik dan waktu tercepat 22,7 detik. Berdasarkan hasil pemeriksaan APTT koagulasi pada jalur intrinsik adalah normal. Penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Dabebe dkk (2019) yang menunjukkan nilai APTT normal pada 86 responden (72,3%) dan APTT memendek pada 33 responden (27,7%) , namun tidak mendukung hasil penelitian dari fibrinogen (Alzahrani SH dan Ajjan, 2010) yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan faktor-faktor bekuan darah pada pasien DM tipe 2 yang dibuktikan dengan memendeknya waktu APTT.

Tabel 3. Hasil Uji Korelasi Usia dengan HbA1c, APTT dan PT

	Df	Koefisien korelasi (r)	<i>p-value</i>
HbA1c	20	0,209	0.377
APTT	20	-0,028	0,907
PT	20	0.364	0,114

Berdasarkan uji korelasi usia dengan HbA1c pada pasien DM menunjukkan tidak terdapat korelasi hal ini ditunjukkan dengan *p-value* 0,377 atau $> 0,05$ dan $r = 0,209$. Hasil tersebut membuktikan bahwa tidak ada kaitan usia dengan kadar HbA1c, kontrol hiperglikemik yang buruk pada pasien DM akan meningkatkan kadar HbA1c dan dapat terjadi pada tingkatan usia berapapun. Hasil uji korelasi usia dengan APTT pada pasien DM memiliki *p-value* 0,907 atau $> 0,05$ dan $r = -0,028$, hasil ini menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara usia dengan APTT. Uji korelasi menunjukkan bahwa tidak ada korelasi usia dengan PT yang diketahui dari *p-value* 0,114 atau $> 0,05$ dan $r = 0.364$. Penyakit DM rata-rata muncul pada usia > 45 tahun, pada usia tersebut secara fisiologis tubuh mengalami penurunan fungsi organ-organ vital tak terkecuali toleransi tubuh terhadap glukosa darah dan kemampuan sel β pankreas untuk memproduksi insulin (Pangemanan, 2014).

Tabel 4. Hasil Uji Korelasi Lama Menderita DM dengan HbA1c, APTT dan PT

	Df	Koefisien korelasi (r)	<i>p-value</i>
HbA1c	20	0,218	0,359
APTT	20	-0,454	0,044
PT	20	0,285	0,224

Pada tabel 4 menunjukkan hasil korelasi Lama Menderita DM terhadap HbA1c APTT dan PT. Hasil uji korelasi Lama Menderita DM terhadap HbA1c memiliki nilai *p-value* 0,218 atau $> 0,05$ dan $r = 0,218$ yang berarti tidak ada hubungan antara Lama menderita DM dan

HbA1c. Hal ini bertentangan dengan pernyataan bahwa semakin lama menderita DM maka akan semakin buruk kontrol glikemik karena penurunan kemampuan sel beta pankreas memproduksi insulin serta adanya perubahan psikis dan fisik sehingga terjadi penurunan kualitas kesehatan pasien DM. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) kontrol glikemik yang buruk ditandai dengan peningkatan kadar HbA1c yang meningkat $>7\%$. Hasil uji korelasi Lama Menderita DM terhadap APTT menunjukkan ada korelasi dengan $p\text{-value}$ 0,044 atau $<0,05$ dan korelasi negatif dengan tingkat sedang yang ditunjukkan dari nilai $r = -0,454$, dari hasil ini dapat dikatakan bahwa semakin lama menderita DM maka waktu APTT akan semakin memendek. Hasil uji korelasi Lama Menderita DM terhadap PT memiliki nilai $p\text{-value}$ 0,224 atau $>0,05$ dan $r = 0,285$ yang dapat diartikan bahwa tidak ada korelasi antara Lama Menderita DM tipe 2 terhadap PT. Lama menderita diabetes melitus berhubungan dengan semakin buruknya kontrol glikemik dan timbulnya komplikasi diabetes (Hariyani dkk, 2020), salah satu komplikasi DM adalah hiperkoagulasi akibat meningkatnya faktor-faktor bekuan yang ditandai memendeknya waktu APTT dan PT (Alzahrani SH dan Ajjan, 2010).

Tabel 5. Hasil Uji Korelasi HbA1c dengan APTT dan PT

	Df	Koefisien korelasi (r)	$p\text{-value}$
APTT	20	0,062	0,794
PT	20	0,598	0,005

Pada tabel 5 menunjukkan bahwa HbA1c dengan APTT tidak memiliki korelasi, hal ini ditunjukkan dengan nilai $p\text{-value}$ 0,794 atau $>0,05$ dan $r = 0,062$. Hasil ini mendukung penelitian yang dilakukan Erem et al (2005) dan Collier et al (1992), Thukral et al (2018) yang menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan waktu APTT pada pasien DM dengan kelompok kontrol, sedang pada penelitian Acang and Jalil menyatakan bahwa waktu APTT pada pasien DM mengalami pemendekan

Berdasarkan hasil uji Korelasi pada tabel 5 menunjukkan bahwa HbA1c dengan PT terdapat korelasi dengan $p\text{-value}$ 0,005 atau $<0,05$ dan tingkat korelasi sedang $r = 0,598$. Hasil penelitian ini mendukung penelitian yang dilakukan Fayeza et al (2015) Sunita Dhule et al 2014 bahwa waktu PT pada pasien DM tipe 2 mengalami pemendekan yang bertanda keadaan hiperkoagulasi, sedang pada penelitian pada penelitian AbdulRahman et al, (2012), Alao O et al, (2010) dan Thukral et al (2018) menyatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan waktu PT pada pasien DM dan kontrol.

