

1. HYPERBARIC OXYGEN
2. PLATELET AGGREGATION
3. DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT

KIK
TKD 40/01
Wia
P

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**PENGARUH OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP AGREGASI
TROMBOSIT PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2
(NIDDM)**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



PRIHARTINI WIDIYANTI

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2001

TESIS

**PENGARUH OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP AGREGASI
TROMBOSIT PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 (NIDDM)**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



PRIHARTINI WIDIYANTI

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2001**

TESIS

**PENGARUH OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP AGREGASI
TROMBOSIT PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2
(NIDDM)**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

PRIHARTINI WIDIYANTI

NIM 099913277 M

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2001

Lembar Pengesahan

**TESIS INI TELAH DIUJI
TANGGAL 24 JULI 2001**

Oleh :

Pembimbing Ketua



Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr
NIP. 130 123 377

Pembimbing



M. Cholil Munif, dr, AIF
NIP. 130 368 674

Mengetahui :

**Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga**



Soetjipto, dr, MS, PhD
NIP. 130 687 606

Telah diuji pada

Tanggal 24 Juli 2001

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Soegeng Soekamto, dr, DSPA, MSc, PhD

Anggota : Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr

M. Cholil Munif, dr, AIF

H. Moch. Guritno S, dr, SMHS, DEA, PhD

DR. Sunarko Setyawan, dr, MS

UCAPAN TERIMA KASIH

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT , karena hanya dengan limpahan rahmat dan karuniaNya , penelitian dan penulisan tesis ini dapat penulis selesaikan.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr selaku pembimbing ketua atas segala arahan, saran dan asupan yang diberikan dalam menyelesaikan tesis ini.

M. Cholil Munif, dr, AIF selaku pembimbing dan konsultan statistik atas bimbingannya.

Laksma TNI (Purn) H. Subagyo, dr, SpB,SpBO,FICS selaku mantan Kepala Dinas Kesehatan TNI AL atas doa, dukungan dan dorongan yang tak henti-hentinya kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan.

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya penulis tujukan kepada :

Prof. H. Soedarto, dr, DTM&H, Ph.D selaku rektor Universitas Airlangga, atas izin untuk mengikuti dan menyelesaikan program Magister.

Prof. DR. H. Soedijono, dr, SpTHT selaku mantan Direktur Program Pasca sarjana Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Med H. Moh. Amin, dr, SpP (K) selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan.

Soetjipto, dr, MS, Ph.D selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Program Pascasarjana Universitas Airlangga, atas segala dukungannya.

DR. Sunarko Setiawan, dr, MS selaku Ketua Minat Studi Kedokteran Hiperbarik Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Program Pascasarjana Universitas Airlangga atas segala bimbingan sejak awal pendidikan hingga menyelesaikan tesis.

Laksma TNI Imam Soewono, dr, SpPD selaku Kepala Rumah Sakit TNI AL dr. Ramelan Surabaya yang telah memberikan ijin dan bantuan fasilitas untuk penelitian ini.

Kolonel Laut (K) H. Moch. Guritno, dr, SMHS, DEA, PhD selaku mantan Kepala Lembaga Kesehatan Kelautan (LAKESLA) atas segala kesabaran dan masukannya.

Kolonel Laut (K) Dr. Chairuddin Yunus, M.Kes selaku Kepala Lembaga Kesehatan Kelautan (LAKESLA) atas pemberian ijin penggunaan fasilitas.

DR.Pandji Mulyono, dr, SpPD selaku Kasubdep Penyakit Dalam Rumah Sakit TNI AL dr. Ramelan Surabaya konsultan DM atas bantuannya.

DR. Harsono Notopuro, dr, SpPK (K) selaku Kepala Laboratorium Rumah Sakit Katolik St. Vincentius A Paulo Surabaya sekaligus konsultan hematologi dan patologi klinik yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah sangat membantu penulis dalam menginterpretasikan hasil penelitian ini.

Dr. Boediwarsono SpPD, KHO (K) atas saran dan nasihatnya.

DR. Hendromartono, dr, SpPD (KE) atas segala saran dan nasihatnya.

Staf Lab. Klinik Rumah Sakit Katolik St. Vincentius A Paulo Surabaya atas bantuan dan kerjasamanya.

Staf Laboratorium Klinik PRODIA atas bantuannya.

Staf Poli Diabetes, Poli Jantung, Poli THT dan Departemen Radiologi Rumah Sakit TNI AL dr. Ramelan Surabaya atas bantuannya.

Para staf dan petugas RUBT yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

Para staf Program Pascasarjana Universitas Airlangga atas segala bantuan.

Untuk para penderita, penulis sampaikan terima kasih yang tak terhingga, atas keikutsertaan dan kerja samanya dalam penelitian ini.

Untuk Herry Wibowo, S.Ked yang telah dengan sabar dan penuh pengertian mendampingi secara moril, memberi segala dukungan, doa dan cintanya yang tak terhingga pada penulis.

Juga tidak lupa penulis ucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada kedua orangtua, terutama ibunda tercinta Hj. Suriningsih atas nasihat, cinta kasih dan doanya yang tak putus-putusnya bagi penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Dan akhirnya, kepada siapapun yang membantu dalam menyelesaikan tesis ini, namun karena kekhilafan penulis belum penulis sebutkan, penulis ucapkan terima kasih yang tak terhingga.

Akhir kata, saran dan masukan untuk melengkapi tesis ini, tentunya sangat penulis harapkan, dan tersirat harapan semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayahnya kepada kita semua, Amin.

Surabaya, Juli 2001

Penulis

RINGKASAN

Untuk mengetahui pengaruh oksigenasi hiperbarik terhadap agregasi trombosit pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (DMTTI) dilakukan suatu penelitian eksperimental laboratoris. Rancangan penelitian yang digunakan adalah randomized pretest-posttest group design dengan peserta coba yaitu penderita diabetes mellitus yang berobat di Poli Diabetes RSAL dr. Ramelan Surabaya.

Penelitian dilakukan di Lembaga Kesehatan Kelautan Surabaya, 32 penderita diabetes mellitus tipe 2 (DMTTI) wanita, usia 40 -75 tahun, diagnosis fisik normal, foto thoraks normal, THT normal, EKG normal, riwayat keluarga DM, BMI normal, , kadar glukosa darah tidak melebihi 400 mg/dl, kadar HbA1c normal, selama penelitian menghentikan OAD, OAT, vitamin C dan vitamin E. Sampel dibagi dalam 2 kelompok : kelompok perlakuan yang terpapar OHB 100% O₂ 2,4 ATA 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dan pengambilan data (TAT) sebelum paparan pada hari pertama, dan akhir hari ke-5, pada kelompok kontrol hanya diberikan 20% O₂ dengan tekanan 1 ATA 90 menit sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dan pengambilan data (TAT) sebelum paparan pada hari pertama dan akhir hari ke-5. Sampel darah diperiksa agregasi trombosit menggunakan agregator kolagen dan agregometer.

Hasil yang diperoleh adalah terjadi penurunan parameter agregasi trombosit yaitu masa laten mengalami penurunan bermakna ($p = 0,001$) yaitu $25,75 \pm 2,82$ pada kelompok OHB dan peningkatan $31,25 \pm 6,19$ pada kelompok NONB. Kecepatan Agregasi juga mengalami penurunan bermakna ($p = 0,022$) $62,50 \pm 3,44$ pada kelompok OHB sedangkan pada kelompok NONB menurun $62,81 \pm 6,52$. Demikian pula dengan Indeks Agregasi yang menurun bermakna ($p < 0,001$) $0,581 \pm 0,083$ pada kelompok OHB dan menurun $0,625 \pm 0,161$ pada kelompok NONB. Persen Agregasi menurun bermakna ($p = 0,013$) setelah 5 hari dari $69,13 \pm 6,03$ pada kelompok OHB dan pada kelompok NONB menurun $70,44 \pm 9,86$.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah penggunaan OHB 2,4 ATA 100% O₂, 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa, sekali sehari, selama 5 hari berturut-turut bermanfaat bagi penderita NIDDM.

ABSTRACT

Recent surveys have shown that the prevalence of diabetes mellitus (DM), especially that of non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Indonesia is on the increase. DM is known to cause blood rheology dysfunction affecting among others platelet, leucocyte and erythrocyte aggregation.

Hyperbaric oxygen (HO) has been used to treat diabetic gangrene, however, the effect of HO on rheology dysfunction caused by diabetes has not been adequately investigated. The aim of the present research was to investigate the effect of HO on platelet aggregation.

For this purpose an experimental study has been performed at the Naval Health Institute, Surabaya involving 32 female NIDDM patients recruited from the Diabetes Clinic, Surabaya Naval Hospital, aged 40-75 years, fulfilling the following characteristics : positive family history for diabetes, blood glucose level never exceeding 400 mg/dl, normal HbA1c level (4-5,9 %), body mass index (BMI) within normal limit (90-110% ideal BMI), normal findings on physical examination, chest X ray and ENT examination. Patients participating in this study were asked not to take oral hypoglycaemic agents, oral anti-thrombotics, vitamin C and vitamin E during testing (5 days). Patients entered in this study were divided randomly into 2 groups i.e hyperbaric oxygen (HO) group (treatment group) and normal oxygen (NO) group (control group). Patients

participating in HO group (16 patients) were allowed to inhale pure (100%) oxygen, at a pressure of 2,4 ATA, 3x30 minutes with 5 minute interval each day for 5 days, while those in the NO group (16 patients) were inhaling 20% oxygen at normal (1 ATA) pressure for 90 minutes once a day also for 5 days. Blood samples were drawn on the 1st day before testing and on the 5th day after testing. Platelet aggregation was induced by adding collagen. The parameters measured were : latent period (LP), aggregation rate (AR), aggregation index (AI) and percent aggregation (PA). The obtained data were then statistically analysed.

The obtained results showed that HO treatment on NIDDM patients as described above could significantly decrease LP ($p = 0,001$) : HO = $25,75 \pm 2,82$, NO = $31,25 \pm 6,19$; AI ($p < 0,001$) : HO = $0,581 \pm 0,083$, NO = $0,625 \pm 0,161$; AR ($p = 0,022$) : HO = $62,50 \pm 3,44$, NO = $62,81 \pm 6,52$ and PA ($p = 0,013$) : HO = $69,13 \pm 6,03$, NO = $70,44 \pm 9,86$.

It could thus be concluded that HO treatment to NIDDM patients will be of benefit.

Key words : Hyperbaric oxygen, NIDDM, platelet aggregation

DAFTAR ISI

Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar.....	iii
Persetujuan.....	iv
Penetapan Panitia.....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Ringkasan.....	ix
Abstrak.....	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	2
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Oksigen Hiperbarik	5
2.1.1 Aspek Fisika.....	5
2.1.2 Aspek Fisiologis.....	6
2.1.3 Respirasi.....	8
2.1.4 Transportasi dan Utilisasi Oksigen.....	9
2.2 Trombosit.....	10
2.2.1 Struktur Trombosit.....	11
2.2.2 Agregasi Trombosit.....	12
2.3 Reseptor Kolagen pada Trombosit.....	13
2.4 Nitric Oxide (NO).....	14
2.4.1 Dasar Kimia.....	14
2.4.2 Aksi Fisiologis.....	15
2.4.3 Sintesis NO.....	16
2.4.4 Radikal bebas NO.....	21
2.4.5 Peran NO terhadap respon peradangan.....	22
2.4 Diabetes Mellitus.....	26
2.4.1 Klasifikasi Diabetes Mellitus.....	26
2.4.2 Patogenesis Diabetes Mellitus.....	28

2.4.3	Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus.....	28
2.4.4	Komplikasi Rheologi Diabetes Mellitus.....	30
2.4.5	Gangguan Faal Trombosit pada Diabetes Mellitus.....	30
2.4.6	Tes Agregasi Trombosit pada penderita DM.....	31
2.5	Mekanisme radikal bebas oksigen.....	31
2.6	Pengaruh OHB terhadap timbulnya radikal bebas O ₂	32
2.7	Peranan OHB terhadap agregasi trombosit-Diabetes Mellitus.....	35
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		37
3.1	Kerangka Konseptual	37
3.2	Hipotesis Penelitian	38
BAB 4 METODE PENELITIAN		39
4.1	Rancangan Penelitian	39
4.2	Populasi, Sampel dan Besar Sampel	40
4.2.1	Populasi	40
4.2.2	Sampel	40
4.2.3	Besar Sampel.....	42
4.3	Teknik Sampling.....	42
4.4	Variabel Penelitian	43
4.4.1	Variabel Bebas	43
4.4.2	Variabel Tergantung	43
4.4.3	Variabel Moderator	43
4.4.4	Definisi Operasional Variabel	44
4.5	Bahan dan Instrumen Penelitian	44
4.5.1	Paparan Oksigenasi Hiperbarik (OHB).....	44
4.5.2	Kadar HbA1c.....	44
4.5.3	Tes Agregasi Trombosit.....	44
4.6	Analisis Data Statistik	46
4.7	Lokasi Penelitian	46
4.8	Prosedur Pengambilan Data.....	46
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA		49
5.1	Variabel Moderator.....	49
5.2	Variabel Tergantung.....	53
BAB 6 PEMBAHASAN		66
6.1	Variabel Moderator.....	66
6.2	Parameter Agregasi Trombosit pada kelompok OHB.....	66
6.3	Parameter Agregasi Trombosit pada kelompok NONB.....	69

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN.....	83

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	: Klasifikasi Diabetes Mellitus	26
Tabel 2.2	: Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus.....	28
Tabel 5.1	: Hasil Statistik Deskriptif Var. Moderator Kel. OHB dan NONB.....	49
Tabel 5.2	: Hasil Uji Normalitas Var. Moderator Kel. OHB dan NONB.....	50
Tabel 5.3	: Hasil Uji Homogenitas Var. Moderator Kel. OHB dan NONB.....	50
Tabel 5.4	: Hasil Uji Korelasi Var. Moderator -Var. Tergantung Kel. OHB.....	51
Tabel 5.5	: Hasil Uji Korelasi Var. Moderator – Var. Tergantung Kel. NONB..	52
Tabel 5.6	: Hasil Statistik Deskriptif Var. Tergantung Kel. OHB dan NONB.....	53
Tabel 5.7	: Hasil Uji Normalitas Var. Tergantung Kel. OHB dan NONB.....	54
Tabel 5.8	: Hasil Uji Homogenitas Var Tergantung awal Kel.OHB dan NONB...	55
Tabel 5.9	: Hasil Uji Anakova Var. Moderator- Masa Laten akhir.....	55
Tabel 5.10	: Hasil Uji Anakova Var. Moderator- Kec. Agregasi akhir.....	57
Tabel 5.11	: Hasil Uji Anakova Var. Moderator- Ind. Agregasi akhir.....	58
Tabel 5.12	: Hasil Uji Anakova Var. Moderator-Persen Agregasi akhir.....	59
Tabel 5.13	: Hasil Uji t-test Var. Tergantung Kelompok OHB.....	61
Tabel 5.14	: Hasil Uji t-test Var Tergantung Kelompok NONB.....	61
Tabel 5.15	: Statistik Deskriptif Perub. Agregasi Trombosit Awal- Akhir.....	62
Tabel 5.16	: Hasil Uji Discriminant Perub. Agregasi Trombosit Awal-Akhir.....	63
Tabel 5.17	: Hasil Anakova Perub Var. Kec. dan Indeks Agregasi Awal-Akhir.....	63
Tabel 5.18	: Hasil Uji Fisher's Linear Discriminant Function.....	64
Tabel 5.19	: Hasil Uji Kontribusi Perub. Kec. & Indeks Ag. Awal-Akhir.....	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 : Jalur Oksigen.....	9
Gambar 2.2 : Kurva Penerimaan Oksigen dalam kondisi HBO.....	10
Gambar 2.3 : Gambaran Ultrastruktur Trombosit.....	11
Gambar 2.4 : Sintesis dan metabolisme NO.....	20
Gambar 2.5 : Beberapa nitrosothiol.....	23
Gambar 2.6 : Struktur SIN-1.....	24
Gambar 3.1 : Bagan Kerangka Konseptual.....	37
Gambar 4.1 : Bagan Kerangka Operasional Penelitian.....	48
Gambar 5.1 : Perub. Masa Laten Awal- Akhir Kel. OHB dan NONB.....	56
Gambar 5.2 : Perub. Kec. Agregasi Awal – Akhir Kel. OHB dan NONB.....	58
Gambar 5.3 : Perub. Ind. Agregasi Awal-Akhir Kel. OHB dan NONB.....	59
Gambar 5.4 : Perub. Persen Agregasi Awal-Akhir Kel. OHB dan NONB.....	60
Gambar 5.5 : Pola Kontribusi Perub. IA & KA Kel. OHB dan NONB.....	65

DAFTAR SINGKATAN

ADP	= adenosine diphosphate
AT	= agregasi trombosit
ATA	= atmosfer absolut
ATP	= adenosin triphosphate
BMI	= Body Mass Index
Ca	= Kalsium
c-GMP	= cyclic guanosine 5- monophosphate
df	= degree of freedom
DM	= Diabetes Mellitus
DMTTI	= Diabetes Mellitus Tak Tergantung Insulin
DMG	= Diabetes Mellitus Gestational
DNA	= deoxy ribonucleic acid
EAK	= Epinephrine ADP Kolagen
EKG	= Elektrokardiogram
GD	= Gula darah
GDP	= Gula Darah Puasa
GSH-Px	= Glutation peroxydase
GTG	= Gangguan Toleransi Glukosa
H ₂ O ₂	= Hidrogen Peroksida
IA	= Indeks Agregasi
KA	= Kecepatan Agregasi
LAKESLA	= Lembaga Kesehatan Kelautan
ML	= Masa Laten
MODY	= Maturity Onset Diabetes of The Young
NIDDM	= Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
N	= besar sampel
NO•	= Nitric Oxide
NONB	= Normoksigen Normobarik
OHB	= Oksigen Hiperbarik
O ₂ ⁻	= Ion Superoksida
•OOH	= Radikal Peroksil
'O ₂	= Singlet Oksigen
•OH	= Radikal Hidroksil
ONOO ⁻	= oxo- peroxonitrate
paO ₂	= Tekanan Oksigen dalam alveoli
p CO ₂	= Tekanan Parsial Karbon Dioksida
PA	= Persen Agregasi
PGG ₂	= Prostaglandin G ₂
PGH ₂	= Prostaglandin H ₂
PG-TxA ₂	= Prostaglandin-Tromboksan A ₂

PKT	= Plasma kaya trombosit
PMT	= Plasma miskin trombosit
p N ₂	= Tekanan Parsial Nitrogen
p O ₂	= Tekanan Parsial Oksigen
PP	= Post Prandial
pvO ₂	= Tekanan Oksigen dalam vena
RS	= Rumah Sakit
RSAL	= Rumah Sakit Angkatan Laut
RUBT	= Ruang Udara Bertekanan Tinggi
SB	= Simpangan Baku
SOD	= Superoksida Dismutase
SOR	= Spesies Oksigen Reaktif
TAT	= Tes Agregasi Trombosit
Tx-A ₂	= Tromboksan A ₂
vWF	= Von Willebrand Factor

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Data Analisis Hasil Penelitian Pendahuluan.....	83
Lampiran 2 : Data Hasil Penelitian Parameter Agregasi ada Kel. OHB (Pre-Post) dan NONB (Pre-Post) serta Data Penelitian Pendahuluan.....	84
Lampiran 3 : Data Statistik Deskriptif Var. Moderator, Var. Tergantung Kel. OHB dan Kelompok NONB.....	86
Lampiran 4 : Data Uji Normalitas Var. Moderator Kel.OHB dan Kel.NONB.....	87
Lampiran 5 : Data Uji Homogenitas Variabel Moderator.....	89
Lampiran 6 : Data Uji Korelasi Var. Moderator dengan Var. Tergantung awal dan akhir Kelompok OHB.....	91
Lampiran 7 : Data Uji Korelasi Var. Moderator dengan Var. Tergantung awal dan akhir Kelompok NONB.....	93
Lampiran 8 : Data Statistik Deskriptif Variabel Tergantung.....	95
Lampiran 9 : Data Uji Normalitas Var. Tergantung Kel.OHB dan Kel.NONB.....	96
Lampiran 10 : Data Uji Homogenitas Variabel Tergantung Awal.....	98
Lampiran 11 : Data Anakova Vari. Moderator dengan Var. Tergantung Akhir dan antar Variabel Tergantung awal-Akhir.....	99
Lampiran 12 : Data Uji T-Test Var. Tergantung Kel. OHB dan Kel.NONB.....	101
Lampiran 13 : Data Uji Discriminant Perubahan Var. Tergantung.....	102
Lampiran 14 : Surat Keputusan Rektor Pengangkatan Konsultan DM.....	104
Lampiran 15 : Surat Ijin Pelaksanaan Uji Klinik (Konsultan DM).....	106
Lampiran 16 : Surat Ijin Pelaksanaan Uji Klinik (Konsultan PK dan Hematologi).....	107
Lampiran 17 : Surat Ijin Pelaksanaan Uji Klinik (Konsultan Hiperbarik)....	108
Lampiran 18 : Surat Bantuan Pemeriksaan Laboratorium RSAL.....	109
Lampiran 19 : Surat Pemeriksaan TAT di RS Katolik.....	110
Lampiran 20 : Formulir Persetujuan.....	111
Lampiran 21 : Tes Agregasi Trombosit.....	112

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Prevalensi penderita penyakit Diabetes Mellitus (DM) di Indonesia cenderung meningkat sepanjang tahun (**Suyono, 1996**). Pada tahun 1998 diperkirakan terdapat 3 juta penderita DM di Indonesia. Menjelang tahun 2000 diperkirakan terdapat 4 juta penderita DM di Indonesia (**Tjokroprawiro, 1998**). Laporan terakhir McCarthy tahun 1994 jumlah penderita DM di dunia 110,4 juta dan diperkirakan tahun 2000 meningkat 1,5 kalinya (175,4 juta) dan tahun 2010 menjadi 2 kalinya (239,3 juta). Penyakit DM merupakan penyakit endokrin yang mempunyai karakteristik abnormalitas metabolik yang pada komplikasi jangka panjangnya dapat melibatkan organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah. Diagnosis penyakit DM berdasarkan gejala ,simptom diuresis osmotik dan hiperglikemia (**Foster,1998**). Hiperglikemia dalam waktu yang lama dapat berakibat jelek pada komponen organ tubuh. Salah satunya adalah menyebabkan gangguan reologi seperti agregasi trombosit (AT) , eritrosit, leukosit dan viskositas darah (**Tjokroprawiro,1997**). Oksigenasi Hiperbarik (OHB) sudah digunakan sebagai terapi komplikasi penyakit DM khususnya gangrene diabetik di Pusat Diabetik di Rumah Sakit (RS) Niguarda, Milan, Italia tahun 1980 (**Oriani,1995**). Sedangkan efek OHB terhadap gangguan reologi terutama agregasi trombosit pada penderita *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) / Diabetes Mellitus Tak Tergantung Insulin (DMTTI) belum diketahui.



