

**TESIS**

**HUBUNGAN *ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS*  
(AGEs) DENGAN AKTIVITAS AGREGASI TROMBOSIT  
MENGUNAKAN AGONIS *Adenosine Diphosphate*  
(ADP) PADA PENDERITA NEUROPATI  
DIABETIK PERIFER**



**Citra Amaniah Anhar**

**011814153006**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR  
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2021**

**TESIS**

**HUBUNGAN *ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS*  
(AGEs) DENGAN AKTIVITAS AGREGASI TROMBOSIT  
MENGUNAKAN AGONIS *Adenosine Diphosphate*  
(ADP) PADA PENDERITA NEUROPATI  
DIABETIK PERIFER**

**Citra Amaniah Anhar  
011814153006**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR  
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2021**

**PRASYARAT GELAR**

**HUBUNGAN *ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS*  
(AGEs) DENGAN AKTIVITAS AGREGASI TROMBOSIT  
MENGUNAKAN AGONIS *Adenosine Diphosphate*  
(ADP) PADA PENDERITA NEUROPATI  
DIABETIK PERIFER**

**Tesis**

Untuk Memperoleh Gelar Magister Sains  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
Pada Jenjang Magsiter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Citra Amaniah Anhar  
011814153006**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR  
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**TESIS YANG TELAH DIUJI**  
**PADA TANGGAL 26 JANUARI 2021**

Oleh  
Pembimbing Utama



Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)  
NIP. 19731220 200501 2 001

Pembimbing Kedua



Dr. Puspa Wardhani, dr, Sp.PK(K)  
NIP. 19750225 200604 2 001

Mengetahui,  
Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si  
NIP. 197009151998022001

**LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji  
pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Pada tanggal **26 Januari 2021**

Panitia Penguji:

Ketua : Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)

Anggota : 1. Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)

2. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes

3. Dr. Soebagijo Adi S, dr, Sp.PD.K-EMD.FINASIM.FACP

4. Mohammad Saiful Ardi, dr, Sp.S(K)

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Citra Amaniah Anhar

NIM : 011814153006

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Dasar

Judul Tesis : Hubungan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dengan Aktivitas Agregasi Trombosit Menggunakan Agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada Penderita Neuropati Diabetik Perifer

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli dan bukan merupakan hasil karya penjiplakan dari karya orang lain (*Plagiarism*). Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis maupun dipublikasikan orang lain, kecuali telah disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka sebagai acuan dalam literasi.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, Januari 2021



Citra Amaniah Anhar  
011814153006

## UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur Kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas karunia yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal dengan judul “Hubungan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dengan Aktivitas Agregasi Trombosit Menggunakan Agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada Penderita Neuropati Diabetik Perifer” ini dapat diselesaikan.

Terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K) selaku pembimbing I, atas peran dan jasanya meluangkan waktu, membimbing memberikan saran, yang dengan sabar mengajar dan memberikan pemahaman dalam penyusunan karya ini. Terimakasih yang sebesar-besarnya juga kami ucapkan kepada Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K) selaku pembimbing II dan kepala minat Kedokteran Laboratorium atas perannya dalam mengajari, menjelaskan, memberikan bimbingan dengan sabar, memberikan bantuan dan memotivasi untuk dapat menyelesaikan tesis ini dengan mendapatkan danah hibah penelitian dari RISTEKDIKTI.

Banyak pihak yang juga berperan dalam penyusunan tesis ini, oleh karena itu, kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Airlangga, Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan di Universitas Airlangga.
2. Koordinator Program Studi IKD Universitas Airlangga, Ibu Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si beserta jajarannya, atas kesempatan dan kemudahan yang diberikan dalam pelayanan akademik selama pendidikan.
3. Dosen pendamping klinis yang merangkap sebagai penguji dari RSUD Dr Soetomo yaitu berasal dari SMF/Departemen Penyakit Dalam (Dr. Soebagijo Adi S, dr, Sp.PD.K-EMD.FINASIM.FACP) dan SMF/Departemen Neurologi (Mohammad Saiful Ardi, dr, Sp.S(K))
4. Dosen dan tendik SMF/Departemen Patologi Klinik dan IKD yang senantiasa memberikan ilmunya selama proses perkuliahan dan membantu dalam pengurusan administrasi.
5. Orang tua, saudara, kekasih, dan keluarga besar penulis atas do'a dan bantuan moril sehingga kuliah ini bisa lancar.
6. Sahabat saya dari kuliah D3 Analisis Kesehatan, Maningar Kayuningtyas yang telah membantu saya dalam pengerjaan SPSS.
7. Teman saya sewaktu kuliah Ubaya, Ko Edo dari PT Sciencwerke, yang telah membantu dalam proses pemesanan reagen
8. Sahabat-sahabat di IKD-Kedokteran Laboratorium Angkatan 2018 dan 2019, Tandi, Musa, dan Amal yang senantiasa memberikan *support* selama perkuliahan di IKD-biokimia serta proses pengambilan sampel untuk keperluan tesis.