Pada penelitian pengaruh hiperglikemia pada hemostasis yang dilakukan Dallatu et al, (2010) and Selvin et al, (2010) melaporkan bahwa terjadi penurunan pada sintesis faktor-faktor bekuan darah sehingga menyebabkan pemanjangan waktu bekuan pada parameter hemostasis. Menurut Lippi et al (2009), tingginya kadar glukosa darah menyebabkan aktivasi yang tidak lengkap pada jalur koagulasi ekstrinsik dan intrinsik. Pemanjangan waktu APTT diduga disebabkan adanya pengaruh inhibitor yang menghalangi pembentukan bekuan fibrin, hal ini juga dimungkinkan karena adanya kerusakan organ hati sebagai tempat produksi faktor-faktor bekuan sehingga menyebabkan penurunan kadar faktor bekuan PT

dan APTT (Laffan et al, 1995). Pemendekan waktu PT dan APTT akibat peningkatan faktor bekuan darah merupakan sebab timbulnya keadaan hiperkoagulasi dan dapat dihubungkan adanya penyakit kardiovaskuler dan pendarahan (Hassan, 2009)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada pasien DM tipe 2 HbA1c tidak berkorelasi dengan APTT, namun berkorelasi positif dengan PT sehingga dapat diartikan ketika kadar HbA1c meningkat maka waktu PT akan memanjang atau terjadi hipokoagulasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Anna Fiscarina Siga dan Shela Dian Sari yang telah membantu pelaksanaan penelitian, pada institusi Ilmu kesehatan Bhakti wiyata yang telah memfasilitasi administrasi perizinan penelitian dan Rumah Sakit Umum Gambiran Kota Kediri sebagai tempat penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Acang N, Jalil FD. 1993. Hypercoagulation in diabetes mellitus. *South-east Asian J Trop Med Public Health*;24:263-6.
- American Diabetes Association. 2015. Standards Of Medical Care IN Diabetes-2015, *Diabetes Care.*, 38(1): S01-S94.
- Bantilan RM, Mantiri GA, Manoppo F. 2014. Hubungan Antara Kadar HbA1C Dengan Nilai Agregasi Trombosit Pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUP Prof. DR. R.D. Kandao Manado. *J.e-Biomedik (eBM)*; 2(1): 1–6.
- Carmassi F, Morale M, Puccetti R, De Negri F, Monzani F, Navakesi R. 1992. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res.*; 67:643-54
- Collier A, Rumley A, Rumley AG, Paterson JR, Leach JP, Lowe GD, Small M. 1992. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes*;41:909- 13.
- Dewi Prasetyani DM. 2019. Analisis Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Neuropati Diabetik Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Viva Med J Kesehatan, Kebidanan, dan Keperawatan*; Volume 12/:1–12
- Dhule S, Gawali S. 2014. Platelet aggregation and clotting time in type 2 diabetic male. *Nat.Physiol. Pharm Pharmacol*;4:96-8
- Erem C, lua AH, Ovalia UC, Ersoza O, Ukinca K, Telatar OD. 2005. Coagulation and Fibrinolysis Parameters in Type 2 Diabetic Patients with and without Diabetic Vascular Complications. *Med Princ Pract.*; 14: 2230.
- Hariani, Abd.Hady J, Nuraeni Jalil dan Surya Arya Putra. 2020. Hubungan Lama Menderita dan Komplikasi DM Terhadap Kualitas Hidup Pasien DM Tipe 2 di Wilayah Puskesmas Batua Kota Makassar. Makassar : Poltekes Makassar.
- Ida Ayu Trisna Wulandari, Sianny Herawati dan I Nyoman Wandu. 2020. Gambaran Kadar HbA1c Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Di RSUP Sanglah Periode Juli-Desember 2017. Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

- Indranila KS. 2016. Molecular Aspect Correlation Between Glycated Hemoglobin (HBA1C), Prothrombin Time (PT) And Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) On Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*. 23(1): 1–6. p-ISSN 0854-4263 | e-ISSN 4277-4685
- Isnaini N, Ratnasari R. 2018. Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *J Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah* ;14(1):59–68.
- Laffan, M.A., Brandshow, A.E. 1995. Investigation of haemostasis. In: practical haematology, Dacie, J.V, Lewis, S.M. (eds), 8th edition. Edinburgh, Churchill Livingstone;297-310.
- Lippi G, Franchini M, Targher G, Montagnana M, Salvagno G, Guidi G, Emmanuel J. and Favaloro. 2009. Epidemiological association between fasting plasma glucose and shortened APTT. *Clinical Biochemistry*.; 42:118-20.
- Mitchel RN. 2015. Hemodynamic abnormalities, thromboembolism, and shock. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th Ed., St Louis, Saunders Elsevier; 71–94
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ *et al*. 2008. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31(8): 1473–1478.
- Ng VL. 2009. Prothrombin time and Partial Thromboplastin Time Assay Consideration. *Clin Lab Med*; 29(2): 253–263.
- Pangemanan dan Malayu. 2014. Analisis Faktor Resiko Penyebab Terjadinya DM Tipe 2 Pada Wanita Usia Produktif Di Puskesmas Wawonasa. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*. Volume 2 Nomor 2.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. 2010. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N. Engl. J. Med*;362:800–11.