Pada penderita DM didapatkan kelainan hemoreologik (patohemoreologi) dan faktor trombosit yang hiperaktif yang berperan dalam patogenesis hiperviskositas dan mikrotrombus. Kelainan hemoreologi akan mengganggu aliran darah di daerah mikrosirkulasi yaitu arteriole-kapiler-venule. Daerah mikrosirkulasi merupakan tempat terjadinya pertukaran zat berupa oksigen dan nutrien pada jaringan dan pengambilan produk yang harus dibuang.(**Muller, 1986**). Gangguan *blood fluidity* tersebut dapat memicu peningkatan agregasi trombosit, gangguan ikatan Hb- O₂ akibat peningkatan HbA_{1c}, agregasi eritrosit meningkat, deformabilitas eritrosit menurun, viskositas plasma meningkat dan hiperkoagulabilitas. Gangguan tersebut menyebabkan jaringan mengalami iskemia bahkan nekrosis. (**McMillan, 1987; Colwell, 1980; Soeharjono, 1985; Muller, 1986**).

Ditzel (1967) menunjukkan bahwa stasis vena dan kerusakan aliran kapiler-vena yang tampak pada penderita diabetes disebabkan 3 faktor berikut : perubahan fungsional (patofisiologi) pada dinding pembuluh darah yang mengacu pada redistribusi aliran dan bocornya komponen plasma melalui venule, agregasi eritrosit dan meningkatnya viskositas darah secara keseluruhan. **Bridges (1965)** menemukan peningkatan viskositas trombosit dan perubahan komposisi plasma pada penderita diabetes. Pada pembuluh darah kecil terjadi peningkatan perbedaan kecepatan 2 lapisan cairan dibagi jarak antara kedua lapisan *shear rate* yang memudahkan terjadinya kerusakan trombosit. Kerusakan tersebut membebaskan beberapa mediator yang mengaktifkan Tromboksan-A₂. Interaksi TxA₂ dan *Adenosine Diphosphate* (ADP) dapat memicu AT (**Hendromartono, 1997**).

OHB adalah terapi menggunakan 100% O₂ dalam ruangan bertekanan tinggi yaitu lebih besar dari 1 Atmosfir Absolut (ATA). Selain dapat menghilangkan hipoksia seluler jaringan dan meningkatkan suplai O₂ ke jaringan yang rusak, OHB dapat menurunkan rata-rata ADP dan Kolagen yang berfungsi sebagai agonis agregasi trombosit (**Ersoz dkk, 1998**). OHB 100% O₂ 3 ATA selama 2 jam dapat membantu regenerasi NO• (**Ito,1996**). NO• ini selanjutnya mengaktivasi *guanylate cyclase* untuk memacu produksi c-GMP (**Schmidt HH, 1993**). c-GMP dapat menghambat aktivasi trombosit (**Radomsky, 1993**). Terapi OHB pada penderita DM melalui masker, saluran endotrakea atau tenda kepala dengan cara dihirup yang didahului tehnik valsava dalam 10-14 sesi pada 2,4 ATA selama 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa (**Epsthein,1998**). Di Lakesla selama ini tekanan yang digunakan 2,4 ATA 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa (tabel Guritno, modifikasi tabel Wattel-Mathieu) untuk berbagai kasus klinik.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Apakah OHB 2,4 ATA 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut berpengaruh terhadap parameter agregasi : Masa Laten (ML), Kecepatan Agregasi (KA), Indeks Agregasi (IA) dan Persen Agregasi (PA) trombosit dengan agregator kolagen pada penderita NIDDM ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah :

Mengetahui pengaruh terapi OHB 2,4 ATA 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut terhadap agregasi trombosit.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah :

Mengetahui pengaruh terapi OHB 2,4 ATA 100 % O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dalam menurunkan parameter agregasi : ML, KA, IA, PA trombosit dengan agregator kolagen pada penderita NIDDM.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah :

1. Memberi acuan teori pengaruh OHB 2,4 ATA 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dalam menurunkan parameter agregasi : ML, KA, IA, PA trombosit dengan agregator kolagen pada penderita NIDDM.
2. Mengungkap mekanisme yang mendasari terjadinya sindroma hipertrombosis pada penderita NIDDM.
3. Memberi dasar teori OHB sebagai terapi tambahan untuk memperbaiki status reologi penderita NIDDM.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

1 Oksigen Hiperbarik

Kondisi hiperbarik adalah suatu kondisi lingkungan dengan tekanan udara yang lebih besar dibandingkan dengan tekanan didalam jaringan tubuh (1 ATA). Keadaan ini dapat dialami oleh seseorang pada waktu menyelam dan berada didalam ruang udara bertekanan tinggi atau *hyperbaric chamber*. OHB adalah pemberian O₂ murni bertekanan tinggi untuk pengobatan yang dilaksanakan dalam ruang udara bertekanan tinggi (RUBT). Tekanan 2- 3 ATA diperuntukkan kasus klinik, dan tekanan yang diberikan sehari-hari 1,6-1,8 ATA (Oriani, 1996).

2.1.1 Aspek Fisika

Atmosfer terdiri dari campuran gas 20,94% O₂, 78,08% N₂, 0,04% CO₂ dan sebagian kecil gas-gas lain. Untuk praktisnya, komposisi udara disederhanakan menjadi 21% O₂ dan 79% N₂. Tekanan total dari campuran gas ini pada permukaan air laut adalah 760 mmHg (Jain, 1996, Oriani, 1996).

Hukum-hukum yang berkaitan dengan aspek fisik gas hiperbarik yaitu :

Hukum Dalton, yang mengatakan bahwa tekanan suatu gas pada suatu campuran gas berbanding lurus dengan proporsi gas tersebut terhadap volume total campuran gas itu, maka tekanan parsial O₂ (p O₂) di udara = $(21/100) \times (760 \text{ mmHg}) = 160 \text{ mmHg}$. Kadar gas pada suatu cairan tidak hanya ditentukan oleh tekanan, melainkan juga oleh koefisien kelarutan dari gas tersebut.

Hukum Henry, yang menyatakan bahwa banyaknya gas yang larut dalam cairan berbanding lurus dengan tekanan gas dan koefisien kelarutan gas tersebut. Koefisienkelarutan berbeda pada tiap jenis cairan dan tergantung dari temperatur, yaitu kelarutan berbanding terbalik terhadap temperatur.

Kelarutan gas-gas respirasi pada temperatur tubuh adalah :

- O₂ : 0,024 ml O₂/ml darah/atm pO₂,
CO₂ : 0,5 ml/ml plasma/atm pCO₂,
Nitrogen : 0,067 ml/ml plasma/atm pN₂ (**Jain, 1996, Oriani, 1996**).

2.1.2 Aspek Fisiologis

O₂ terikat di dalam darah dengan hemoglobin (Hb). Satu gram Hb bergabung dengan 1,34 cc O₂. Karena 15 g hemoglobin terkandung dalam 100 cc darah, maka jumlah total dari O₂ yang dibawa oleh darah adalah $1,34 \times 15 = 20,1$ cc per 100 mililiter. Ini merupakan nilai teoritis, karena hemoglobin sebenarnya tidaklah tersaturasi 100% seperti pada paru-paru, namun selama seseorang tetap berada pada kondisi fisiologis nilai-nilai ini tidak akan berubah banyak. O₂ memiliki suatu koefisien kelarutan dalam plasma sebesar 0,0214 cc /cc plasma pada 1 ATA pada 37° C. Udara mengandung 21% O₂ dalam udara atmosfer, maka bernapas dengan udara pada tekanan atmosfer jumlah O₂ yang larut dalam 1 cc plasma akan menjadi $0,21 \times 0,0214 = 0,00449$ cc, apa bila menghirup 100% O₂ pada tekanan 1 ATA menjadi 2,14 cc O₂ per cc plasma, sedangkan menghirup 100% O₂ pada tekanan 3 ATA O₂ yang larut dalam menjadi 6,42 cc per cc plasma (**Jain, 1996, Oriani, 1996**).

Karena konsumsi metabolik rata-rata dari tubuh manusia, dihitung pada perbedaan kadar O_2 antara darah vena dan arteri campur, sama dengan 6,6 cc per 100 cc darah, maka menghirup O_2 pada 3 ATA akan mampu memenuhi kebutuhan metabolik organisme, bahkan dengan tidak adanya hemoglobin. Hal ini telah terbukti secara eksperimental pada hewan-hewan yang diperfusi hanya dengan plasma, dan hasilnya sesuai dengan hipotesis teoritis. Di bawah kondisi yang normal 20 cc% dari O_2 yang dibawa oleh darah arterial akan kembali ke paru-paru melewati darah vena dengan jumlah 14 cc%, memberikan suatu penggunaan rata-rata sebesar 6 cc. $P_a O_2$ adalah 136 mmHg pada darah arterial dan kira-kira 62 mmHg pada darah vena dengan perbedaan sebesar 74 mmHg di antara kedua sistem tersebut. Perbedaan pada bagian arterial dan vena dari sistem kapiler ini merupakan kekuatan untuk menyebarkan O_2 dari kapiler ke sel (Oriani, 1996).

Hasil akhir transpor O_2 dari paru-paru ke jaringan adalah untuk meyakinkan adanya respirasi seluler yang berperan pada mitokondria melalui proses-proses oksidoreduksi. Jadi, keseluruhan sistem dari arterio-venous mem-bypass dengan akhir dari *shunt* yang teraktivasi dalam hubungannya dengan kelebihan O_2 . Jika hal ini masih belum cukup, seseorang dapat mencapai tingkat perfusi lokalnya dengan konstiksi vaskuler pada arteri-arteri yang lebih besar. Cara kerja yang sama terjadi sebaliknya dalam kasus hipoksia jaringan. (Oriani, 1996).

2.1.3 Respirasi

Pertukaran gas respirasi terjadi melalui beberapa tahapan (**Jain, 1996**):

1) *fase ventilasi*

Merupakan fase penghubung antara lingkungan udara luar dengan fase transportasi. O_2 diabsorpsi ke darah, mengalir melalui paru, dan memasuki sirkulasi sistemik. Gangguan yang terjadi pada fase ini menyebabkan hipoksia jaringan.

2) *fase transportasi*

Merupakan penghubung antara lingkungan luar dengan organ-organ (sel dan jaringan). Perbedaan tekanan O_2 di dalam alveoli (paO_2) sebesar 104 mmHg dan tekanan parsial O_2 di dalam vena pvO_2 (40mmHg), menyebabkan O_2 ber difusi ke dalam darah paru-paru. Dalam keadaan normal sekitar 97% O_2 ditransportasi oleh hemoglobin, dan hanya sekitar 3% dalam keadaan larut di plasma darah. Gangguan pada fase ini terjadi bila ada gangguan aliran darah lokal maupun sistemik, kelainan hemoglobin dan adanya *shunt* anatomis maupun fisiologis. Dengan menaikkan tekanan gas di saluran pernafasan gangguan ini dapat diatasi.

3) *fase utilisasi*

Pada fase ini terjadi metabolisme seluler. Jika terjadi gangguan pada fase ventilasi dan transportasi dapat mengganggu fase ini. Gangguan ini dapat diatasi dengan O₂, kecuali bila disebabkan oleh gangguan dalam proses biokimia, enzim dan keracunan.

4) *fase difusi*

Merupakan pembatas fisik antara fase transportasi dengan fase ventilasi dan utilisasi, dianggap pasif. Gangguan fase ini dapat mempengaruhi pertukaran gas.

2.1.4 Transportasi dan utilisasi O₂

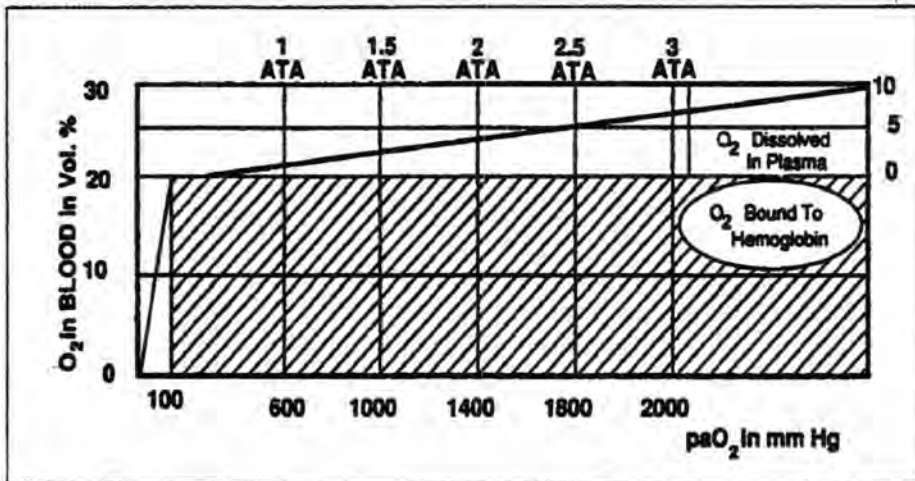
Dari udara luar, O₂ menuju ke alveoli dan melalui pembuluh darah pulmonal, kapiler dan venous ke aliran darah sistemik arterial dan kapiler. Melalui cairan interstitial dan intrasel, O₂ memasuki proses utilisasi di peroksisom, retikulum endoplasma dan mitokondria (**Jain, 1996**).



GAMBAR 2. 1 Jalur O₂ (Jain, 1996)

Pada tekanan barometer normal, O₂ yang larut dalam plasma sangat sedikit, tetapi pada tekanan O₂ maksimum yang aman, yaitu 3 ATA, di mana pO₂ arterial mencapai 2000 mmHg, O₂ yang larut secara fisik dalam plasma mencapai 6,4 vol%, yang dapat memenuhi kebutuhan organisme, meskipun tanpa hemoglobin. Utilisasi O₂ terutama terjadi pada mitokondria, yaitu sekitar 80%, sedangkan 20% digunakan oleh organ subseluler lainnya, seperti mikrosom, nukleus, membran plasma, dan lain-lain. Sistem enzim respirasi dapat berjalan, jika pO₂ jaringan lebih dari 1-3 mmHg. Pada kondisi normal, kecepatan utilisasi O₂ ditentukan oleh kecepatan penggunaan

energi dalam sel, yaitu kecepatan terjadinya ADP dari Adenosin Trifosfat (ATP). Jarak difusi dari dinding kapiler ke sel, jarang lebih dari 50 μm , dan biasanya O_2 dapat mencapai sel dengan cepat. Jika pO_2 turun di bawah tekanan kritis 1-3 mmHg, dan jika sel terletak jauh dari kapiler, maka utilisasi O_2 pada sel bergantung pada difusi dan tidak pada ADP (Jain, 1996).



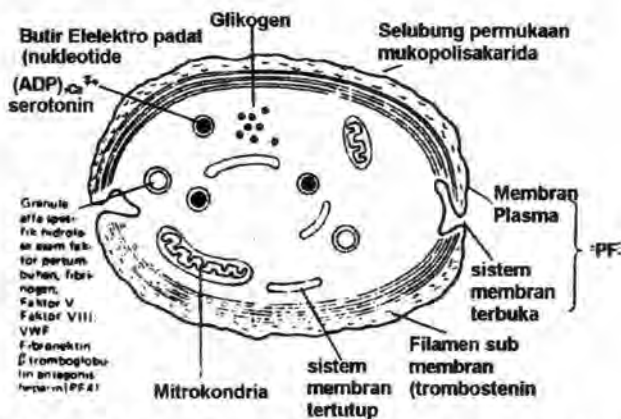
GAMBAR 2.2 Kurva Penerimaan O_2 Dalam Kondisi OHB (Jain, 1996)

2.2 Trombosit

Trombosit berfungsi dalam homeostasis. Pada saat pembuluh darah terluka, trombosit berikatan satu sama lain membentuk "*trombosit plug*" yang menutup luka tersebut. Pada awalnya "*plug*" permeabel terhadap darah namun kemudian menjadi impermeabel dan perdarahan terhenti. Perubahan dalam permeabilitas berhubungan dengan fenomena "*viscous metamorphosis*" (Darmawan, 1987).

2.2.1 Struktur trombosit

Lapisan permukaan mukopolisakarida berperan dalam reaksi adesi dan agregasi trombosit. Membran plasma trilaminar dan kanalikulusnya berinvaginasi ke bagian dalam trombosit untuk membentuk permukaan reaktif yang dapat menyerap secara selektif protein pembekuan plasma. Sistem trombastin (aktimiosin) kontraktile ini mencakup filamen dan mikrofilamen pada daerah submembran. Kerangka mikrotubulus yang melingkar (circumferential) berfungsi untuk pemeliharaan bentuk diskoid normalnya. Trombosit mempunyai granula α yang mengandung faktor yang berkaitan dengan proses agregasi yaitu fibrinogen, fibronektin, vWF dan trombospondin. Pada granula padat terdapat nukleotida dan zat amin : *ADP* dan *serotonin (5 hidrokstriptamin)*. Bila bahan itu dilepaskan ke peredaran darah dapat menyebabkan agregasi trombosit. Granula lain adalah lisosom yang mengandung enzim hidrolitik. Selama reaksi pelepasan, isi granula lepas ke dalam kanalikulus. Energi bagi reaksi trombosit berasal dari fosforilasi oksidatif di mitokondria dan glikolisis anaerobik dengan memakai glikogen trombosit (**Darmawan, 1987**).



GAMBAR 2.3.Gambaran ultrastuktur trombosit (**Darmawan, 1987**)

2.2.2 Agregasi trombosit

Agregasi Trombosit (AT) adalah proses perlekatan antara sel - sel trombosit, terjadi setelah adesi trombosit pada permukaan dinding pembuluh darah yang luka atau di tempat terjadinya sumbatan (*plug*) aterosklerotik (**Wintrobe, 1981**). Di daerah tersebut aliran darah berubah menjadi non linear sehingga eritrosit mudah pecah dan kemudian melepaskan *ADP* yang merupakan bahan pencetus AT. Dalam keadaan normal, endotel pembuluh darah menghasilkan prostasiklin yang bersifat antiagregator dan vasodilator. Pada aterosklerosis produksi prostasiklin terganggu, sehingga pengendalian agregasi terganggu pula. Pada pembuluh darah kecil terjadi peningkatan *shear rate* yang memudahkan terjadinya kerusakan membran trombosit. Kerusakan tersebut membebaskan beberapa mediator dan mengaktifkan *Tromboksan* A_2 (TxA_2) suatu agregator yang kuat. Interaksi antara TxA_2 dan *ADP* menyebabkan AT. *ADP* menyebabkan trombosit membengkak dan mempermudah trombosit yang berdekatan untuk saling melekat satu sama lain. Pada saat itu terjadi reaksi pelepasan yang membebaskan lebih banyak *ADP* dan TxA_2 yang menyebabkan timbulnya AT sekunder. Proses ini berulang terus menerus (*self-perpetuating*) sehingga menghasilkan pembentukan massa trombosit yang cukup besar (**Darmawan, 1987**). Pada pembuluh darah besar, AT bersama-sama sistem koagulasi menjadi inti pembentukan trombus, sedangkan pada pembuluh darah kecil meningkatkan viskositas dan menyebabkan pembentukan mikrotrombi. AT lebih banyak terjadi pada hematokrit yang tinggi dan pada gangguan deformabilitas eritrosit, karena *rouleaux* akan menempati arus sentral dalam pembuluh darah dan trombosit terdorong ke perifer sehingga lebih sering terjadi kontak dengan dinding pembuluh



darah (**Hendromartono, 1997**). Saat gradient kecepatan alir di pembuluh darah sirkular/ silindris menunjukkan nol pada *shear rate* pada pusat aliran darah aksial dan maksimum *shear rate* dalam dinding sekitarnya, perpindahan tempat trombosit dari pusat aliran ke aliran perifer akan terjadi pada *shear rate* yang tinggi. Hal ini akan menyebabkan trombosit beresiko tinggi untuk terkena *injury*, mempertinggi kemampuan adesifnya. Trombosit dapat mengalami agregasi irreversibel bila gradient kecepatan aliran darahnya meningkat. Hal ini berarti, pada peningkatan *shear rate*, sifat psikokimiawi permukaan trombosit mengalami transformasi irreversibel yang diakibatkan peningkatan kemampuan adesifnya. AT mempunyai 2 fungsi yaitu mendukung *clotting* intravaskular, menyumbat celah-celah kapiler dan arteri dan menyebabkan stasis di beberapa tempat dalam sirkulasi mikro (**Dintenfass, 1965**).