9. Sahabat-sahabat di Program Studi Magister IKD Angkatan 2018 atas bantuan dan kerjasamanya selama menjalani perkuliahan dan penyusunan proposal ini.
10. Rekan-rekan analis kesehatan dari Laboratorium Kedungdoro, khususnya Mbak Eki yang telah membantu dalam proses analisa sampel dan penyimpanan sampel sementara.
11. Salah satu staff analis kesehatan di Laboratorium Penelitian GDC RSUD Dr. Soetomo, khususnya Mbak Nitta yang telah membantu dalam proses analisa sampel.
12. Rekan-rekan dosen dan tendik STIKES RS Anwar Medika yang senantiasa memberikan masukan dalam bidang publikasi dan proses penyelesaian tesis.
13. Serta sahabat-sahabat yang penulis tidak bisa sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan yang ada dalam penyusunan tesis ini. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan masukan dari semua pihak agar dapat diperbaiki di masa mendatang. Akhir kata, semoga penyusunan tesis ini dapat bermanfaat dan memberikan kebaikan bagi kita semua.

Surabaya, Januari 2021

Penulis



## RINGKASAN

**HUBUNGAN *ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS* (AGEs)  
DENGAN AKTIVITAS AGREGASI TROMBOSIT MENGGUNAKAN  
AGONIS *Adenosine Diphosphate* (ADP) PADA PENDERITA  
NEUROPATI DIABETIK PERIFER**

**Citra Amaniah Anhar**

Neuropati Diabetik Perifer (NDP) merupakan komplikasi penyakit Diabetes Melitus (DM) yang terjadi dikarenakan adanya kerusakan saraf tepi yang bersifat lokal akibat keadaan hiperglikemia. Terjadinya hiperglikemia dapat membentuk ikatan kovalen dengan protein plasma melalui proses nonenzimatik yang akan mengarah ke *Advanced Glycation End Products* (AGEs) sebagai penyebab utamanya. Pembentukan AGEs yang berulang dan terakumulasi di saraf perifer akan mempengaruhi protein dan mengaktifkan RAGE, sehingga memfasilitasi terjadinya disfungsi vaskular endoneural. Selain dipicu oleh akumulasi AGEs dan pengaktifan RAGE, terjadinya disfungsi vaskular endoneural juga dapat dipengaruhi oleh aktivitas agregasi trombosit. Pada keadaan hiperglikemia, terjadi pelepasan trombosit yang lebih besar dan dengan reseptor GPIIb/IIIa memproduksi tromboksan A<sub>2</sub>. Produksi dan pelepasan tromboksan A<sub>2</sub> menjadi pemicu terjadinya agregasi trombosit kemudian berdampak pembuluh darah menjadi tersumbat terutama di peredaran darah tepi.

Penelitian ini merupakan *cross sectional* yang dilakukan pada Oktober 2019 sampai Desember 2020. Sampel adalah penderita yang terkonfirmasi mengalami NDP oleh dokter saraf yang berusia 40 – 65 tahun. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi hingga sampel memenuhi 85 orang. Sampel yang digunakan untuk analisis data adalah berupa serum dan plasma pasien penderita NDP yang dilakukan pemeriksaan Tes Agregasi Trombosit, dan kadar AGEs. Pada kadar AGEs didapatkan *mean* ± SD nya adalah 518,071 ± 711,452 ng/L. Sedangkan hasil untuk aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis ADP 10 uM, 5 uM, 2 uM, dan 1 uM terdapat 3 hasil yaitu %*amplitude* dengan *mean* ± SD nya adalah 81,376 ± 27,019 ; 65,447 ± 29,684 ; 48,718 ± 33,287 ; 22,376 ± 29,712 , nilai *slope* dengan *mean* ± SD nya adalah 97,624 ± 25,264 ; 80,165 ± 25,096 ; 63,635 ± 28,246 ; 32,247 ± 30,645 , dan interpretasi hasilnya ditemukan 4 macam yaitu tidak ada agregasi, hipoagregasi, normoagregasi, dan hiperagregasi. Seluruh data diuji normalitas dengan uji *Kolomogrof-Spinov*. Dikarenakan data berdistribusi tidak normal ( $p < 0,05$ ), maka dilanjutkan dengan uji spearman untuk melihat hubungannya. Berdasar hasil uji spearman didapatkan bahwa AGEs dengan aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis ADP 10 uM, 5 uM, 2 uM, dan 1 uM memiliki hubungan kuat ( $p < 0,05$ ) dan masing-masing koefisien korelasinya sebesar 1,000; 0,876; 0,728; 0,572 untuk %*amplitude*, 0,836; 0,731; 0,677; 0,518 untuk nilai *slope*, dan 0,854; 0,748; 0,692; 0,552 untuk interpretasi hasilnya.

Maka dapat disimpulkan bahwa *Advanced Glycation End Products* (AGEs) memiliki hubungan kuat dengan aktivitas agregasi trombosit dengan menggunakan agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada penderita Neuropati Diabetik Perifer (NDP)

## SUMMARY

**CORRELATION OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS (AGEs) WITH PLATELET AGGREGATION WITH ADENOSINE DIPHOSPHATE (ADP) AGONIST FROM PERIPHERAL NEUROPATHY DIABETIC PATIENTS**

**Citra Amaniah Anhar**

Peripheral Diabetic Neuropathy (NDP) is a complication of Diabetes Mellitus (DM) which occurs due to localized peripheral nerve damage due to hyperglycemia. The occurrence of hyperglycemia can form covalent bonds with proteins through plasma through a nonezymatic process which will lead to *Advanced Glycation End Products* (AGEs) as the main cause. Repeated formation of AGEs and accumulating in peripheral nerves affects protein and activates RAGE, thereby facilitating endoneural vascular dysfunction. Apart from being triggered by AGEs accumulation and activation of RAGE, the implementation of endoneural vascular dysfunction can also increase platelet aggregation activity. In hyperglycemia, there is a greater release of platelets and the GPIIb and GPIIb / IIIa receptors produce thromboxane A2. The production and release of thromboxane A2 triggers platelet aggregation which results in clogged blood vessels, especially in the peripheral blood circulation.

This study was a *cross sectional* study conducted from Oktober 2019 to December 2020. The samples were patients who were confirmed to have NDP by neurologists aged 40 - 65 years. Sampling was done by *consecutive sampling* that met the inclusion criteria until the sample met 85 people. The samples used for data analysis were serum and plasma of the patients with NDP who were tested for platelet aggregation tests and levels of AGEs. At the AGEs level, the mean  $\pm$  SD was 518, 071  $\pm$  711.452 ng/L. While the results for platelet aggregation activity using ADP agonists 10  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, and 1  $\mu$ M there are 3 results, namely *%amplitude* with the *mean*  $\pm$  SD is 81.376  $\pm$  27.019; 65.447  $\pm$  29.684; 48,718  $\pm$  33,287; 22.376  $\pm$  29.712, the *slope* value with the *mean*  $\pm$  SD was 97.624  $\pm$  25.264; 80,165  $\pm$  25,096; 63,635  $\pm$  28,246; 32,247  $\pm$  30,645, and the interpretation of the results found 4 kinds, namely no aggregation, hypoaggregation, normoaggregation, and hyperaggregation. All data were tested for normality with the *Kolomogrof-Spinov* test. Because the data is not normally distributed ( $p < 0.05$ ), it is followed by the Spearman test to see the relationship. Based on the results of the Spearman test, it was found that AGEs with platelet aggregation activity using ADP agonists 10  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, and 1  $\mu$ M had a strong relationship ( $p < 0.05$ ) and each correlation coefficient was 1,000; 0.876; 0.728; 0.572 for *%amplitude*, 0.836; 0.731; 0.677; 0.518 for the *slope* value, and 0.854; 0.748; 0.692; 0.552 for interpretation of the results.

So it can be concluded that *Advanced Glycation End Products* (AGEs) have a strong relationship with platelet aggregation activity using *Adenosine Diphosphate* (ADP) agonists in patients with Peripheral Diabetic Neuropathy (NDP).