2.3 Reseptor Kolagen pada Trombosit

Bila terjadi kerusakan endotel pembuluh darah, kolagen berperan secara fisiologis sebagai agregator trombosit yang tampak pada adesi sel trombosit pada serat kolagen subendotel. Lalu terjadi aktivasi trombosit yang memacu AT. Diduga kolagen tipe 3 yang spesifik berperan dalam AT. Kolagen konsentrasi rendah dapat memacu prostaglandin, menghasilkan TxA_2 dari fosfolipid membran sel trombosit dan reaksi pelepasan isi granula padat sel trombosit (*cascade TxA_2*). Sedangkan bila digunakan larutan kolagen konsentrasi tinggi ($2\mu\text{m/ml}$) akan merangsang pelepasan ion Ca^{2+} dari sel trombosit. Ion Ca^{2+} ini akan memacu pelepasan isi granula sel trombosit dan AT (**Yardumian, 1986; Weiss, 1982**).

2.4 Nitric Oxide (NO[•])

2.4.1 Dasar kimia

Nitric oxide yang sering disebut *nitrogen monoxide* adalah gas yang tak berwarna yang dapat berdifusi antara sel dan di dalam sel. NO mempunyai elektron yang tak berpasangan pada orbital antibonding $\pi^* 2p$, yang merupakan molekul paramagnetik dan radikal bebas. Jika elektron yang tak berpasangan diganti oleh oksidasi 1 elektron, *nitrosonium cation*, akan menghasilkan NO⁺. Reduksi 1 elektron akan menghasilkan *anion nitroksil* NO⁻ yang reaktif, jangka hidupnya pendek, dapat bereaksi dengan NO[•] untuk menghasilkan *nitrous oxide*, N₂O dan radikal hidroksil (Halliwell B , Gutteridge JMC, 1999)



NO dapat bereaksi dengan O₂ untuk membuat peroksinitrit



NO bereaksi dengan O₂ untuk membentuk NO₂[•], yang lebih reaktif. Reaksinya adalah

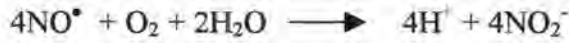


Hukum rata-rata ini mempunyai implikasi biologi.

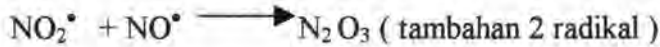
$$R = k [\text{NO}]^2 [\text{O}_2]$$

Rata-rata oksidasi NO[•] tergantung kuadrat konsentrasi NO[•]. Waktu paruh 1 μM NO[•] sekitar 12 menit dalam solusi udara jenuh dari tiap 50% penurunan konsentrasi NO[•].

Kadar fisiologis NO^\bullet berada di rentang 1- 10 nM dan konsentrasi O_2 in vivo juga rendah. Oksidasi NO^\bullet terlarut dalam solusi aqueous non nitrit (NO_2^-), persamaannya adalah



dan merupakan jumlah dari beberapa persamaan



2.4.2 Aksi fisiologis

NO^\bullet yang terikat ion metal tertentu menunjukkan efek fisiologis sebagai hasil ikatan awal Fe^{2+} gugus haem pada enzim *guanilate siklase*. NO^\bullet tersintesis oleh sel endotel vaskular yang terletak pada bagian dalam pembuluh darah yang berdifusi ke semua arah, tapi beberapa dapat mencapai otot halus yang mendasarinya, terikat pada *guanilate siklase* dan mengaktifkannya. Sebagai hasil c-GMP, Ca^{2+} intrasel menyebabkan relaksasi otot halus (vasodilatasi), pembuluh darah melebar dan tekanan darah menurun. NO^\bullet in vivo akhirnya hilang karena interaksi antara gugus haem dengan Hb. Bentuk kompleks NO^\bullet dengan Fe^{2+} yang stabil dan gugus ferrous termasuk *deoksihemoglobin* (memberi $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$) (Halliwell B, Gutteridge JMC, 1999)



Dengan *oksihemoglobin*, NO^\bullet dapat terikat pada gugus $-\text{SH}$. Sebagian besar NO^\bullet dapat menyebabkan oksidasi Hb terhadap *metahemoglobin* (HbFe(III)) dan nitrat. Sekali NO^\bullet masuk ke eritrosit, waktu paruhnya $< 1 \mu$. Jarak antar sel jarang yang lebih dari $1 \mu\text{m}$ dari pembuluh darah terdekat, jarak NO^\bullet dapat berdifusi $< 1\text{s}$. Kadar basal plasma NO_3^- pada manusia dengan diet rendah NO_3^- sekitar $30 \mu\text{M}$, meskipun dapat meningkat dengan cepat setelah intake makanan kaya NO_3^- . Kadar basal merupakan hasil metabolisme NO^\bullet . Ikatan NO^\bullet - haem di sitokrom P450 dapat menghambat aktivitasnya. NO^\bullet terikat dengan haem iron pada kedua status ferrous dan ferric, menyebabkan hambatan yang reversibel (**Halliwell B , Gutteridge JMC, 1999**).

2.4.3 Sintesis NO

NO terutama disintesis pada organisme oleh aksi enzim yang *disebut synthase nitric oxide* (NOSs) yang mengubah asam amino *L-arginin* menjadi NO^\bullet dan asam amino lain, *L-sitrulline*. O_2 dibutuhkan dan NOSs mengandung 4 kofaktor : FAD, FMN, *tetrahidrobiopterin* (semua komponen yang mempunyai bentuk tereduksi yang dapat dioksidasi langsung dan menghasilkan radikal O_2^-) dan haem; haem mempunyai spektral yang menyerupai sitokrom P450. Seperti P450, NOSs dapat terikat dengan NO^\bullet dan menurunkan aktivitas enzim. NOSs dan kofaktornya pada kondisi tidak adanya arginin dapat memicu produksi O_2^- tapi bukti fisiologisnya belum jelas. Perubahan *L-arginin* terhadap NO^\bullet adalah oksidasi 5 elektron dari NADPH (**Halliwell B , Gutteridge JMC, 1999**).

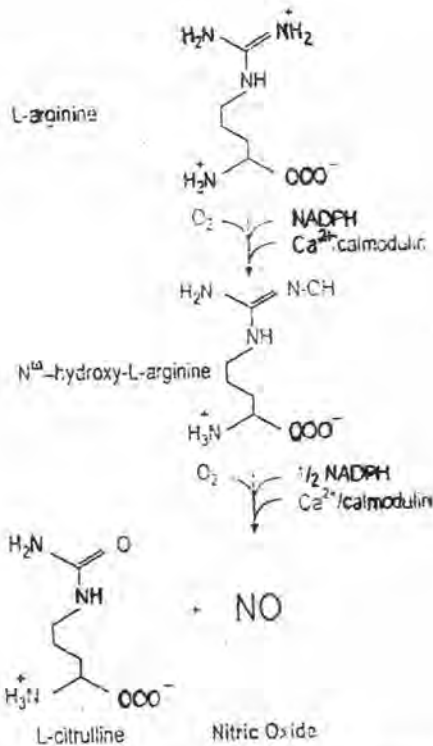
Tiga isoenzim NOS (neuronal, endotelial, *inducible*) adalah flavoprotein yang mengandung tetrahydrobiopterin dan heme dan homolog dengan sitokrom reduktase P-450. Isoenzim NOS berperan sebagai dioksigenase dengan menggunakan molekul O₂ dan NADPH untuk mengubah bentuk *L-arginin* menjadi *L-citrulline* dan NO (**Nijkamp FP , Parnham MJ , 1999**). Aktivitas NOSs diatur pada jaringan sehat. Ada 3 tipe : neuronal NOS (nNOS) yang dijumpai pada sistem syaraf dan selalu ada di sel setiap waktu. Endotelial NOS (eNOS) diperlukan untuk pengaturan tekanan darah. NO* di endotel ditemukan **Furchgott dan Zawadski** sebagai *endothelium derived relaxing factor* (EDRF) yaitu faktor yang merelaksasi pembuluh darah. EDRF seperti *nitrogliserin* mengaktifkan *guanilate siklase* yang dapat larut dalam otot pembuluh darah halus yang terikat pada pusat heme aktif. Peningkatan c-GMP menyebabkan vasodilatasi dan fungsi pengaturan fisiologis NO*. Aktivitas nNOS dan eNOS dikontrol oleh kadar kalsium / kalmodulin intraseluler. nNOS pada SSP diaktivasi oleh glutamate yang terikat pada reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) disertai peningkatan Ca²⁺, berkaitan dengan pembukaan tegangan channel kalsium, eNOS diaktivasi oleh *shear stress* darah atau stimulasi muskarinik, purinergik, kinin, substansi P endotel atau reseptor trombin. Rangsangan ini meningkatkan Ca²⁺, pada pelepasan Ca²⁺ dari retikulum endoplasmik. *Ionoplore* kalsium (A 23187) dan *polycations* (*poly-L-lysine*) menyebabkan peningkatan (Ca²⁺)I dan mengaktifkan eNOS melalui mekanisme reseptor. iNOS tidak membutuhkan peningkatan (Ca²⁺)I untuk memulai aktifitas. Makrofag, monosit dan sel lain menghasilkan iNOS dan adanya *L-arginine* cukup untuk memulai produksi

NO^* . Induksi iNOS dapat didahului paparan $\text{IFN } \gamma$, $\text{TNF } \alpha$ / $\text{IL-1}\beta$. *Inducer* yang dikenal adalah lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin. *E. coli* yang bertanggungjawab terhadap perkembangan SIRS dalam kondisi sepsis yang erat kaitannya dengan bakteri gram negatif. Sel myeloid mempunyai reseptor untuk LPS pada membran selnya, m-CD14 protein LPS, menggunakan LPS protein terikat (LBP), terikat pada m-CD14 lalu merangsang rantai protein fosforilasi yang akhirnya memicu aktivasi transkripsi protein utama $\text{NF- } \alpha - \beta$. Hal ini bertanggung jawab terhadap transkripsi pesan : untuk membuat iNOS. Pada sel yang kekurangan m-CD14, induksi iNOS dilengkapi kompleks terlarut sCD14 dengan LBP dan LPS. Dengan cara yang sama, LPS dapat menghasilkan COX-2. Meskipun NO^* berfungsi sebagai parakrin (fungsi autoendokrin), pada kasus iNOS yang secara lokal membentuk NO^* dapat menghambat iNOS seperti COX-2 dalam reaksi feedback negatif. Glukokortikosteroid dan beberapa sitokin seperti $\text{TGF } \beta$, IL-4/IL-10 , menghambat induksi iNOS (**Nijkamp FP , Parnham MJ , 1999**).

Selama respon peradangan, sejumlah besar NO^* yang dibentuk iNOS melebihi bentuk NO^* fisiologis yang biasanya dibuat oleh nNOS atau eNOS. Pada makrofag yang teraktivasi secara imunologis atau kimiawi, NO membunuh mikroorganisme dan merusak makromolekul. Bentuk iNOS disimpan sebagai *nitrosothiol* dalam albumin dan berfungsi secara fisiologis sebagai *N-nitrosoglutathione* dan *N-nitrosocysteine*. Dalam beberapa detik, NO^* dioksidasi menjadi nitrit/ nitrat. Sejumlah NO^* peradangan dari sel myeloid biasanya dihasilkan dari *superoksida anion* (O_2^-). Kedua senyawa di atas dapat membentuk *peroksinitrit*

(ONOO-), bom waktu yang berkaitan dengan efek sitotoksik NO, seperti kerusakan DNA, oksidasi lipoprotein dengan densitas rendah (LDL), bentuk *isoprostane*, nitrosasi tirosin, hambatan akonitase dan pernafasan mitokondria. Ditemukannya reaksi ganda mendukung efek terapeutik *superoksida dismutase* (SOD). Rangsangan berlebih reseptor NMDA oleh glutamate dapat mengaktifasi nNOS dan NO^{*} sendiri bersifat neurotoksik. Bentuk eNOS sebagian besar sitoprotektif dan berkaitan dengan redoks istimewa. *N-nitrosoglutathione* dan *N-nitrosocysteine* dianggap sebagai penghambat *guanylate siklase*. Glukokortikoid secara selektif menghambat ekspresi iNOS. Analog arginin seperti *L-NG-monometil arginin* (LNMMA) dan *L-NG nitroarginin metil ester* (L-NAME) menghambat iNOS dan cNOS secara tidak selektif. iNOS selektif (*alkilisothiureas / aminoguanidin*) diteliti intensif dengan harapan hambatan selektif iNOS dapat mencegah perkembangan SIRS/ MODS (sindroma disfungsi organ multipel) . Produksi NO^{*} berlebih oleh iNOS selama sepsisemia dianggap sebagai penyebab hipotensi arterial irreversibel, vasoplegia (kehilangan respon terhadap noradrenaline), asidosis laktat, hipoksia jaringan, nekrosis dan apoptosis. Penting diingat bahwa NO^{*} yang berasal dari iNOS menguntungkan reaksi pertahanan tubuh dengan fungsi antimikrobiaalnya. eNOS penting untuk mempertahankan perfusi darah di jaringan untuk memberikan sitoproteksi pada peredaran darah paru dan jantung melawan lemak toksik yang dikeluarkan LPS dan untuk menjaga deformabilitas sel darah merah pada kasus sepsisemia. eNOS bertanggungjawab mengatur *tone* pembuluh darah rendah dan mencegah leukosit dan trombosit agar tak melekat pada dinding pembuluh darah.

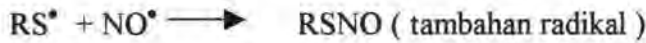
eNOS dijumpai di sel mesangial ginjal. nNOS berperan sebagai neuromodulator atau neuromediator dalam beberapa saraf pusat dan saraf perifer *nonadrenergic noncholinergic* (NANC) ujung saraf. iNOS di makrofag dan sel lain berperan pada respon peradangan. Shock endotoksik pada binatang coba, karena adanya penghambat NOS nonselektif yang dapat menurunkan curah jantung, meningkatkan tekanan paru, menurunkan aliran nutrisi ke organ, merusak mukosa gastrik dan meningkatkan rata-rata kematian. Inhalasi gas NO^* (10 ppm) pada penderita sepsis dapat mencegah ketidakseimbangan rasio ventilasi atau perfusi paru (**Halliwell B , Gutteridge JMC, 1999**).



Gambar 2.4 Sintesis dan metabolisme NO^*

2.4.4 Radikal bebas NO[•]

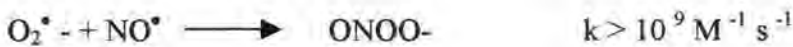
NO[•] biasanya tidak reaktif dengan sebagian besar ion radikal, contohnya , rata-rata reaksi dengan gugus thiol (-SH) rendah. Untuk menghasilkan *thionitrit* (lebih sering disebut *nitrosothiols*), NO[•] biasanya diubah menjadi oksida nitrogen lebih tinggi (misal N₂O₃) atau peroksinitrit. Sumber lain melalui radikal thiyl :



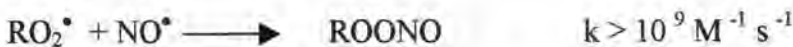
Nitrosothiols (RSNO) yang dideteksi pada darah hewan termasuk *S-nitrosoalbumin*, *nitrosohaemoglobin* (NO[•] dapat mengikatkan diri pada sistein 93 dari rantai β) dan beberapa *S-nitrososistein* yang kurang stabil. Konsentrasi total RSNO (sebagian besar *nitrosoalbumin*) di plasma sekitar 1 μM. Cairan pelapis paru mempunyai konsentrasi GSH yang tinggi daripada plasma dan 0,3 μM GSNO dijumpai pada cairan paru manusia (**Halliwell B , Gutteridge JMC, 1999**).

Sebaliknya, NO[•] bereaksi cepat dengan banyak radikal contohnya rata-rata konstan reaksi dengan radikal tirosil (Tyr O[•]) adalah $> 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Radikal tirosin terletak pada tempat aktif beberapa enzim, terutama *ribomukleotida reduktase*. Efek toksik NO[•] yang bereaksi dengan radikal tirosin diperlukan untuk aktivitas katalitik.

NO[•] juga bereaksi cepat dengan O₂



dengan radikal peroksil



dengan OH



dengan radikal asam amino selain tirosin (misal triptofan) dan dengan ferryl haem saat protein haem diterapi dengan H_2O_2 . Reaksi NO^{\bullet} dengan RO_2^{\bullet} dan dengan protein haem atau sistem H_2O_2 dapat menghambat efek merusak senyawa ini, dan hal ini dianggap sebagai efek antioksidan NO (**Halliwell B , Gutteridge JMC, 1999**).

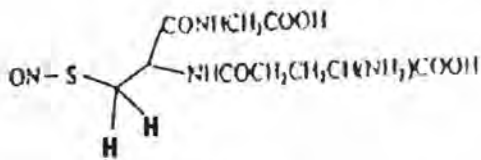
Realisasi fisiologis $ONOO^-$ dan $ROONO$ memberi bukti adanya bidang baru, reaktif nitrogen spesies. Contohnya, paparan NO^{\bullet} berlebih pada sel dapat menyebabkan modifikasi kovalen gugus $-SH$ pada *gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase* dan kerusakan besi-protein sulfur di mitokondria. Kedua efek berkaitan dengan produk oksidasi derivat NO^{\bullet} (N_2O_3 , $ONOO^-$). Efek toksik langsung dari kelebihan NO^{\bullet} termasuk hambatan *ribonukleotida reduktase* dan *sitokrom oksidase*; NO^{\bullet} menghambat ikatan O_2 dengan kompleks multienzim mitokondrial esensial. NO^{\bullet} juga bereaksi dengan *ferrositokrom c* untuk membuat Fe(III) sitokrom c plus NO^{\bullet} , yang dapat bereaksi dengan O_2 untuk membentuk $ONOO^-$ (**Halliwell B , Gutteridge JMC, 1999**).

2.4.5 Peran NO dalam Respon Keradangan

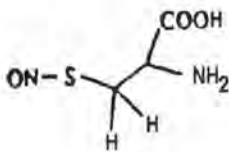
NO^{\bullet} , mediator pleiotropik keradangan, faktor yang dilepaskan sel endotel dan yang menyebabkan vasodilatasi otot halus pembuluh darah (*EDRF*). NO^{\bullet} adalah gas yang dapat larut yang dihasilkan oleh endotel, makrofag dan neuron di otak. NO^{\bullet} bereaksi di parakrin pada sel target melalui c-GMP, yang pada saatnya dapat memulai reaksi intrasel dan menghasilkan respon seperti relaksasi otot halus pembuluh darah. Waktu paruh NO^{\bullet} hanya beberapa detik dan hanya bereaksi pada sel terdekat dengan

tempat produksi (merupakan aktifitas terlokalisir). NO^* membentuk kompleks yang stabil dengan thiol protein (*S-nitrosoprotein*) (**Cotran RS , Kumar V, Collins T, 1999**).

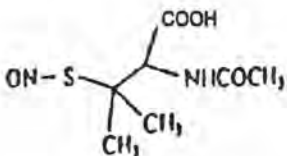
Chemistry of biologically important radicals



**S-Nitrosoglutathione
(GSNO)**



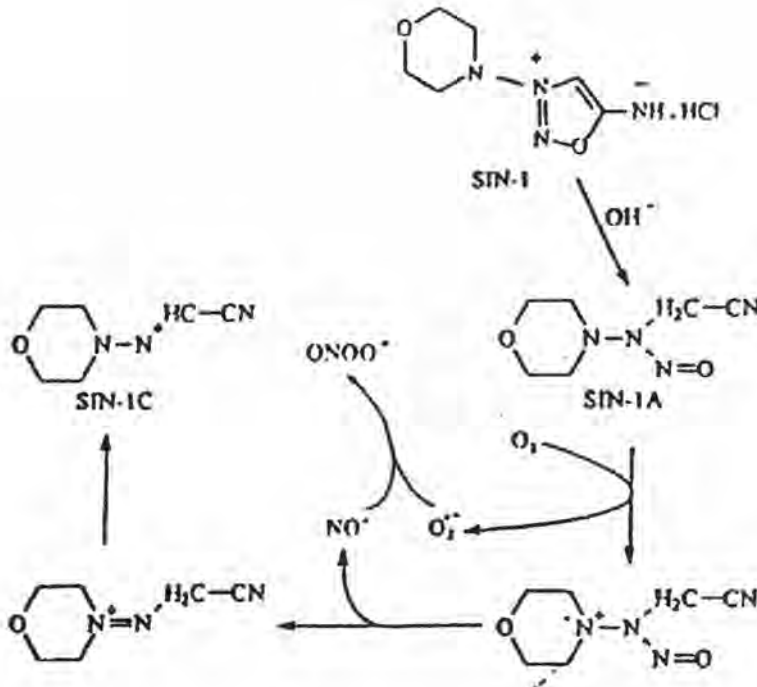
**S-Nitroso-L-cystine
(C₂SNO)**



**S-Nitroso N-acetyl-DLpenicillamine
(SNAP)**

Fig. 2.8. Some nitrosothiols.

Gambar 2.5 Beberapa nitrosothiols



Gambar 2.6 Struktur SIN-1, SIN-1 yang membentuk O₂⁻ dan NO, yang memicu pembentukan peroksinitrit

NO[•] disintesa dari *L-arginine*, molekul O₂, NADPH dan kofaktor lain dari enzim *nitric oxide synthase* (NOS). Ada 3 tipe NOS : endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) dan sitokine *inducible* (iNOS) yang menunjukkan 2 pola ekspresi. eNOS dan nNOS tereksresi pada kadar rendah dan dapat diaktifkan dengan cepat oleh peningkatan ion Ca sitoplasmik dengan bantuan kalmodulin. Influx Ca dalam sel memicu produksi cepat NO[•]. iNOS dihasilkan saat makrofag diaktivasi oleh sitokin (TNF α , IFN γ) atau agent lain dan tidak membutuhkan peningkatan Ca intrasel (Cotran RS , Kumar V , Collins T , 1999).

NO[•] berperan penting terhadap pembuluh darah selama respon peradangan khususnya pada relaksasi otot pembuluh darah. NO adalah vasodilator poten. NO[•]

menurunkan adesi dan agregasi trombosit, mencegah bentukan sel mast yang menyebabkan peradangan dan sebagai regulator peningkatan leukosit. Hambatan produksi NO^{\bullet} dalam kondisi normal memicu perputaran leukosit dan adesi venule post kapiler dan menjembatani penurunan NO^{\bullet} eksogen pada proses radang akut. Kelebihan produksi NO^{\bullet} dari iNOS karena mekanisme kompensasi yang mengurangi peningkatan leukosit pada respon radang. Ketidaknormalan produksi NO endotel terjadi pada aterosklerosis, diabetes dan hipertensi. Produksi iNOS dengan mengaktifkan makrofag terlibat dalam patogenesis shock septik. NO^{\bullet} juga berperan pada respon host terhadap infeksi. Bukti biologis hubungan NO^{\bullet} dengan aktivitas antimikrobia yaitu :

1. Spesies reaktif derivat NO^{\bullet} synthase mempunyai aktivitas antimikrobia
2. Interaksi antara NO^{\bullet} - ROS, memicu pembentukan metabolit antimikrobia ganda (*peroksinitrit / ONOO-* , *S-nitrosothiol / RSNO*, *nitrogen dioksida / NO₂*), masing-masing dengan stabilitas, bagian dan reaktivitas yang berbeda namun berbagi kemampuan untuk merusak protein DNA mikroba dan lemak
3. Produksi NO^{\bullet} meningkat selama pertahanan tubuh
4. Inaktivasi genetik iNOS dapat mempertinggi replikasi mikroba pada binatang coba. Produksi NO^{\bullet} meningkat pada beberapa sel untuk membatasi replikasi bakteri, cacing, protozoa dan virus (seperti sel tumor) dengan resiko kerusakan peradangan potensial pada sel host dan jaringan (**Cotran RS , Kumar V , Collins T , 1999**).

2.5 Diabetes Mellitus

Penyakit DM merupakan penyakit endokrin yang mempunyai karakteristik abnormalitas metabolik yang pada komplikasi jangka panjangnya dapat melibatkan organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah. Diagnosis penyakit DM berdasarkan gejala, simptom diuresis osmotik dan hiperglikemia (Foster, 1998). Penyakit DM dengan manifestasi meningginya kadar gula dalam tubuh dengan gejala klinis banyak kencing (poliuria), sering haus (polidipsia), sering lapar (polifagia), melemahnya kondisi badan, cepat lelah, berat badan menurun, gatal-gatal, infeksi yang sukar sembuh (eksim) dan kesemutan (Waspadji, 1996). Penyakit DM merupakan penyakit metabolik yang sebagian besar herediter dengan tanda-tanda hiperglikemia dan glukosuria disertai dengan atau tidak adanya gejala klinik akut atau kronik sebagai akibat dari kurangnya insulin efektif dalam tubuh. Gangguan utama terletak pada metabolisme karbohidrat, yang sering disertai gangguan metabolisme lemak dan protein (Tjokropawiro, 1994).

2.5.1 Klasifikasi DM

Tabel 2.1 Klasifikasi DM (Hendromartono, 1999)

1. DM tipe 1 (autoimun dan idiopatik)
2. DM Tipe 2 (NIDDM)
3. DM tipe lain :
 - A. Defek genetik fungsi sel beta (β)
 - a. MODY (Maturity Onset Diabetes of The Young)
 - b. DNA mitokondria

- B. Defek genetik kerja insulin
- C. Penyakit eksokrin pankreas
 - a. Pankreatitis
 - b. Tumor / pankreatektomi
 - c. Pankreatopati fibrokalkulus
- D. Endokrinopati
 - a. Akromegali
 - b. Sindroma Cushing
 - c. Feokromositoma
 - d. Hipertiroidisme
- E. Obat/ zat kimia
 - a. Vacor, pentamidin, asam nikotinat
 - b. Glukokortikoid, hormon tiroid
 - c. Tiazid, Dilantin, Interferon α
- F. Infeksi (Rubella kongenital, Cytomegalo virus)
- G. Imunologi (antibodi anti insulin)
- H. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
 - a. Sindrom Down
 - b. Sindrom Klinefelter
 - c. DM Gestational (DMG)

2.5.2 Patogenesis NIDDM

Pada NIDDM tampak 2 kelainan fungsi yaitu sekresi insulin yang abnormal atau sekresi insulin relatif sedikit dan resistensi aktivitas insulin pada jaringan perifer (Foster ,1998; Calia 1996). Umumnya penderita DM kelebihan berat badan (Prager,1988; Foster ,1998; Lebovitz, 1999) dan kegemukan ini diduga menyebabkan resistensi insulin (Lebovitz, 1999), hal ini berkaitan dengan gangguan ambilan glukosa dan sintesis glikogen. Namun ada juga penderita NIDDM yang tidak mengalami kegemukan (Foster, 1998). Selain itu resistensi insulin berhubungan dengan penurunan jumlah reseptor insulin. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan sekresi insulin oleh pankreas sehingga secara klinis pengukuran kadar insulin plasma tidak menurun bahkan dijumpai hiperinsulinemia (Foster, 1998). Peningkatan sekresi insulin dalam jangka waktu lama akan merangsang terbentuknya amiloid pada pulau di pankreas. Akumulasi amiloid dalam jangka waktu lama mengakibatkan penurunan produksi insulin sehingga sekresi insulin menurun dan pada pemeriksaan kadar insulin plasma dijumpai hipoinsulinemia (Foster, 1998). Penderita NIDDM umumnya berusia 40 tahun atau lebih. NIDDM juga bersifat genetik tapi penurunannya masih belum jelas.

2.5.3 Kriteria Diagnosis DM

Tabel 2.2 : Kriteria diagnosis DM

- I. Diagnosis DM apabila terdapat gejala DM (poliuria, polidipsia, penurunan berat badan) ditambah dengan salah satu Gula Darah Puasa (GDP) > 126 mg/dl, Gula Darah 2 Jam Post

Prandrial (GD 2J PP) > 200 mg/dl atau Gula Darah Acak (GDA) > 200 mg/dl

- II. Diagnosis DM apabila tidak terdapat gejala DM , tetapi terdapat hasil dari GDP > 126 mg/dl, GD 2J PP > 200 mg/dl, atau GDA > 200 mg/dl
- III. Diagnosis gangguan toleransi glukosa (GTG) apabila GDP < 126 mg/dl dan GD 2J PP antara 140- 200 mg/dl
- IV. Untuk kasus meragukan dengan hasil GDP < 126 mg/dl dan GD 2J PP > 200 mg/dl, maka ulangi pemeriksaan laboratorium sekali lagi, dengan persiapan minimal 3 hari dengan diit karbohidrat lebih dari 150 gram per hari dan kegiatan fisik seperti biasa, kemungkinan hasilnya adalah :
 - a. DM, bila hasilnya sama atau tetap, yaitu GDP < 126 mg/dl , GD 2J PP > 200 mg/dl atau bila hasilnya memenuhi kriteria I atau II
 - b. GTG, bila hasil memenuhi kriteria III (**Tjokrowiro , 1997**)

2.5.4 Komplikasi Reologi DM

Gangguan reologi pada penderita DM, antara lain :

- a. Mudah timbul agregasi trombosit, dengan kemungkinan terjadinya trombosis
- b. Viskositas darah dan plasma meningkat
- c. Mudah terjadi agregasi eritrosit dan leukosit yang memudahkan terjadinya trombosis (**Tjokrowiro,1993**)

2.5. 5 Gangguan Faal Trombosit pada DM

Gangguan fungsi trombosit dan endotel berperan penting pada stadium awal proses aterosklerosis (**Sagel 1975; Colwell 1980**). Kerusakan endotel pada DM diperkirakan karena faktor metabolik, imunologik, hormonal dan hipertensi yang berlangsung terus-menerus dan lama (**Colwell,1979; Tandra, Tjokroprawiro,1986**). Kerusakan endotel akan merangsang proses adesi, agregasi dan pelepasan granula trombosit. Selanjutnya disusul penumpukan kolesterol dan fibrin, bila proses berkelanjutan akhirnya akan terbentuk trombus (**Standle, 1983**). Disfungsi trombosit dan endotel pada DM menunjukkan kelainan seperti mudahnya mengalami adesi dan agregasi, hipersensitif terhadap agregator, mudah berinteraksi dengan plasma dan cenderung menunjukkan peningkatan produksi bahan-bahan imunoreaktif seperti PGG_2, PGH_2 dll (**Tjokroprawiro A,1997**).

Kelainan fungsi endotel dan trombosit pada DM antara lain :

1. Peningkatan aktivitas adesi trombosit berkaitan dengan peningkatan F VIII (vWF) dari endotel
2. Hipersensitivitas sel trombosit terhadap agregator (contoh : Kolagen, ADP)
3. Peningkatan reaksi pelepasan isi granula trombosit
4. Penurunan daya hidup sel trombosit
5. Gangguan keseimbangan antara faktor koagulasi dan faktor fibrinolisis

Kelainan faktor koagulasi dan faktor fibrinolisis dianggap sebagai faktor kontribusi pembentukan mikrotrombus pada DM (**Almer ,1976; Tjokroprawiro, 1990**).

2.5.6 Tes Agregasi Trombosit (TAT) pada Penderita DM

Bidaya E, 1989 memeriksa TAT pada 109 penderita DM (tanpa seleksi) dan didapatkan hasil sebagai berikut :

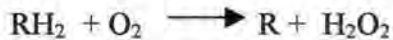
- a. Positif (+) : 80% + dengan perincian + Epinefrin (E) 72%, + ADP (A) 61%, + Kolagen (K) 62%
- b. Positif(+3) EAK 61%, Positif (+2)EA,EK,AE 24%, Positif E,A,K(+1) 15%
- c. Batasan glukosa 200 mg/dl : Regulasi baik (+) 38%, Regulasi Jelek (+)62%
- d. TAT positif pada penderita umur > 50 tahun dan mengidap DM lebih dari 10 tahun

Berdasarkan penelitian tersebut, disimpulkan bahwa trombosit penderita DM mempunyai kecenderungan agregasi yang tinggi yaitu 80%. Oleh karena itu, **Tjokroprawiro (1993)** menganjurkan untuk melakukan TAT pada penderita DM minimal 3-6 bulan sekali.

2.6 Mekanisme radikal bebas O₂

Frank & Masaro (1980) menyebutkan bahwa radikal bebas O₂ menyebabkan kerusakan berupa inaktivasi enzim dalam sel, kerusakan *DNA* dan kerusakan membran sel (**Jain, 1996**). Radikal bebas O₂ berasal dari proses reduksi pada sel normal, yang pada kondisi hiperoksia proses reduksi itu meningkat (**De Martino, 1996; Jain, 1996**). Di antara radikal tersebut yang perlu diperhatikan adalah radikal hidroksil (•OH) yang dapat menimbulkan reaksi rantai yang disebut *lipid peroksidase* (**Suryohudoyo,1997; Widjaja,1998**). **Suryohudoyo (1997)** menyatakan ada beberapa senyawa O₂ reaktif yang berperan sebagai oksidan yaitu hidrogen peroksida (H₂O₂), ion superoksida (O₂⁻), radikal peroksil (•OOH) dan singlet O₂

($\cdot\text{O}_2$). Hidrogen peroksida (H_2O_2) merupakan oksidan kuat dan dapat menghasilkan radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$) yang dapat mengoksidasi berbagai senyawa dalam sel. H_2O_2 terbentuk karena aktivitas enzim oksidase yang terdapat dalam retikulum endoplasma (mikrosom) dan peroksisom yang mengkatalisis reaksi :



Ion superoksida (O_2^-) tak terlalu reaktif, bentuk reaktifnya adalah radikal peroksida melalui reaksi :

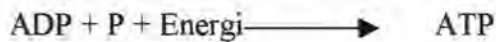


Radikal peroksil ($\cdot\text{OOH}$) sangat reaktif dan akan membentuk radikal baru dan H_2O_2 melalui reaksi :

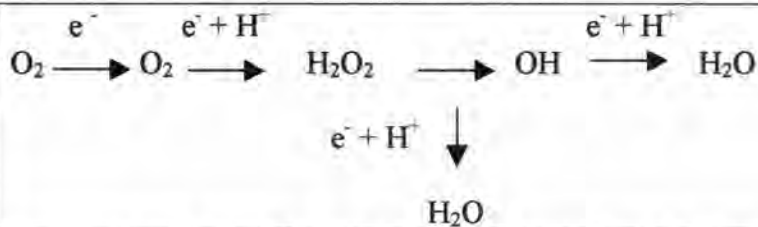


2.7 Pengaruh OHB terhadap timbulnya radikal bebas O_2

Penggunaan OHB selain mempunyai keuntungan juga mempunyai kerugian (Thom SR, 1994). Kerugiannya adalah meningkatnya senyawa O_2 reaktif (Efuni, 1987; Thom SR, 1994; Thibaut, 1996). Pada penelitian mengenai radikal bebas secara *in vivo*, ditemukan senyawa yang tak memiliki elektron bebas sehingga tak tergolong sebagai radikal bebas, namun memiliki kemampuan seperti radikal bebas. Senyawa ini dinamakan spesies oksigen reaktif (SOR) (Sjödin B, 1990). Sesuai dengan namanya, SOR berasal dari oksigen yang diperlukan oleh semua organisme aerobik. Organisme aerobik membutuhkan oksigen untuk menghasilkan ATP sebagai sumber energi melalui proses fosforilasi oksidatif yang terjadi di mitokondria. Berikut reaksi pembentukan ATP dan reduksi oksigen tetravalen (Guyton, 1992) :



Pada proses di atas terjadi pengalihan 4 elektron (reduksi tetravalen). Pada kondisi tertentu (stress oksidatif), NADH berkurang maka pengalihan elektron tersebut berjalan kurang sempurna (reduksi univalen) akibatnya O_2 tidak bisa direduksi secara penuh sehingga terbentuk SOR yang sangat berbahaya (**Sjödín B, 1990; Oriani 1996**). Jika O_2 cukup banyak sementara NADH tetap maka elektron hanya tereduksi sebagian (**Weindruch R, 1988**). Reduksi univalen berlangsung sebagai berikut :



Energi yang dihasilkan di mitokondria terdiri dari rantai transport elektron : satu seri dari empat kompleks molekul yang besar dan dua yang lebih kecil. Kompleks I dan II mengambil elektron dari makanan dan berlanjut ke semua bagian, tempat radikal bebas terbesar. Bagian-bagian mengirim elektron turun dari sebagian rantai menuju kompleks IV, lalu mereka berinteraksi dengan O_2 dan hidrogen untuk membentuk air. Aliran elektron menghasilkan aliran proton (H^+) menuju kompleks lain – ATP sintesis yang menghasilkan energi yang dikeluarkan oleh proton untuk membentuk ATP. Radikal bebas terbentuk saat elektron keluar dari rantai transport dan bergabung dengan O_2 di sekelilingnya (**Weindruch R, 1988**).

Untuk melawan radikal bebas, sel tubuh mengeluarkan enzim antioksidan (**Thom SR,1994; Suryohudoyo,1997**). Antioksidan adalah senyawa pemberi elektron. Dalam arti biologis adalah senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan. Antioksidan berdasarkan peranannya digolongkan menjadi dua, yaitu :

- a. Antioksidan pencegah, seperti superoksida dismutase (SOD), glutathion peroksidase (GSH-Px), katalase, glutathion, sistein dan protein pengikat logam.
- b. Antioksidan pemutus rantai seperti vitamin E (tokoferol), vitamin C (asam askorbat), beta karoten, glutathion dan sistein (**Suryohudoyo, 1997**).

Menurut **Efuni (1987)** perubahan parameter biokimiawi tubuh yang merupakan reaksi terhadap OHB dibagi menjadi 3 tingkat yaitu :

- a. Tingkat adaptasi, yang merupakan tingkat inisiasi terhadap paparan OHB dan ditandai dengan peningkatan senyawa O_2 reaktif serta besarnya berbeda bagi tiap individu.
- b. Tingkat respon adekuat, yang ditandai peningkatan kadar enzim antioksidan, yang merupakan mobilisasi pertahanan tubuh.
- c. Tingkat respon inadeguat, terjadi setelah paparan OHB yang berkepanjangan dan intensif, yang ditandai dengan meningkatnya senyawa O_2 reaktif, yang merupakan diskoordinasi antara sistem pertahanan tubuh.

2.8 Peranan OHB terhadap Agregasi Trombosit - Diabetes Melitus

Ersoz (1998) meneliti 15 kelinci jantan New Zealand (umur 3-4 bulan, berat 1,6-2 kg). Tujuh kelinci diberi satu kali paparan 2,4 ATA selama 90 menit (kelompok I). Delapan kelinci diberi paparan 2,4 ATA selama 90 menit dalam

waktu 20 hari berturut-turut (kelompok II). Sampel darah diambil melalui injeksi jantung dengan jarum 19 gauge sebelum dan 1-2 menit sesudah paparan lalu dimasukkan tabung yang berisi 3,8 % trisodium citrate (rasio 1: 9) dan disimpan pada suhu kamar selama 20 menit. Kemudian dievaluasi agregasi trombositnya dengan menggunakan agregometer Chronolog model 560WB. Hasilnya menunjukkan pada kelompok I tampak penurunan *maximal rate* ADP dan Kolagen sebagai zat pencetus AT secara significant dengan satu kali paparan OHB 2,4 ATA selama 90 menit. Pada kelompok II (paparan OHB kronik selama 20 hari) tidak tampak perubahan *maximal rate* ADP dan Kolagen sebagai pencetus AT, pelepasan ATP dan hitung trombosit. Adaptasi terhadap OHB muncul dalam 20 hari. Mekanisme adaptasi trombosit terhadap kondisi hiperoksigenasi membutuhkan penelitian lebih lanjut.

OHB diaplikasikan pada penderita dengan penyakit yang berkaitan dengan stress oksidatif (**Loaksonen DE, 1996; Jennings PE, 1991**). Kelainan patologi biasanya disertai oleh status antioksidan yang inadekuat. Antioksidan dikenal sebagai regulator fungsi trombosit (**Salonen, 1989**). Paparan OHB 2,4 ATA selama 90 menit tidak menyebabkan stress oksidatif yang berat (**Ficilar, 1994**).

Ito (1996) menyatakan bahwa paparan OHB 100% O₂ 3 ATA 2 jam meningkatkan kadar *arginin* dan membantu regenerasi NO•. NO• merupakan molekul terpenting yang dikeluarkan dari endotel dan berbagai jaringan. NO• adalah radikal bebas yang dapat bereaksi menghasilkan respon selular (**Knowles R, 1994**). Meskipun produksi radikal bebas oksigen meningkat pada kondisi hiperoksik (**Harabin, 1990; Boadi, 1991**), interaksi trombosit dan antioksidan masih diperdebatkan (**Ohyasiki T, 1991; Del Principe D, 1985**). **Ma (1995)** menyatakan

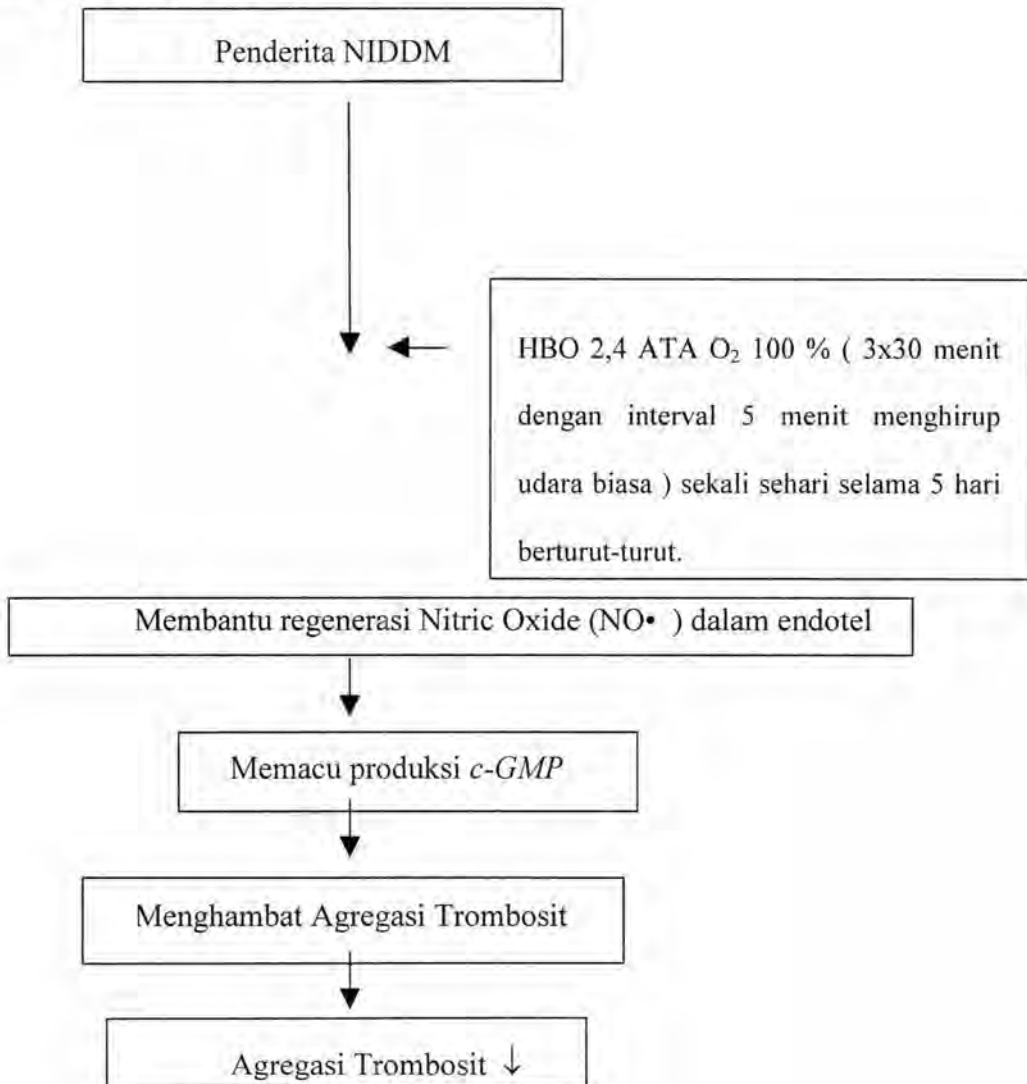
bahwa rata-rata reaksi $\text{NO}^\bullet - \text{O}_2$ lebih tinggi daripada reaksi $\text{SOD} - \text{O}_2$. Penurunan superoksida anion (O_2^-) dapat muncul bersamaan dengan reaksi dengan NO^\bullet . Baik NO^\bullet dan metabolitnya yaitu *oxo-peroxonitrate* (ONOO^-) yang dihasilkan dari reaksi dengan superoksida dapat merangsang *produksi c- guanosine 5 monophosphate* (*c - GMP*) yang mampu menghambat aktivasi trombosit (**Radomsky, 1993**).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual

Paparan HBO 2,4 ATA 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut, dapat meningkatkan pembentukan NO•. NO• dapat merangsang *c-GMP* yang selanjutnya akan menghambat agregasi trombosit. Berdasarkan landasan teori, maka bagan kerangka konseptual penelitian ini dapat disusun seperti tampak pada gambar 3.1 :



3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

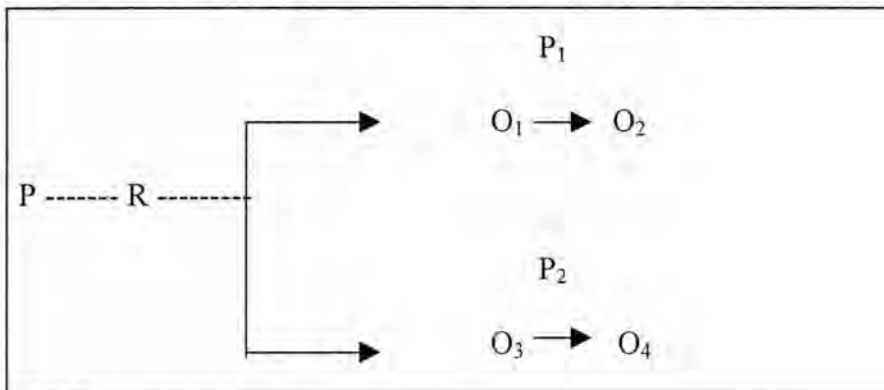
Penggunaan OHB 100% O₂ 2,4 ATA 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan parameter agregasi (ML, KA, IA dan PA) trombosit pada penderita NIDDM.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang akan digunakan adalah "*Randomized pretest – posttest control group design*" (Zainuddin,1995).



Keterangan :

P = Populasi

R = Random

P₁ = Perlakuan dalam kondisi hiperoksi hiperbarik (O₂ 100% 2,4 ATA) 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut

P₂ = Perlakuan dalam kondisi normoksi normobarik (O₂ 20% 1 ATA) 90 menit sekali sehari selama 5 hari berturut-turut

O₁ = Pre test kelompok orang coba sebelum kondisi hiperoksi hiperbarik (100% O₂ 2,4 ATA) 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut pada awal hari pertama

O₂ = Post test kelompok orang coba setelah hiperoksi hiperbarik (100% O₂ 2,4 ATA) 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut pada akhir hari ke-5

O₃ = Pre test kelompok kontrol sebelum kondisi normoksi normobarik (20% O₂ 1 ATA) 90 menit sekali sehari selama 5 hari berturut-turut pada awal hari pertama

O₄ = Post test kelompok kontrol setelah kondisi normoksi normobarik (20% O₂ 1 ATA) 90 menit sekali sehari selama 5 hari berturut-turut pada akhir hari ke-5

4.2 Populasi, Sampel dan Besar Sampel

4.2.1 Populasi

Penderita NIDDM wanita di Poli Diabetes RSAL Dr. Ramelan.

4.2.2 Sampel

Dari populasi penderita NIDDM ini kemudian dilakukan pengukuran berat badan dan tinggi badan, pemeriksaan fisik, pelaksanaan foto thorax, pemeriksaan EKG di Poli Jantung, Poli THT RSAL sebagai persyaratan sebelum menjalani terapi OHB. Semua hasil pemeriksaan dikonsultasikan kepada DR. Pandji Mulyono, dr, SpPD sehingga diperoleh peserta coba sesuai kriteria.

Dalam penelitian ini digunakan kriteria sampel sebagai berikut yaitu :

1. Usia antara 40 - 75 tahun
2. Diagnosis fisik normal
3. Pemeriksaan foto thorax normal
4. Pemeriksaan THT normal (tidak sedang pilek dan kondisi telinga baik)

5. Pemeriksaan EKG normal
6. Riwayat keluarga DM
7. Untuk menghitung berat badan (BB) normal digunakan rumus **Body Mass Index (BMI) :**

$$\text{BMI} = \frac{\text{Berat Badan dalam kg}}{(\text{Tinggi Badan dalam meter})^2}$$

Klasifikasi	BMI (kg/m ²)	Resiko Morbiditas
Berat Badan kurang	< 18,5	Rendah
Normal	18,5 - 24,9	Sedang
Berat Badan lebih	25,0 - 29,9	Meningkat
Gemuk Klas I	30,0 - 34,9	Rata-rata meningkat
Gemuk Kelas II	35,0 - 39,9	Tinggi
Gemuk Kelas III	> 40,0	Sangat Tinggi

8. Kadar glukosa darah tidak lebih dari 400 mg/dl untuk mencegah terjadinya glukoaotooksidasi. Penderita DM yang teregulasi dengan baik memiliki GDP < 126 mg/dl dan GD 2 J PP < 160 mg/dl (**Tjokroprawiro,1998**).

9. Tipe NIDDM

10. Kadar HbA1c normal sesuai Konsensus DM Indonesia 1998

11. Selama penelitian sampel diharuskan menghentikan pemakaian OAT (Obat Anti Trombosis), OAD (Oral Anti Diabetic) dan Vitamin C, vitamin E (antioksidan) agar hasil penelitian yang diperoleh benar-benar karena pengaruh terapi OHB dan bukan diakibatkan variabel tersebut di atas.

4.2.3. Besar sampel

Besar sampel ditentukan berdasarkan hasil penelitian pendahuluan.

Dari hasil penelitian pendahuluan ini dimasukkan dalam rumus sebagai berikut :

Hulley SB dan Cumming SR (1988) :

$$N = 2 (Z\alpha + Z\beta)^2 (E / S)^2$$

E/S = Besar Efek yang dibakukan (Standardized Effect Size)

E = Besar Efek Harapan / Expected Effect Size

S = Simpang Baku Variabel Tergantung

(Data lengkap dapat dilihat di Lampiran 1)

Dari data penelitian pendahuluan diperoleh hasil sebagai berikut :

$$n = 15,46 \text{ dibulatkan menjadi } 16$$

Dalam pelaksanaan penelitian ini jumlah sampel pada masing - masing kelompok baik kelompok OHB (perlakuan) dan kelompok NONB (kontrol) sebanyak 16 orang

4.3 Tehnik Sampling

Tehnik Sampling yang digunakan adalah Random Sampling. Penentuan sampel dilakukan dengan undian. Sebelum diberi perlakuan , peserta coba diharuskan mengisi formulir pernyataan persetujuan dan kuesioner (**Zainuddin, 1995**). Peserta coba yang telah memenuhi kriteria, telah menjalani semua pemeriksaan, telah menyatakan persetujuan menjadi subyek penelitian dilakukan

randomisasi menurut *random number*. Sampel yang diambil secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu :

1. Kelompok kontrol (NONB) : kelompok peserta coba yang diberikan kondisi normoksi normobarik (20% O₂ 1 ATA) selama 90 menit sekali sehari selama 5 hari berturut-turut.

2. Kelompok perlakuan (OHB) : kelompok peserta coba yang akan diberikan kondisi hiperbarik hiperoksi (100%O₂ 2,4 ATA) selama 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah OHB dengan O₂ 100% 2,4 ATA 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut.

4.4.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung penelitian ini adalah parameter agregasi (ML, KA, IA dan PA) trombosit menggunakan agregator Kolagen (K) pada penderita NIDDM.

4.4.3 Variabel Moderator

Variabel moderator penelitian ini adalah umur, berat badan, tinggi badan, BMI, GDP, GD 2J PP, HbA1c.

4.4.4 Definisi operasional variabel

Variabel-variabel dalam penelitian ini didefinisikan sebagai berikut :

1. OHB (Oksigenasi Hiperbarik) : Pemberian 100% O₂ 2,4 ATA dalam ruang udara bertekanan tinggi (RUBT) selama 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut.
2. TAT (Tes Agregasi Trombosit) : Tes untuk mengetahui kadar AT menggunakan bahan agregator seperti *ADP, Kolagen dan Epinefrin*.
3. HbA1c : produk amadori glukosa yang terikat dengan N-terminal valine rantai β
4. Umur : waktu dalam satuan tahun antara lahir sampai saat ini
5. Berat badan : massa dalam kilogram yang menunjukkan berat seseorang
6. Tinggi badan : ukuran dalam sentimeter yang menunjukkan tinggi seseorang

4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian

4.5.1 Paparan Oksigenasi Hiperbarik (OHB)

- Satu Unit RUBT
- Gas O₂ dengan konsentrasi 100 % dan 20%

4.5.2 Kadar HbA1c

Metode DiaSTAT Hemoglobin A1c

4.5.3 Tes Agregasi Trombosit

Prinsip :

Saat agent pengagregasi ditambahkan ke plasma kaya trombosit (PKT), perubahan bentuk dan AT menyebabkan penurunan densitas optik plasma. Cara menganalisa pengukuran agregasi trombosit melalui analisa bentuk kurve AT pada

kepekatan agregator tertentu, analisa bentuk kurve AT pada berbagai kepekatan agregator yang berbeda - beda dan analisa secara matematika. Pengukuran respon AT berdasarkan besarnya persentase perubahan trasmisi cahaya terhadap trasmisi maksimum, periode laten antara penambahan agregator sampai mulai terjadinya AT , mengukur kecuraman sudut naiknya perubahan trasmisi cahaya dan mengukur indeks agregasi, perbandingan antara maksimum agregasi yang terjadi dengan lamanya waktu agregasi. Hasil yang keluar dari printer diinterpretasikan :

a. Masa latent : waktu dalam detik antara diberikannya zat pencetus dan mulai pertama timbul reaksi agregasi / mulai terlihat kurva pada grafik.

Nilai normal masa laten dengan agregator kolagen = 35-50

b. Kecepatan agregasi : waktu yang diperlukan trombosit untuk beragregasi satu sama lain yang diukur dari sudut antara absis kurva dan garis singgung (base line) yang ditarik melalui titik awal kurva dan kurva tersebut (α).

Nilai normal kecepatan agregasi dengan agregator kolagen = 52-80

c. Indeks agregasi : ukuran kemampuan trombosit untuk beragregasi yang diukur dari perbandingan tinggi vertikal titik plateau vs jarak absis antara titik mulai diberikan zat pencetus sampai dicapainya plateau (dh/dt)

Nilai normal indeks agregasi dengan agregator kolagen = 0,3-0,7

d. Persen agregasi : jumlah trombosit yang beragregasi dibandingkan jumlah trombosit semula yang diukur dari perbandingan dalam persen (%) antara titik plateau kurva dan basis kurva grafik vs tinggi simpangan antara titik PKT dan titik PMT.

Nilai normal persen agregai dengan agregat kolagen = 50-75

Kolagen menunjukkan gelombang tunggal (monofasik) (**NotopuroH,1993**)

Kesimpulan TAT dengan 1 agregator :

- a. Hipo-Agregasi bila hasilnya lebih rendah dari nilai normal.
- b. Normo-Agregasi bila hasilnya dalam rentang nilai normal.
- c. Hiper-Agregasi bila hasilnya lebih tinggi dari nilai normal.

4.6 Analisis Data Statistik

Berdasarkan analisis statistik yang digunakan dalam penelitian ini maka tehnik pengolahan data yang digunakan adalah statistik deskriptif, uji normalitas, uji homogenitas, uji t- berpasangan, anakova dan uji korelasi.

4.7 Lokasi Penelitian

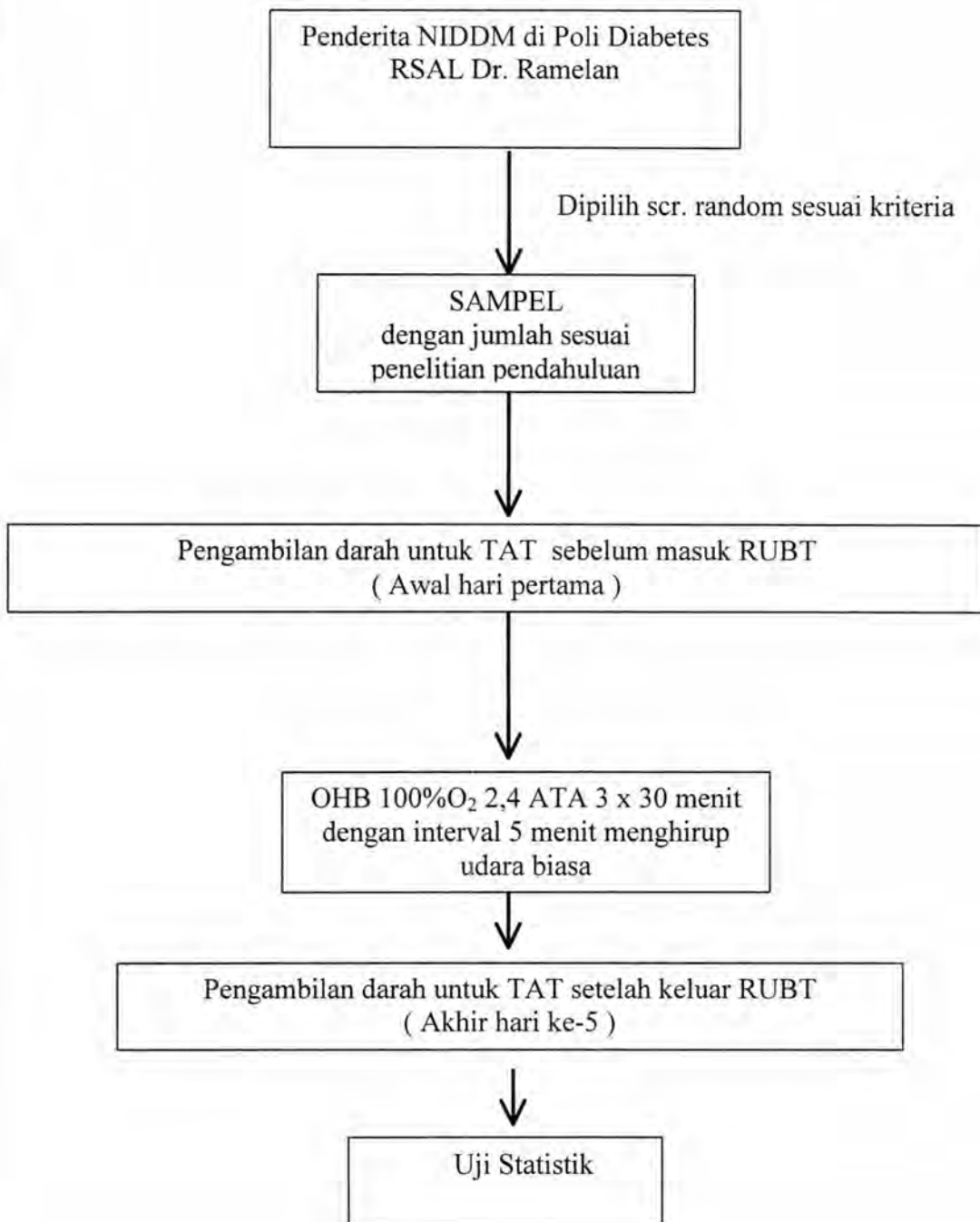
1. RUBT di LAKESLA di kompleks RSAL Dr. Ramelan Surabaya.
2. Poli DM , Poli Jantung, Poli THT ,Departemen Radiologi RSAL Dr. Ramelan Surabaya.
3. Laboratorium klinis PRODIA dan RS Katolik St.Vincentius A Paulo Surabaya.

4.8 Prosedur Pengambilan Data

Pada awal penelitian peserta coba dilakukan randomisasi untuk menentukan sampel sesuai kriteria dengan jumlah sesuai hasil penelitian pendahuluan. Peserta coba kelompok kontrol pada awal hari pertama diambil darah untuk memeriksa TAT

sebelum menjalani terapi NONB (5 hari) lalu diberi perlakuan yaitu pemberian NONB (20% O₂ 1 ATA) 90 menit sekali sehari selama 5 hari berturut-turut. Setelah menjalani terapi NONB, pada akhir hari ke-5 peserta coba diambil darahnya kembali untuk memeriksa TAT lagi. Sedangkan peserta coba kelompok perlakuan pada awal hari pertama diambil darah untuk memeriksa TAT sebelum menjalani terapi OHB (5 hari) lalu diberi perlakuan yaitu pemberian OHB (100% O₂ 2,4 ATA) 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut. Setelah menjalani terapi OHB, pada akhir hari ke-5 peserta coba diambil darahnya kembali untuk memeriksa TAT lagi. Sampel darah untuk TAT dikirim ke Laboratorium Klinik RS. Katolik St.Vincentius A Paulo. Hasil laboratorium peserta coba ini dikonsultasikan kepada DR. Harsono Notopuro, dr, SpPK (K) kemudian dilakukan uji statistik.

Bagan kerangka penelitian ini dijelaskan pada GAMBAR 4.1



BAB 5**HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA**

Dari penelitian ini akhirnya diperoleh sejumlah data berupa variabel moderator yang terdiri umur (tahun), BB (kg), TB (cm), GDP (mg/dl), 2J PP (mg/dl) , Hb A1c (%), variabel bebas yaitu OHB 2, 4 ATA 100%O₂ 3x30 menit dengan interval 2x5 menit menghirup udara biasa dan variabel tergantung yaitu parameter agregasi : ML (detik), KA (°), IA (dh/dt), PA (%) trombosit dengan agregator kolagen pada penderita NIDDM/DMTTI. Selanjutnya data tersebut diolah menggunakan statistika deskriptif dan statistika inferensial berupa uji normalitas, uji homogenitas, anava sama subyek, uji korelasi, anakova secara komputerisasi dengan program SPSS/PC versi 9.0 dan diperoleh hasil sebagai berikut :

5.1 Variabel Moderator**Tabel 5.1 Hasil Statistik Deskriptif Variabel Moderator Kel. OHB & NONB**

Variabel		Rerata	SB
Umur (tahun)	OHB	53	9
	NONB	54	8
Berat Badan (kg)	OHB	57	5
	NONB	59	5
Tinggi Badan (cm)	OHB	157	5
	NONB	158	5
GDP (mg/dl)	OHB	158	39
	NONB	147	26
2J PP (mg/dl)	OHB	180	52
	NONB	184	39
HbA1c (%)	OHB	5,2	0,5
	NONB	5,3	0,6

Keterangan : GDP = Gula Darah Puasa
2J PP = Gula Darah 2 Jam Post Prandrial

Berdasarkan tabel 5.1 di atas tampak bahwa variabel moderator yaitu Umur, BB, TB, GDP, 2J PP, HbA1c. Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Var. Moderator Kel. OHB dan NONB

Variabel	Kelompok	Statistik	df	P
Umur (tahun)	OHB	0,742	16	0,640
	NONB	0,902	16	0,390
BB (kg)	OHB	0,675	16	0,753
	NONB	0,707	16	0,699
TB (cm)	OHB	0,620	16	0,836
	NONB	0,609	16	0,853
GDP (mg/dl)	OHB	0,508	16	0,959
	NONB	0,714	16	0,688
2J PP (mg/dl)	OHB	0,756	16	0,617
	NONB	0,459	16	0,980
HbA1c (%)	OHB	0,728	16	0,664
	NONB	0,714	16	0,688

Keterangan : Lihat Tabel 5.1

Berdasarkan tabel 5.2 di atas, tampak bahwa hasil uji normalitas antara umur, BB, TB, GDP, 2J PP, HbA1c, pada kelompok NONB maupun kelompok OHB berdistribusi normal. Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 4.

Tabel 5.3 Hasil Uji Homogenitas Variabel Moderator Kel. OHB dan NONB

Variabel	F	p
Umur (tahun)	0,064	0,802
BB (kg)	1,384	0,249
TB (cm)	0,371	0,547
GDP (mg/dl)	0,898	0,351
GD 2JPP (mg/dl)	0,062	0,805
HbA1c (%)	0,036	0,850

Keterangan : Lihat Tabel 5.1

Berdasarkan tabel 5.3 di atas yang menggunakan uji univariate (Tests of Between-Subjects Effects) dan multivariate tampak bahwa umur ($p=0,802$), BB

($p=0,249$), TB ($p=0,547$), GDP ($p=0,351$), 2J PP ($p=0,805$), HbA1c ($p=0,850$), kelompok OHB dan kelompok NONB adalah homogen. Data lengkap dapat dilihat di lampiran 5.

Tabel 5.4 Hasil Uji Korelasi antara Variabel Moderator dengan Variabel Tergantung pada Kelompok OHB

Variabel	n	ML1	KA1	IA1	PA1	ML2	KA2	IA2	PA2
Jmur (thn)									
r	32	0,270	0,369	0,016	0,034	0,088	0,412	0,067	0,282
p		0,311	0,160	0,953	0,899	0,746	0,113	0,804	0,290
BB (kg)									
r	32	0,062	0,123	0,100	0,056	0,002	0,393	0,252	0,210
p		0,820	0,650	0,713	0,836	0,993	0,132	0,346	0,434
TB (cm)									
r	32	0,168	0,425	0,194	0,179	0,157	0,285	0,274	0,247
p		0,533	0,101	0,470	0,507	0,562	0,285	0,305	0,357
GDP (mg/dl)									
r	32	0,197	0,176	0,179	0,026	0,186	0,386	0,055	0,071
p		0,465	0,514	0,507	0,925	0,490	0,139	0,840	0,794
2JPP(mg/dl)									
r	32	0,026	0,154	0,303	0,130	0,127	0,254	0,208	0,465
p		0,923	0,569	0,254	0,632	0,639	0,343	0,440	0,069
HbA1c (%)									
R	32	0,358	0,401	0,203	0,402	0,076	0,592	0,129	0,278
p		0,173	0,124	0,450	0,123	0,781	0,016	0,635	0,297

Keterangan :

- ML 1 = Masa Laten awal hari pertama
- ML 2 = Masa Laten akhir hari ke-5
- KA1 = Kecepatan Agregasi awal hari pertama
- KA 2 = Kecepatan Agregasi akhir hari ke-5
- IA 1 = Indeks Agregasi awal hari pertama
- IA 2 = Indeks Agregasi akhir hari ke-5
- PA 1 = Persen Agregasi awal hari pertama
- PA 2 = Persen Agregasi akhir hari ke-5
- BB = Berat Badan
- TB = Tinggi Badan
- GDP = Gula Darah Puasa
- 2J PP = Gula Darah 2 Jam Post Prandrial

Sedangkan hasil uji korelasi pada tabel 5.4 di atas memperlihatkan korelasi yang bermakna antara HbA1c dengan kecepatan agregasi akhir pada kelompok OHB ($p = 0,016$). Data lengkap dapat dilihat di lampiran 6.

Tabel 5.5 Hasil Uji Korelasi antara Variabel Moderator dengan Variabel Tergantung pada Kelompok NONB

Variabel	n	ML1	KA1	IA1	PA1	ML2	KA2	IA2	PA2
Umur (thn)									
r	32	0,079	0,067	0,003	0,068	0,159	0,154	0,097	0,005
p		0,770	0,806	0,990	0,802	0,557	0,570	0,722	0,987
BB (kg)									
R	32	0,109	0,122	0,227	0,294	0,267	0,231	0,179	0,110
P		0,688	0,651	0,397	0,269	0,318	0,389	0,508	0,685
TB (cm)									
R	32	0,229	0,253	0,156	0,228	0,011	0,056	0,090	0,105
P		0,394	0,344	0,565	0,395	0,969	0,836	0,741	0,698
GDP (mg/dl)									
R	32	0,431	0,572	0,617	0,526	0,501	0,606	0,667	0,641
P		0,096	0,021	0,011	0,036	0,048	0,013	0,005	0,007
2JPP (mg/dl)									
r	32	0,571	0,586	0,666	0,524	0,418	0,633	0,588	0,431
p		0,021	0,017	0,005	0,037	0,107	0,009	0,017	0,095
HbA1c (%)									
R	32	0,101	0,201	0,368	0,498	0,383	0,162	0,028	0,041
P		0,709	0,455	0,160	0,050	0,143	0,550	0,919	0,879

Keterangan : Lihat Tabel 5.4

Pada tabel 5.5 di atas memperlihatkan korelasi yang bermakna antara GDP dengan KA awal ($p = 0,021$), IA awal ($p = 0,011$), PA awal ($p = 0,036$), ML akhir ($p = 0,048$), KA akhir ($p = 0,013$), IA akhir ($p = 0,005$), PA akhir ($p = 0,007$) dan antara 2J PP dengan ML awal ($p = 0,021$), KA awal ($p = 0,017$), IA awal ($p = 0,005$), PA awal ($p = 0,037$), KA akhir ($p = 0,009$) dan IA akhir ($p = 0,017$) pada kelompok NONB. Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 7.

5.2 Variabel Tergantung

Tabel 5.6 Hasil Statistik Deskriptif Variabel Tergantung Parameter Agregasi Trombosit (Masa Laten, Kecepatan Agregasi, Indeks Agregasi dan Persen Agregasi) pada kelompok OHB dan NONB

Kelompok		Rerata	SB	n
ML 1	OHB	28,75	3,87	16
	NONB	30,00	5,16	16
	Total	29,38	4,53	32
ML 2	OHB	25,75	2,82	16
	NONB	31,25	6,19	16
	Total	28,50	5,49	32
KA 1	OHB	66,25	3,17	16
	NONB	68,19	3,37	16
	Total	67,22	3,37	32
KA 2	OHB	62,50	3,44	16
	NONB	62,81	6,52	16
	Total	62,66	5,13	32
IA 1	OHB	0,763	0,072	16
	NONB	0,706	0,118	16
	Total	0,734	0,100	32
IA 2	OHB	0,581	0,083	16
	NONB	0,625	0,161	16
	Total	0,603	0,128	32
PA 1	OHB	76,56	8,06	16
	NONB	73,94	9,45	16
	Total	75,25	8,74	32
PA 2	OHB	69,13	6,03	16
	NONB	70,44	9,86	16
	Total	69,78	8,07	32

Keterangan : Lihat Tabel 5.4

Berdasarkan tabel 5.6 di atas, rerata ML awal sebelum masuk RUBT pada hari pertama pada kelompok OHB sebesar $28,75 \pm 3,87$ dan pada kelompok NONB sebesar $30,00 \pm 5,16$. Rerata ML akhir setelah keluar RUBT pada hari ke-5 pada kelompok OHB sebesar $25,75 \pm 2,82$ dan pada kelompok NONB sebesar $28,50 \pm$

5,49. Rerata KA awal sebelum masuk RUBT pada hari pertama pada kelompok OHB sebesar $66,25 \pm 3,17$ dan pada kelompok NONB sebesar $68,19 \pm 3,37$. Rerata KA akhir setelah keluar RUBT pada hari ke-5 pada kelompok OHB sebesar $62,50 \pm 3,44$ dan pada kelompok NONB sebesar $62,81 \pm 6,52$. Rerata IA awal sebelum masuk RUBT pada hari pertama pada kelompok OHB sebesar $0,763 \pm 0,072$ dan pada kelompok NONB sebesar $0,706 \pm 0,118$. Rerata IA akhir setelah keluar RUBT pada hari ke-5 pada kelompok OHB sebesar $0,581 \pm 0,083$ dan pada kelompok NONB sebesar $0,625 \pm 0,161$. Rerata PA awal sebelum masuk RUBT pada hari pertama pada kelompok OHB sebesar $76,56 \pm 8,06$ dan pada kelompok NONB sebesar $73,94 \pm 9,45$. Rerata PA akhir setelah keluar RUBT pada hari ke-5 pada kelompok OHB sebesar $69,13 \pm 6,03$ dan pada kelompok NONB sebesar $70,44 \pm 9,86$. Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 8.

Tabel 5. 7 Hasil Uji Normalitas Variabel Tergantung kelompok OHB & NONB

Variabel	Kelompok	Statistik	df	P
ML 1	OHB	1,084	16	0,190
	NONB	1,084	16	0,190
ML 2	OHB	1,020	16	0,191
	NONB	0,911	16	0,378
KA 1	OHB	0,863	16	0,446
	NONB	1,311	16	0,064
KA 2	OHB	0,981	16	0,291
	NONB	1,004	16	0,266
IA 1	OHB	1,096	16	0,163
	NONB	1,263	16	0,082
IA 2	OHB	1,090	16	0,186
	NONB	1,012	16	0,137
PA 1	OHB	1,225	16	0,099
	NONB	1,191	16	0,117
PA 2	OHB	1,012	16	0,137
	NONB	1,295	16	0,070

Berdasarkan tabel 5.7 di atas, tampak bahwa hasil uji normalitas antara variabel tergantung berupa parameter agregasi : ML, KA, IA, PA pada kelompok OHB dan NONB berdistribusi normal. Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 9.

Tabel 5.8 Hasil Uji Homogenitas Var. Tergantung Awal Kel. OHB dan NONB

Variabel	F	p
ML 1	0,600	0,445
KA 1	2,803	0,104
IA 1	2,647	0,114
PA 1	0,715	0,404

Keterangan : Lihat Tabel 5.4

Berdasarkan tabel 5.8 di atas yang menggunakan uji univariate (Tests of Between-Subjects Effects) dan multivariate tampak bahwa ML awal ($p = 0,445$), KA awal ($p = 0,104$), IA awal ($p = 0,114$), PA awal ($p = 0,404$) pada kelompok OHB dan kelompok NONB adalah homogen. Data lengkap dapat dilihat di lampiran 10.

Tabel 5.9 Hasil Uji Anakova antara Variabel Moderator vs Masa Laten akhir pada kelompok OHB dan NONB

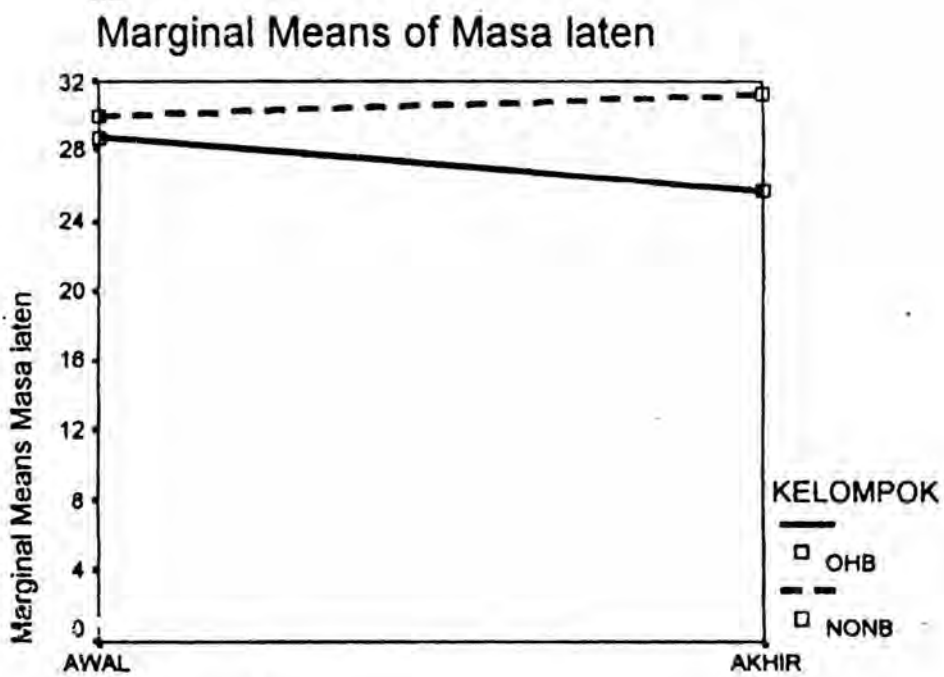
Variabel Tergantung : Masa Laten akhir

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
ML 1	172,557	1	172,557	12,342	0,002
Umur	27,059	1	27,059	1,935	0,177
BMI	0,272	1	0,272	0,019	0,890
GDP	9,690	1	9,690	0,693	0,414
2J PP	41,688	1	41,688	2,982	0,098
HbA1c	67,250	1	67,250	4,810	0,039
Kel	211,581	1	211,581	15,133	0,001
Total	26928,000	32			

R Squared = 0,656 (Adjusted R Squared = 0,537)

Keterangan : ML 1 = Masa Laten awal hari pertama
 BMI = Body Mass Index
 GDP = Gula Darah Puasa
 2J PP = Gula Darah 2 Jam Post Prandrial

Dari data di atas, terdapat perbedaan ML akhir antara kelompok OHB dan NONB ($p = 0,001$; $p < 0,05$) dengan pengaruh HbA1c yang bermakna ($p = 0,039$, $p < 0,05$). Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 11.



GAMBAR 5.1 : Perubahan Masa Laten awal ke akhir Kelompok OHB dan NONB

Tabel 5.10 Hasil Uji Anakova antara Variabel Moderator vs Kecepatan Agregasi akhir pada kelompok OHB dan NONB

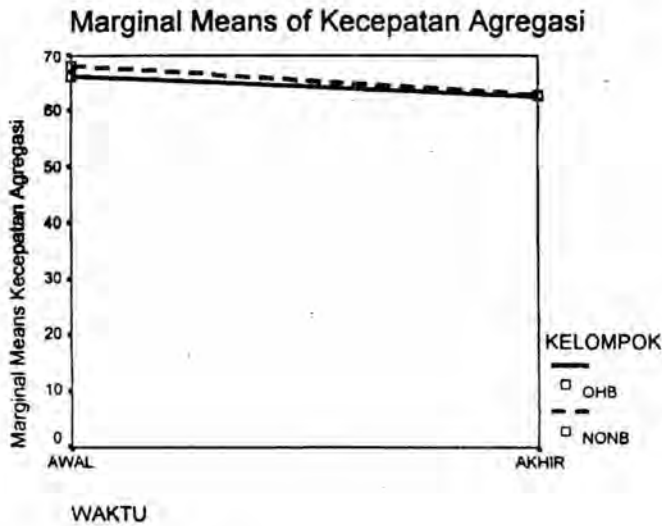
Variabel Tergantung : Kecepatan Agregasi akhir

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
KA 1	56,880	1	56,880	2,608	0,120
Umur	85,413	1	85,413	3,916	0,060
BMI	0,116	1	0,116	0,005	0,943
GDP	20,037	1	20,037	0,919	0,348
2J PP	171,787	1	171,787	7,877	0,010
HbA1c	7,938	1	7,938	0,364	0,552
Kel	13,540	1	13,540	0,621	0,439
Total	126443,0	32			

R Squared = 0,386 (Adjusted R Squared = 0,173)

Keterangan : KA 1 = Kecepatan Agregasi awal hari pertama
 BMI = Body Mass Index
 GDP = Gula Darah Puasa
 2J PP = 2 Jam Post Prandrial

Dari data di atas, tidak terdapat perbedaan KA akhir yang bermakna antara kelompok OHB dan NONB ($p = 0,439$; $p > 0,05$) dengan pengaruh 2J PP yang bermakna ($p = 0,010$; $p < 0,05$). Data lengkap pada lampiran 11.



GAMBAR 5.2 : Perubahan Kecepatan Agregasi Awal Ke Akhir Pada Kelompok OHB dan NONB

Tabel 5.11 Hasil Uji Anakova antara Variabel Moderator vs Indeks Agregasi akhir pada kelompok OHB dan NONB

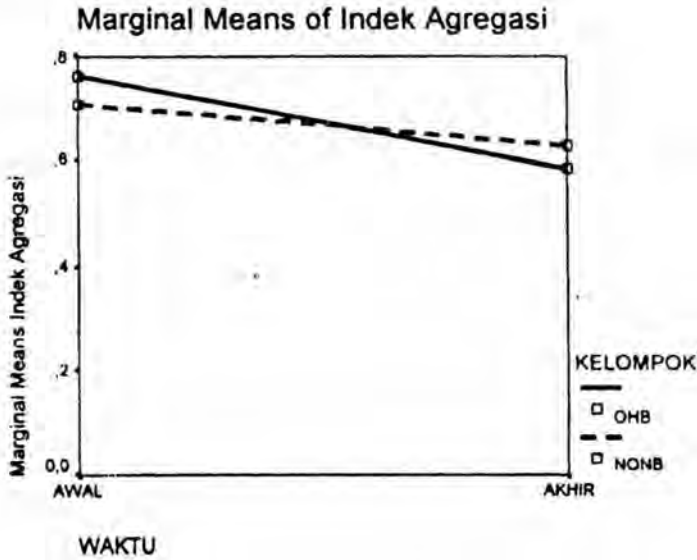
Variabel Tergantung : Indeks Agregasi akhir

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
IA 1	0,147	1	0,147	13,561	0,001
Umur	0,006	1	0,006	0,564	0,460
BMI	0,000	1	0,000	0,041	0,842
GDP	0,000	1	0,000	0,001	0,981
2J PP	0,004	1	0,004	0,392	0,538
HbA1c	0,005	1	0,005	0,438	0,514
Kel	0,050	1	0,050	4,598	0,043
Total	12,150	32			

R Squared = 0,510 (Adjusted R Squared = 0,339)

Keterangan : IA 1 = Indeks Agregasi awal Hari pertama
 BMI = Body Mass Index
 GDP = Gula Darah Puasa
 2J PP = Gula Darah 2 Jam Post Prandrial

Dari data di atas, tampak perbedaan IA yang bermakna antara kelompok OHB dan NONB ($p = 0,043$; $p < 0,05$). Variabel Moderator tidak berpengaruh ($p > 0,05$). Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 11.



GAMBAR 5.3 : Perubahan Indeks Agregasi Awal Ke Akhir pada Kelompok OHB dan NONB

Tabel 5.12 Hasil Uji Anakova antara Variabel Moderator vs Persen Agregasi akhir pada kelompok OHB dan NONB

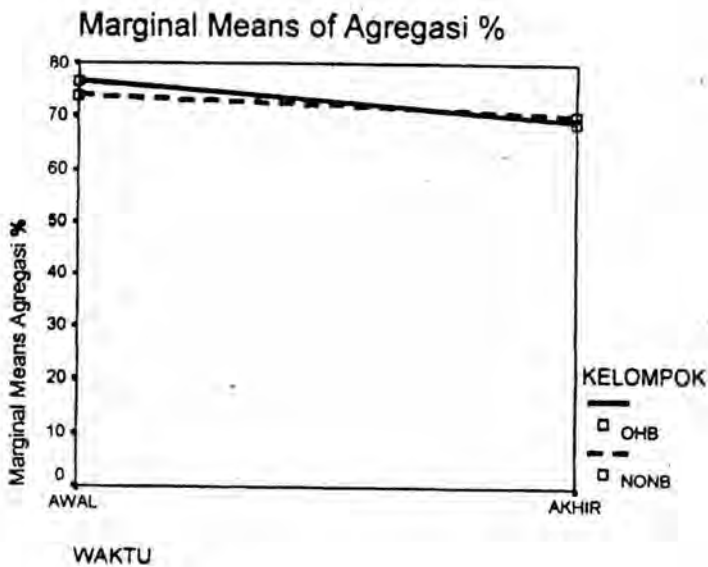
Variabel Tergantung : Persen Agregasi akhir

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
PA 1	138,887	1	138,887	2,312	0,142
Umur	81,971	1	81,971	1,365	0,255
BMI	4,049	1	4,049	0,067	0,797
GDP	26,567	1	26,567	0,442	0,513
2J PP	141,794	1	141,794	2,361	0,138
HbA1c	0,659	1	0,659	0,011	0,918
Kel	22,674	1	22,674	0,378	0,545
Total	157839,0	32			

R Squared = 0,315 (Adjusted R Squared = 0,077)

Keterangan : PA 1 = Persen Agregasi awal hari pertama
 BMI = Body Mass Index
 GDP = Gula Darah Puasa
 2J PP = Gula Darah 2 Jam Post Prandrial

Dari data di atas, tidak terdapat perbedaan PA yang bermakna antara kelompok OHB dan NONB ($p = 0,545$; $p > 0,05$). Variabel Moderator tidak berpengaruh ($p > 0,05$). Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 11.



GAMBAR 5.4 : Perubahan Persen Agregasi Awal ke Akhir Kelompok OHB dan NONB

Tabel 5.13 Hasil Uji Paired t- test Variabel Tergantung pada kelompok OHB

Variabel	Rerata	SB	df	t	p
ML 1 – ML 2	3,00	2,99	15	4,015	0,001
KA 1 – KA 2	3,75	5,89	15	2,545	0,022
IA 1 – IA 2	0,181	0,091	15	7,962	0,000
PA 1 – PA 2	7,44	10,61	15	2,804	0,013

Keterangan : ML 1 = Masa Laten awal hari pertama
 ML 2 = Masa Laten akhir hari ke-5
 KA1 = Kecepatan Agregasi awal hari pertama
 KA 2 = Kecepatan Agregasi akhir hari ke-5
 IA 1 = Indeks Agregasi awal hari pertama
 IA 2 = Indeks Agregasi akhir hari ke-5
 PA 1 = Persen Agregasi awal hari pertama
 PA 2 = Persen Agregasi akhir hari ke-5

Hasil uji paired t- test terhadap variabel tergantung pada kelompok OHB dapat dilihat pada tabel 5.12. Berdasarkan tabel di atas tampak bahwa ML ($p = 0,001$), KA ($p = 0,022$), IA ($p = 0,000$) dan PA ($p = 0,013$) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 12.

Tabel 5.14 Hasil Uji Paired t- test Variabel Tergantung pada kelompok NONB

Variabel	Rerata	SB	df	t	p
ML 1 – ML 2	-1,25	5,32	15	-0,939	0,362
KA 1 – KA 2	5,38	4,67	15	4,600	0,000
IA 1 – IA 2	0,081	0,098	15	3,313	0,005
PA 1 – PA 2	3,50	8,45	15	1,656	0,118

Keterangan : Lihat Tabel 5.13

Hasil uji paired t- test terhadap variabel tergantung pada kelompok NONB dapat dilihat pada tabel 5.13. Berdasarkan tabel di atas tampak bahwa ML ($p = 0,362$) dan PA ($p = 0,118$) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) sedangkan KA ($p = 0,000$), IA ($p = 0,005$) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 12.

Tabel 5.15 Statistik Deskriptif Perubahan Parameter Agregasi Trombosit (Masa Laten, Kecepatan Agregasi, Indeks Agregasi dan % Agregasi) Awal dan Akhir Pada Kelompok OHB dan NONB

Kelompok		Rerata	SB	n
Perub.ML 1 ke ML 2	OHB	-3,0000	2,9889	16
	NONB	1,2500	5,3229	16
	Total	-0,8750	4,7638	32
Perub.KA 1 ke KA 2	OHB	-3,7500	5,8935	16
	NONB	-5,3750	4,6744	16
	Total	-4,5625	5,2972	32
Perub.IA 1 ke IA 2	OHB	-0,1813	0,0911	16
	NONB	-0,0812	0,0981	16
	Total	-0,1313	0,1061	32
Perub. PA 1 ke PA 2	OHB	-7,4375	10,6080	16
	NONB	-3,5000	8,4538	16
	Total	-5,4687	9,6453	32

Keterangan : Lihat Tabel 5. 13

Berdasarkan tabel 5.14 di atas, rerata perubahan ML awal dan akhir pada kelompok OHB sebesar $-3,0000 \pm 2,9889$ dan pada kelompok NONB sebesar $1,2500 \pm 5,3229$. Rerata perubahan KA awal dan akhir pada kelompok OHB sebesar $-3,7500 \pm 5,8935$ dan pada kelompok NONB sebesar $-5,3750 \pm 4,6744$. Rerata perubahan IA awal dan akhir pada kelompok OHB sebesar $-0,1813 \pm 0,0911$ dan pada kelompok NONB sebesar $-0,0812 \pm 0,0981$. Rerata perubahan PA awal dan akhir pada

kelompok OHB sebesar $-7,4375 \pm 10,6080$ dan pada kelompok NONB sebesar $-3,5000 \pm 8,4538$. Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 13.

Tabel 5.16 Hasil Uji Discriminant / Univariate Perubahan Parameter Agregasi (Masa Laten, Kecepatan Agregasi, Indeks Agregasi dan Persen Agregasi) awal ke akhir pada Kelompok OHB dan NONB

Variabel	Wilks' Lambda	F	Function	p
Perub.ML 1 ke ML 2	0,795	7,755	0,494	0,009
Perub.KA 1 ke KA 2	0,976	0,747	0,198	0,394
Perub IA 1 ke IA 2	0,771	8,930	-0,143	0,006
Perub PA 1 ke PA 2	0,957	1,348	0,059	0,255

Keterangan : Lihat Tabel 5.13

Untuk mengetahui variabel yang bisa membedakan antara 2 kelompok dapat dilihat pada tabel 5.15. Berdasarkan tabel di atas, hanya 2 variabel yang bermakna yaitu perubahan ML awal ke akhir ($p = 0,009$; $p < 0,05$) dan perubahan IA awal ke akhir ($p = 0,006$; $p < 0,05$). Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 13.

Tabel 5.17 Hasil Uji Anakova Cara Step Wise terhadap Perubahan Variabel Kecepatan Agregasi dan Indeks Agregasi awal ke akhir pada kelompok OHB dan NONB

Variabel	Statistik	Wilks' Lambda	p
Perub. KA 1 ke KA 2	0,450	0,771	0,000
Perub.IA 1 ke IA 2	0,771	0,976	0,006

Keterangan : Lihat Tabel 5.12

Sedangkan hasil uji anakova cara Step Wise untuk mengetahui variabel yang membedakan kelompok OHB dan NONB tampak pada tabel 5.16. Berdasarkan tabel di

atas tampak bahwa perubahan KA awal dan akhir ($p = 0,000$; $p < 0,05$) dan perubahan IA awal dan akhir ($p = 0,006$; $p < 0,05$) pada kelompok OHB dan NONB menunjukkan perbedaan yang bermakna. Data lengkap dapat dilihat pada lampiran 13.

Tabel 5.18 Hasil Uji Fisher's Linear Discriminant Function

Variabel	OHB	NONB
Perub.KA 1 ke KA 2	0,405	-0,166
Perub.IA 1 ke IA 2	-38,227	-1,681
Constant	-3,398	-1,208

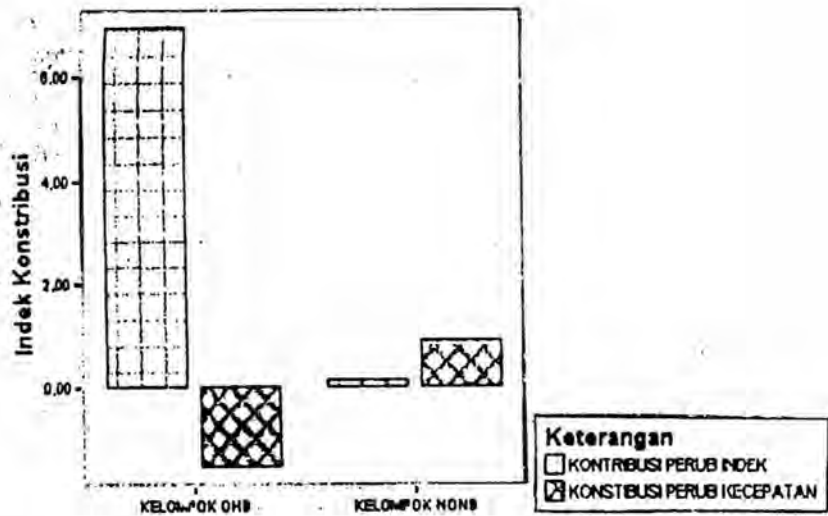
Keterangan : Lihat Tabel 5. 13

Hasil Uji Fisher's Linear Discriminant Function tampak pada tabel 5.17 di atas. Data lengkap dapat dilihat di lampiran 13.

Tabel 5.19 Hasil Uji Kontribusi Perubahan Variabel Kecepatan Agregasi dan Indeks Agregasi awal ke akhir pada kelompok OHB dan NONB

	Kelompok	
	OHB	NONB
Kontribusi Perub.Kec.Agregasi	6,93	0,14
Kontribusi Perub. Ind. Agregasi	-1,52	0,89

Sedangkan tabel 5.18 menunjukkan hasil uji kontribusi perubahan variabel KA dan IA awal ke akhir kelompok OHB dan NONB. Data lengkap dapat dilihat di lampiran 13.



GAMBAR 5.5 : Pola Kontribusi Perubahan Indeks Agregasi dan Perubahan Kecepatan Agregasi Kolagen pada Kelompok OHB dan NONB

Pada gambar 5.5 di atas pada kelompok OHB tampak perubahan KA awal ke akhir yang ditunjukkan dengan diagram batang menjulang ke atas dan paling tinggi daripada semua perubahan KA maupun IA awal ke akhir pada kedua kelompok karena nilai perubahannya positif dan paling besar angkanya (6,93). Sedangkan perubahan IA awal ke akhir digambarkan dengan diagram batang di bawah garis nol karena nilai perubahannya negatif (-1,52). Pada kelompok NONB tampak perubahan KA awal ke akhir yang ditunjukkan dengan diagram batang di atas garis nol sedikit karena nilai perubahannya positif (0,14). Sedangkan perubahan IA awal ke akhir digambarkan dengan diagram batang di atas garis nol yang lebih tinggi dari diagram batang perubahan KA awal ke akhir karena nilai perubahannya positif (0,89).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Variabel Moderator

Variabel moderator pada penelitian ini seperti terlihat pada Tabel 5.1. Dari uji korelasi antara variabel moderator yaitu Umur, Berat Badan, Tinggi Badan, GDP, GD 2 J PP, HbA1c terhadap hasil penelitian berupa parameter agregasi yaitu ML, KA, IA dan PA tidak menunjukkan hubungan yang bermakna ($p > 0,05$) seperti terlihat pada Tabel 5.4 dan 5.5. Hal ini berarti bahwa variabel moderator yaitu Umur, BB, TB, GDP, GD 2 J PP, HbA1c tidak mempengaruhi hasil penelitian yang berupa parameter agregasi yaitu ML, KA, IA dan PA baik sebelum maupun sesudah perlakuan.

6.2 Parameter Agregasi Trombosit (Masa Laten, Kecepatan Agregasi, Indeks Agregasi, Persen Agregasi) pada kelompok OHB

Nilai normal ML agregasi trombosit dengan agregator Kolagen adalah 35-50. Pada tabel 5.6 tampak penurunan ML agregasi trombosit pada kelompok OHB setelah keluar RUBT pada hari ke-5 dibandingkan ML agregasi trombosit sebelum masuk RUBT pada hari pertama yaitu dari $28,75 \pm 3,87$ menjadi $25,75 \pm 2,82$. Berdasarkan tabel 5.12 tampak bahwa ML ($p = 0,001$) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), hal ini berarti OHB 2,4 ATA 100%O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan ML agregasi trombosit pada penderita NIDDM.

Nilai normal KA trombosit dengan agregator Kolagen adalah 52-80. Pada tabel 5.6 tampak penurunan KA trombosit pada kelompok OHB setelah keluar RUBT pada hari ke-5 dibandingkan KA trombosit sebelum masuk RUBT pada hari pertama yaitu dari $66,25 \pm 3,17$ menjadi $62,50 \pm 3,44$. Berdasarkan tabel 5.12 tampak bahwa KA trombosit ($p = 0,022$) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), hal ini berarti OHB 2,4 ATA 100%O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan KA trombosit pada penderita NIDDM.

Nilai normal IA trombosit dengan agregator Kolagen adalah 0,3-0,7. Pada tabel 5.6 tampak penurunan IA trombosit pada kelompok OHB setelah keluar RUBT pada hari ke-5 dibandingkan IA trombosit sebelum masuk RUBT pada hari pertama yaitu dari $0,763 \pm 0,072$ menjadi $0,581 \pm 0,083$. Berdasarkan tabel 5.12 tampak bahwa IA trombosit ($p = 0,000$) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), hal ini berarti OHB 2,4 ATA 100%O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan IA trombosit pada penderita NIDDM.

Nilai normal PA trombosit dengan agregator Kolagen adalah 50-75. Pada tabel 5.6 tampak penurunan PA trombosit pada kelompok OHB setelah keluar RUBT pada hari ke-5 dibandingkan PA trombosit sebelum masuk RUBT pada hari pertama yaitu dari $76,56 \pm 8,06$ menjadi $69,13 \pm 6,03$. Berdasarkan tabel 5.12 tampak bahwa PA trombosit ($p = 0,013$) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), hal ini berarti OHB 2,4 ATA 100%O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan PA trombosit pada penderita NIDDM.

Menurut paired t-test (Tabel 5.13), penurunan ML, KA, IA dan PA trombosit yang terjadi setelah paparan 5 hari OHB 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut menunjukkan perbedaan bermakna pada ML (p= 0,001) dan IA trombosit (p=0,000). Sedangkan KA (p = 0,022) dan PA trombosit (p= 0,013) menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.

Dari hasil penelitian di atas tampak bahwa OHB 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut pada penderita NIDDM / DMTTI dapat menurunkan ML, KA, IA dan PA trombosit. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian **Ito dkk (1996)** yang menyatakan bahwa paparan OHB 100% O₂ 3 ATA 2 jam membantu regenerasi NO•. Selanjutnya menurut **Oury dkk (1992)** NO• dapat menstimulasi produksi *c-guanosine mono phosphate* (c-GMP). **Radomsky dkk (1993)** menyatakan bahwa produksi *c-guanosine monophosphate* dapat menghambat aktivasi trombosit. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh **Schmidt HH (1993)** bahwa NO• dapat mengaktivasi *guanylate cyclase* untuk mengatur *cyclic guanosine monophosphate* (c-GMP). NO• dapat menghambat adesi dan agregasi trombosit melalui mekanisme c-GMP (**Moncada S, 1993**).

La Croix (1990) menyatakan bahwa paparan OHB 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa sekali sehari selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan ADP dan kolagen yang merupakan agregator (pemicu agregasi trombosit). Menurut **Nadler JL dan Natarajan R, (2000)** Diabetes Mellitus dapat menurunkan produksi dan aksi NO• yaitu interaksi dengan *glycosylation end products*. DM dapat mempengaruhi produksi dan aksi NO•. Mekanisme DM mengubah aksi NO• dengan menurunkan produksi dan aksi NO• yaitu interaksi dengan *glycosylation end products*,

reaksi NO^\bullet dengan super anion untuk menghasilkan *peroxynitrite lipid*, meningkatkan produksi renal dan sensitifitas NO^\bullet pada nefropati DM dini. Aksi NO^\bullet yang menguntungkan yang terjadi pada pembuluh darah antara lain : sebagai vasodilator "*endothelium-dependent smooth muscle*", menghambat adesi dan agregasi trombosit, menghambat adesi leukosit terhadap "*activated endothelium*", menghambat migrasi dan proliferasi "*vascular smooth cell migration*", menurunkan oksidasi makrofag terhadap lipoprotein densitas rendah dan menghambat ekspresi *endothelin* dan *PDGF*. Sel endotel melepaskan NO^\bullet yang merupakan regulator penting untuk *tone* pembuluh darah dan homeostasis vascular melalui efeknya terhadap trombosit dan *smooth muscle cell*. NO^\bullet dapat menurunkan aktivasi trombosit tanpa efek sistemik (**Nong Z dkk, 1997**). Pada penelitiannya, **Nong Z dkk (1997)** mengevaluasi efek inhalasi NO^\bullet terhadap kolagen yang dapat memicu agregasi trombosit secara *in vivo* dan kadar c-GMP intratrombosit serta aktivitas antitrombotik pada trombosis pulmonari tikus.

6.3 Parameter Agregasi Trombosit (Masa Laten, Kecepatan Agregasi, Indeks

Agregasi, Persen Agregasi) pada kelompok NONB

Pada kelompok NONB seperti tampak pada Tabel 5.6 tampak peningkatan ML agregasi trombosit pada hari ke-5 dibandingkan ML agregasi trombosit pada hari pertama yaitu dari $30,00 \pm 5,16$ menjadi $31,25 \pm 6,19$. Tampak pula penurunan KA trombosit pada hari ke-5 dibandingkan KA trombosit pada hari pertama yaitu dari $68,19 \pm 3,37$ menjadi $62,81 \pm 6,52$. Sedangkan IA trombosit pada hari ke-5 memperlihatkan penurunan dibandingkan IA trombosit pada hari pertama yaitu dari $0,706 \pm 0,118$ menjadi $0,625 \pm 0,161$. Selain itu pada kelompok NONB tampak penurunan PA

trombosit pada hari ke-5 dibandingkan PA trombosit pada hari pertama yaitu dari $73,94 \pm 9,45$ menjadi $70,44 \pm 9,86$.

Pada kelompok NONB setelah 5 hari seperti tampak pada Tabel 5.14 (paired t-test) menunjukkan perbedaan yang bermakna pada KA ($p= 0,000$) dan IA trombosit ($p= 0,005$). Sedangkan ML ($p = 0,362$) dan PA trombosit ($p = 0,118$) menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Hal ini bisa disebabkan banyak faktor antara lain aktivitas fisik (olah raga), stress dan diet makanan. Untuk olah raga masih dipengaruhi faktor durasi, berat ringannya dan tingkat kebugaran. Pada penderita DM dipengaruhi pula oleh kadar insulin plasma, kadar glukosa darah, kadar benda keton danimbangan cairan tubuh (**Sherwood L, 1994**). Pada otot yang aktif , walaupun kebutuhan otot terhadap glukosa meningkat namun tidak disertai peningkatan kadar insulin. Hal ini disebabkan meningkatnya kepekaan reseptor insulin di otot dan bertambahnya jumlah reseptor insulin yang aktif saat berolahraga. Otot yang aktif disebut jaringan *non-insulin dependent* (**Stacy P, 1986; Storlien H, 1993**). Olah raga bagi penderita NIDDM bermanfaat sebagai glycemic control, menurunkan berat badan, mengatasi komplikasi aterogenik, gangguan lipid darah, peningkatan tekanan darah dan hiperkoagulasi darah (**Storlien H, 1993; Wolfe RR, 1998**).

Tujuan terapi gizi medis pada penderita NIDDM adalah pengendalian glukosa, lipid dan hipertensi. Penurunan berat badan dan diet hipokalori dapat memperbaiki kadar glikemik jangka pendek dan mempunyai potensi meningkatkan kontrol metabolik jangka panjang. Kebutuhan zat gizi pada penderita Diabetes meliputi protein, total lemak, lemak jenuh dan kolesterol, karbohidrat dan pemanis, serat, natrium, alkohol serta mikronutrien seperti vitamin dan mineral (**Soekardji K, 1999**).

Manifestasi stress emosional pada penderita DM biasanya berupa sikap menyangkal, obsesi, marah,frustasi, takut, depresi, kecemasan dan gangguan makan. Semua jenis gangguan kejiwaan dan gangguan makan tersebut berpengaruh buruk pada pengendalian gula darah yang berakibat timbulnya komplikasi akut maupun kronik termasuk dapat menyebabkan gangguan reologi (**Semiardji G, 1999**).

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Penggunaan OHB 2,4 ATA 100% O₂, 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa, sekali sehari, selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan Masa Laten Agregasi Trombosit pada penderita NIDDM.
2. Penggunaan OHB 2,4 ATA 100% O₂, 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa, sekali sehari, selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan Kecepatan Agregasi Trombosit pada penderita NIDDM.
3. Penggunaan OHB 2,4 ATA 100% O₂, 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa, sekali sehari, selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan Indeks Agregasi Trombosit pada penderita NIDDM.
4. Penggunaan OHB 2,4 ATA 100% O₂, 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa, sekali sehari, selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan Persen Agregasi Trombosit pada penderita NIDDM.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan kembali penelitian serupa 1 seri (10 kali) selama 10 hari berturut-turut dengan interval 3 bulan selama 1 tahun dengan jumlah sampel yang lebih besar, menggunakan agregator selain Kolagen seperti ADP dan epinefrin, memakai beberapa dosis tekanan yang berbeda sebagai pembanding untuk menentukan

efektivitas dan dosis yang tepat OHB bagi kasus kelainan reologi (hiperagregasi) NIDDM.

2. Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan *lipid profile* dan *uric acid* dengan agregasi trombosit pada penderita NIDDM.
3. Dilakukan pemeriksaan TAT secara berkala pada setiap penderita NIDDM/ DMTTI yang mempunyai kecenderungan tinggi hiperagregasi .
4. Perlu dipertimbangkan bahwa OHB sebagai alternatif terapi untuk memperbaiki status reologi penderita NIDDM terutama agregasi trombosit.

DAFTAR PUSTAKA

- Bidaya E, Tjokroprawiro A, 1989. Profil of Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus Type 2. Presented at : 5th Congress of The Asean Federation of Endocrine Societies (AFES), Singapore 30 Nov-3 Des 1989
- Boadi W Y, Thaire L , Kerem D, Yannai S , 1991. Effect of dietary factors on antioxidant enzymes in rats exposed to hyperbaric oxygen. **Vet Hum Toxicol** **33** : p 105-109
- Bridges JM, Dalby AM, Millar JHD and Weaver JA, 1965. An Effect of D-glucose on Platelet Stickness. **Lancet** **1**, p 75
- Calia P, Quarantiello A, 1996. DM : diagnosis, epidemiology, therapy and long term complications. In (Oriani G , Maroni TM , Wattel F , eds). **Hand-book of Hyperbaric Medicine**. Berlin : Springer, p 531-542
- Colwell JA, Halushka PV , Sagel J , 1979. Vascular Disease in Diabetes. **Arch. Intern. Med.** **139**, p 225
- Colwell JA, Halushka PV, Sagel J, 1980. Platelet and Endotel Function in Diabetes Mellitus. In :Editors: Stolz F, Dronin P, Doin. **Hemorheology and Disease**, Paris, p 501
- Cotran RS, Kumar V, Collins T, 1999. Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 75-76
- Darmawan I, 1987. Kapita Selekt Haematologi, terjemahan dari **Essential Haematology**, Hoffbrand AV, Pettit JE, 1984, Blackwell Scientific Publications Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal 201-246

- Del Principe D, Menichelli A, De Matteis W, et.al, 1985. Hydrogen peroxide has a role in the aggregation of human platelet. **FEBS Lett 185** : p 142-146
- De Martino G, De Rosa RC, Vaira ML, Basile G, Ventriglia G, 1996. The extend of the oxygen free radicals damage during hyperbaric therapy. In (Marroni A, eds.). **Proceeding of International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine**. Instituto Ortopedico Galeazzi Milano, Italy. Sept 4-8.
- Dintenfass L, 1965. Some Reological Factors in Pathogenesis of Thrombosis. *Lancet* 2, p 370
- Ditzel J, 1967. The in vivo Reactions of The Small Blood Vessels to Diabetes Mellitus. **Acta med. Scand. Suppl 476**, p 123
- Efuni S N , Ashurova L D , Kaplan Y Y , Gusakov E A , Demirov EA, Kolotkina AS, 1987. The use of kinetic indices of peroxidation in plasma to evaluate oxygen effects in humans. In (Kindwall EP eds). **Proceeding of the Eight International Congress on Hyperbaric Medicine**. Long Beach, California, August 20-22, pp 8-12.
- Epstein I, 1998. Diabetes Mellitus. **Text Book of Hyperbaric Medicine**, 2nd ed., Toronto, Hogrefe and Huber, p 368-369
- Ersoz G , Ocakcioglu B , Bastug M , Ficicilar H , Yavuzer S , 1998. Trombosit Agregation and Release Function in Hyperbaric Oxygenation , Ankara University Faculty of Medicine , Department of Physiology , Turkey , **Undersea Hyperb Med, Winter ; 25(4)** : p 229-32

- Ficilar H, Babtuo M, Altan P, Deger T, Yavuzer S, 1994. Erythrocyte antioxidant enzyme activities in hyperbaric oxygenation. In : Cimsit M, ed. **Proceedings of the XXth annual meeting of the European Undersea and Biomedical Society**. Istanbul, Turkey : Hyperbaric Medicine and Research Center , p 425-429
- Foster DW, 1998. Diabetes Mellitus. **Williams Text Book of Endocrinology**, 9th edition, USA : WB. Saunders Company, p 1014-1015
- Foster DW, 1998. Diabetes Mellitus. In : Harrison. **Harrison's Principle of Internal Medicine**, 14th ed, New York : McGraw- Hill, p 2060-2070
- Frank L, Massaro D, 1980. Oxygen Toxicity. **Am J Med** 69 : p 117
- Guyton AJ , 1992. **Text Book of Medical Physiology**, 5th ed, WB Saunders Co., USA, p 45
- Halliwell B, Gutteridge JMC, 1999. Free Radicals in Biology and Medicine ,3rd edition, Oxford University Press Inc, New York, 73 - 82
- Harabin AL , Braisted JC , Flynn ET , 1990. Response of Antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. **J.Appl.Physiol.**69 : p 328-335
- Hendromartono, 1997. Status Hemoreologi pada Kualitas Hidup Penderita Diabetes Mellitus. Dalam : Editor : Tjokropawiro A, Hendromartono, Sutjahjo A, Tandra H, Pranoto A, Murtiwi S, dkk. **Naskah Lengkap Surabaya Diabetes Update III November 1997** .Surabaya, hal 14-15
- Hendromartono , 1999. Consensus on the management of DM (Perkeni, 1998). **Naskah Lengkap Surabaya Diabetes UPDATE-VI 1999**, Surabaya : Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD dr. Soetomo- FK Unair, hal 1-14

- Hulley SB , Cumming SR, 1988. **Designing Clinical Research, An Epidemiologic Approach**, Williams and Wilkins, Baltimore, USA, p 215
- Ito T, Yufu K , Mori A, Packer L, 1996. Oxidative Stress alters arginine metabolism in rat brain : effect of sub-convulsive hyperbaric oxygen exposure. **Neurochem Int 29** : p 187-195
- Jain KK, 1996. **Text Book of Hyperbaric Medicine**. Toronto : Hogrefe and Huber, p 12-23, p 61-64, p 331-334
- Jennings PE , Mc Laren M , Scott NA , Saniabadi AR , Belch JI, 1991. The Relationship of Oxidative Stress to Thrombotic Tendency in Type 1 Diabetic Patients with Retinopathy. **Diabetic Med; 8**: p 860-865
- Knowles R, Moncada S, 1994. Nitric Oxide synthases in mammals. **Biochem J 298** : p 249
- LaCroix KA, Davis GL, Schneider DA, Lavoie P, Kintzing E, Waterfield DA, 1990. The effects of acute exercise and increased atmospheric pressure on the hemostatic mechanism and plasma catechol amine levels. **Thromb Res 57**: p 717-728
- Lebovitz, 1999. Type 2 Diabetes : An Overview. **Clin Chem 45 (APt 2)** : p 1339-45
- Loaksonen DE, Atalay M , Niskanen L , Uusitupa M, Hanninen O, Sen CK, 1996. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men. **Diabetes Care, 19**: p 569-574
- Ma TT , Isciropoulos H , Brass CA , 1995. Endotoxin stimulated nitric oxide production increases injury and reduces rat liver chemiluminescence during reperfusion. **Gastroenterology 108** : p 463-469

- McMillan DE, 1987. Hematologic Changes in Diabetes. In : Editors : Andreani D, Crepaldi G, **Diabetic Complication Early Diagnosis and Treatment.**, A Wiley medical Publication, New York, p 349
- Moncada S, Higgs A, 1993. The L - arginine - nitric oxide pathway. **N Engl J Med** **329** : p 2002
- Muller R, Lebrach F, 1986. Hemorheology and Diabetes Mellitus. **Naskah Lengkap Konas I Perkeni**, Jakarta, 22-25 November, hal 1
- Nadler J L , Natarajan R, 2000. Oxidative Stress , Inflammation and Diabetic Complications. In (LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds.) **Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical Text**, 2nd edition, Lippincott Williams and Wilkins, A wolters Kluwer Company, Philadelphia, p 1008-1016
- Nijkamp FP , Parnham MJ , 1999. Principles of Immunopharmacology, Birkhauser Verlag, Basel, 115 -118
- Nong Z , Hoylaerts M , Van Pelt N , Collen D , Janssens S, 1997. Nitric Oxide Inhalation Inhibits Platelet Aggregation and Platelet- Mediated Pulmonary Thrombosis in Rats. **Circulation Research Vol.81**, No.5 November, p 865-869
- Notopuro H , 1993. **Pengaruh Obat Antiplatelet Pada Manfaat Kerja Sitostatika Untuk Pengobatan Keganasan Paru Primer Stadium Lanjut (Disertasi)** , Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Surabaya, hal 337- 339

- Ohyashiki T, Kobayask M, Matsui K, 1991. Oxygen radical mediated lipid peroxidation and inhibition of ADP- induced platelet aggregation. **Arch Biochem Biophys** **288**: p 282-286
- Oriani G, Maroni A, Wattel F, 1995. **Handbook on Hyperbaric Medicine**. Berlin : Springer, p 531-534
- Oriani G, Marroni A, Wattel F, 1996. **Handbook on Hyperbaric Medicine**. Berlin: Springer.p 1-25
- Oury TD, Ho Y, Piantadosi CA, 1992. Extracellular superoxide dismutase, nitric oxide and central nervous system O₂ toxicity. **Proc Natl Acad Sci** **89** : p 9715-9719
- Prager R, 1988. Pathogenesis and Therapy of Type 1 and Type 2 DM. **Wien Med Wochenschr** **138 (14)** : p 337-40
- Radomsky MW, Moncada S, 1993. The biological and pharmacological role of nitric oxide in platelet function. In : Authi KS, et.al.eds. **Mechanism of platelet activation and control**. New York : Plenum Press, p 251-261
- Sagel J, Colwell J, 1975. Increase Platelet Aggregation in Early DM. **Ann.of Int.Med.****82**, p 733
- Salonen JT, 1989. Antioxidants and platelet. **Ann Med** **21** : p 59-62
- Schimdt H H, Lohmann S, Walter U, 1993. The Nitric Oxide and c-GMP signal transduction system. **Biochim Biophys Acta** **1178** : p 153
- Semiardji G, 1999. Stress Emosional Pada Pasien Diabetes. Dalam : **Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu**, Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Fakultas Kedokteran Universitas

- Indonesia - Departemen Kesehatan Republik Indonesia- World Health Organization, CV Aksara Buana, Jakarta, hal 253-260
- Sherwood L, 1994. **Human Physiology**. West Publishing Company, p 22-28
- Sjodin B, Westing YH, Apple FS, 1990. Biochemical mechanism for oxygen free radical formation during exercises. **Sport Medicine 10(4)**, p 236-254
- Soeharjono S , 1985 . Hemoreologi pada Penderita Diabetes Mellitus. **Naskah Lengkap Simposium Konsep Baru Penanganan Gangguan Pembuluh Darah**, Surabaya, 14 Desember 1985
- Stacy P , Borushek A, 1986. **Cookbook for Diabetics Plus Diet Guide**. Western Australia : West Perth, p 60
- Standle, 1983. The Nonenzymatic Glycosilation Process and its Relevans to the Complication of Diabetes. **Symposium The Management of Type II DM : An Update**, Hong Kong October 17-22, p 2
- Storlien H, 1993. **Obesity weight control and muscle metabolism**. In : Proceeding of 9th Biennial Conference : Exercise, Metabolism and Nutrition, p 6-12
- Soekardji K , 1999. Penatalaksanaan Gizi Pada Diabetes Mellitus. Dalam : **Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu**, Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - Departemen Kesehatan Republik Indonesia- World Health Organization, CV Aksara Buana, Jakarta, hal 33 - 41
- Suryohudoyo, 1997. Oksidan dan Anti oksidan pada Diabetes Mellitus. **Naskah Lengkap Surabaya Diabetes UPDATE - III 1997**, Surabaya : Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD dr. Sutomo-FK Unair, hal 27 -39

- Suyono S, 1996. Masalah DM di Indonesia., **Buku ajar Ilmu Penyakit dalam**. Edisi 3, Jakarta : Balai Penerbit FKUI, hal 597-600
- Tandra H, Tjokroprawiro A, 1986. Faal Trombosit pada Diabetes Mellitus. **Acta Medika Indonesia XVIII**, hal 191
- Thibaut G, Chemla JM, Franck P, Durand A, Dubois F, Nicolas B, Belleville F, 1996. Hyperbaric Oxygen Therapy : Free Radical and status of antioxidant defences. In (Marroni A, eds.). **Proceeding of International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine**. Instituto Ortopedico Galeazzi Milano, Italy. Sept 4-8.
- Thom SR, 1994. Beneficial and toxic of oxidative stress. In (Wattel F, Mathieu D, eds.). **Proceeding of the 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine**. Lille (France), Sept.19-21, pp 453-458.
- Tjokroprawiro A, 1993. Gangguan Rheology pada DM (Aspek Klinis Trombosit). **KOPAPDI-IX**. Denpasar 27 Juni - 1 Juli 1993
- Tjokroprawiro A, 1994. **Beberapa Segi Praktis Tentang DM**. Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya
- Tjokroprawiro A, 1997. **Diabetes Update - 1997 A. Naskah Lengkap Surabaya Diabetes Update-II 1997**, Surabaya ; Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Dr Sutomo-FK Unair, hal 1 - 21
- Tjokroprawiro A, 1998. DM : Perkembangan mutakhir (DM - Type X-LADA -DM tipe I- regulasi cepat- TkoI-Gigulochips ,dll). Pada **simposium recent advances in the management of NIDDM/DMTTI**, hal 8, 12-13

- Waspadji S, 1996. Gambaran klinik Diabetes Mellitus. **Buku ajar ilmu penyakit dalam**, 3rd ed, Jakarta : Balai Penerbit FKUI, hal 597-600
- Widjaja, 1998. Oksigen Hiperbarik. **Aksona, majalah Neurologi Surabaya** 14 (2) : hal 22-35
- Weiss HJ, 1982. Platelet Mechanism. In : Alan R. **Platelet Patophysiology and Antiplatelet Drug Therapy**. Liss Inc, New York, p 1
- Wintrobe MM , 1981. The Physiology of Primary Hemostasis. In : **Clinical Hematology**. 8th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, p 380
- Wolfe RR, 1998. Metabolic interactions between glucose and fatty acids in humans. **Am J Clin Nutr Vol 67(3) Suppl 5**, p 12-18
- Yardumian DA, Mackie TJ, 1986. Laboratory Investigation of Platelet Function : A Review of Methodology. **Lab.Clin.Invest 48**, p 701
- Zainuddin M,1995. Metode Sampling dan Ukuran Sampel , Rancangan Penelitian. **Metodologi Penelitian**. Airlangga University Press, Surabaya, hal 50-53.

Lampiran 1

DATA ANALISIS HASIL PENELITIAN PENDAHULUAN

Dari data penelitian pendahuluan diperoleh hasil sebagai berikut :

$$Z = 1,96 \qquad Z = 0,82 \qquad S/E = 1$$

$$\begin{aligned} n &= 2 (Z + Z)^2 (S/E)^2 \\ &= 2 (1,96 + 0,82)^2 (1)^2 \\ &= 2 (2,78)^2 (1)^2 \\ &= 2 (7,73) \\ &= 15,46 \end{aligned}$$

n = 15,46 dibulatkan menjadi 16

Dalam pelaksanaan penelitian ini jumlah sampel pada masing - masing kelompok baik kelompok OHB (perlakuan) dan kelompok NONB (kontrol) sebanyak 16 orang

**DATA HASIL PENELITIAN PARAMETER AGREGASI DENGAN
AGREGATOR KOLAGEN PADA KELOMPOK OHB (PRE-POST)**

No	Nama	U	BB	TB	GDP	2JPP	Hb	Tensi	Br	BMI	ML1	K1	I1	P1	ML2	K2	I2	P2
1	SRN	53	50	150	140	90	5,9	110/90	100	22,22	25	63	0,8	79	25	63	0,7	74
2	SKR	75	52	150	153	211	4,5	150/70	104	23,11	30	63	0,8	79	25	65	0,6	74
3	SWJ	57	53	153	107	142	4,6	170/90	100	22,64	30	65	0,6	59	25	65	0,5	63
4	AMT	57	51	154	118	137	4,9	120/70	94	21,78	35	65	0,7	74	30	68	0,7	75
5	CTM	53	55	155	150	211	5,9	150/100	100	22,89	30	67	0,8	80	25	65	0,6	74
6	RTN	57	50	149	120	106	5,3	150/90	102	22,52	25	71	0,8	83	24	59	0,5	63
7	MAT	42	61	158	132	119	5,8	150/80	105	24,40	25	71	0,8	87	25	56	0,5	63
8	SLY	53	59	158	108	150	5,0	150/90	102	23,60	35	65	0,7	74	25	65	0,5	63
9	MWY	65	65	159	152	206	5,0	180/100	110	24,90	30	63	0,8	79	25	63	0,6	74
10	YSR	47	56	155	164	235	5,3	120/80	102	23,33	25	63	0,8	79	25	63	0,7	74
11	PNY	47	60	159	196	260	5,0	120/70	102	23,71	30	67	0,8	80	25	65	0,6	74
12	KST	55	63	169	248	164	5,4	110/90	91	22,02	25	71	0,8	83	24	59	0,5	63
13	STT	47	60	156	216	170	5,6	160/80	107	24,69	35	65	0,6	67	35	57	0,5	66
14	SHT	45	62	160	184	216	4,9	170/90	103	24,21	25	63	0,8	79	25	63	0,7	74
15	MLN	43	54	160	164	235	4,7	120/80	90	21,09	30	67	0,8	80	25	65	0,6	74
16	DHS	42	59	165	176	232	5,7	150/70	91	21,69	25	71	0,8	83	24	59	0,5	63

**DATA HASIL PENELITIAN PARAMETER AGREGASI TROMBOSIT DENGAN
AGREGATOR KOLAGEN PADA KELOMPOK NONB (PRE-POST)**

Nama	U	BB	TB	GDP	2JPP	H	Tensi	Br	BMI	ML1	K1	I1	P1	ML2	K2	I2	P2
SNH	52	65	155	174	200	4,6	170/90	100	22,06	25	71	0,8	83	30	59	0,5	63
SMT	42	61	146	176	232	5,2	140/70	110	23,62	25	72	0,8	81	25	70	0,8	85
SYT	50	65	155	117	200	4,2	170/90	108	24,06	25	71	0,8	87	45	56	0,5	58
SMD	43	68	155	119	165	5,4	120/70	105	23,30	35	65	0,6	67	35	57	0,5	66
GHT	58	60	155	186	247	5,6	140/80	109	24,61	30	70	0,9	87	30	70	0,9	87
SIY	52	58	162	122	220	5,9	140/90	94	22,14	30	65	0,6	59	25	65	0,5	58
NTM	52	58	163	123	146	4,2	160/90	92	21,80	35	65	0,6	67	35	57	0,5	66
KMT	44	52	158	195	235	5,8	140/90	90	20,88	25	72	0,8	81	25	70	0,8	80
DSM	50	58	157	126	107	5,8	120/80	102	23,58	35	65	0,6	67	35	57	0,5	66
KMR	53	60	165	161	208	4,2	160/90	92	22,06	30	70	0,9	87	30	70	0,9	87
PNR	70	55	160	132	147	5,9	140/80	92	21,48	35	65	0,6	67	35	57	0,5	66
TKY	69	59	163	127	151	5,2	130/70	94	22,18	25	72	0,8	81	25	70	0,8	80
SMR	53	58	159	135	166	5,1	110/90	98	22,92	35	65	0,6	68	35	60	0,6	67
AST	54	49	152	153	180	5,3	130/70	94	21,21	35	65	0,6	68	35	60	0,6	67
RTN	63	56	158	158	195	5,8	140/80	97	22,48	20	73	0,7	67	20	73	0,7	66
SNR	51	60	165	146	150	5,9	140/90	109	22,06	35	65	0,6	67	35	57	0,5	66

**DATA PENELITIAN PENDAHULUAN PARAMETER AGREGASI DENGAN
AGREGATOR KOLAGEN PADA KELOMPOK OHB (PRE-POST)**

No	Nama	U	BB	TB	GDP	2JPP	Hb	Tensi	Br	BMI	ML1	K1	I1	P1	ML2	K2	I2	P2
1	SRN	53	50	150	140	90	5,9	110/90	100	22,22	25	63	0,8	79	25	63	0,7	74
2	SKR	75	52	150	153	211	4,5	150/70	104	23,11	30	63	0,8	79	25	65	0,6	74
3	SWJ	57	53	153	107	142	4,6	170/90	100	22,64	30	65	0,6	59	25	65	0,5	63
4	AMT	57	51	154	118	137	4,9	120/70	94	21,78	35	65	0,7	74	30	68	0,7	75
5	OTM	53	55	155	150	211	5,9	150/100	100	22,89	30	67	0,8	80	25	65	0,6	74

**DATA PENELITIAN PENDAHULUAN PARAMETER AGREGASI DENGAN
AGREGATOR KOLAGEN PADA KELOMPOK NONB (PRE-POST)**

No	Nama	U	BB	TB	GDP	2JPP	H	Tensi	Br	BMI	ML1	K1	I1	P1	ML2	K2	I2	P2
1	SNH	52	65	155	174	200	4,6	170/90	100	22,06	25	71	0,8	83	30	59	0,5	63
2	SMT	42	61	146	176	232	5,2	140/70	110	23,62	25	72	0,8	81	25	70	0,8	85
3	SYT	50	65	155	117	200	4,2	170/90	108	24,06	25	71	0,8	87	45	56	0,5	58
4	SMD	43	68	155	119	165	5,4	120/70	105	23,30	35	65	0,6	67	35	57	0,5	66
5	GHT	58	60	155	186	247	5,6	140/80	109	24,61	30	70	0,9	87	30	70	0,9	87

DATA STATISTIK DESKRIPTIF VARIABEL MODERATOR KEL.OHB DAN NONB

RERATA DAN SIMPANG BAKU UMUR, BERAT BADAN, TINGGI BADAN
BROCA DAN BMI KEDUA KELOMPOK

	KELOMPOK			
	OHb		NONb	
	RERATA	SIM. BAKU	RERATA	SIM. BAKU
UMUR	53	9	54	8
BERAT BADAN	57	5	59	5
TINGGI BADAN	157	5	158	5
BROCA	100	8	99	7
BMI	23,05	1,14	22,53	1,06

RERATA DAN SIMPANG BAKU GULA DARAH PUASA , 2 JAM POST
PANDREAL
DAN HBA 1 C KEDUA KELOMPOK

	KELOMPOK			
	OHb		NONb	
	RERATA	SIM. BAKU	RERATA	SIM. BAKU
GULA DARAH PUASA	158	39	147	26
GULA 2 J PP	180	52	184	39
HBA1C	5,2	,5	5,3	,6

DATA STATISTIK DESKRIPTIF VARIABEL TERGANTUNG KEL.OHB DAN NONB

RERATA DAN SIMPANG BAKU MASA LATEN AWAL, KECEPATAN
AWAL INDEK AWAL DAN PERSEN AGREGASI AWAL
KEDUA KELOMPOK

	KELOMPOK			
	OHb		NONb	
	RERATA	SIM. BAKU	RERATA	SIM. BAKU
MASA LATEN 1	29	4	30	5
KECEPATAN 1	66	3	68	3
INDEK 1	,8	,1	,7	,1
AGREGASI % 1	77	8	74	9

RERATA DAN SIMPANG BAKU MASA LATEN AKHIR, KECEPATAN
AKHIR, INDEK AKHIR DAN PERSEN AGREGASI AKHIR
KEDUA KELOMPOK

	KELOMPOK			
	OHb		NONb	
	RERATA	SIM. BAKU	RERATA	SIM. BAKU
MASA LATEN 2	26	3	31	6
KECEPATAN 2	63	3	63	7
INDEK 2	,6	,1	,6	,2
AGREGASI % 2	69	6	70	10

DATA UJI NORMALITAS VARIABEL MODERATOR KELOMPOK OHB

NPar Tests
KELOMPOK = OHB

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		UMUR	BERAT BADAN	TINGGI BADAN	BROCA	BMI
N		16	16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	52,75	56,88	156,88	100,19	23,0500
	Std. Deviation	8,60	4,87	5,37	5,84	1,1439
Most Extreme Differences	Absolute	,186	,169	,155	,237	,095
	Positive	186	099	155	130	,078
	Negative	-,106	-,169	-,083	-,237	-,095
Kolmogorov-Smirnov Z		,742	,675	,620	,949	,379
Asymp. Sig. (2-tailed)		,640	,753	,836	,329	,999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = OHB

NPar Tests
KELOMPOK = OHB

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GULA DARAH PUASA	GULA 2 J PP	HBA1C	SISTOL	DIASTOL
N		16	16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	158,00	180,25	5,219	142,50	83,75
	Std. Deviation	39,37	52,21	,462	22,66	10,25
Most Extreme Differences	Absolute	,127	,189	,182	,255	,229
	Positive	,127	,094	,182	,215	,160
	Negative	-,098	-,189	-,108	-,255	-,229
Kolmogorov-Smirnov Z		,508	,756	,728	1,019	,916
Asymp. Sig. (2-tailed)		,959	,617	,664	,250	,371

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = OHB

DATA UJI NORMALITAS VARIABEL MODERATOR KELOMPOK NONB

88

KELOMPOK = NONB

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		UMUR	BERAT BADAN	TINGGI BADAN	BROCA	BMI
N		16	16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	53,50	58,88	158,00	99,13	22,5275
	Std. Deviation	8,14	4,75	5,07	7,10	1,0565
Most Extreme Differences	Absolute	,228	,177	,182	,202	,181
	Positive	,228	,156	,098	,202	,191
	Negative	-,146	-,177	-,152	-,144	-,090
Kolmogorov-Smirnov Z		,902	,707	,609	,809	,766
Asymp. Sig. (2-tailed)		,390	,699	,853	,529	,601

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = NONB

KELOMPOK = NONB

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GULA DARAH PUASA	GULA 2 J PP	HBA1C	SISTOL	DIASTOL
N		16	16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	146,88	184,31	5,256	140,63	82,50
	Std. Deviation	25,62	39,21	,637	17,31	8,56
Most Extreme Differences	Absolute	,179	,117	,178	,264	,309
	Positive	,179	,117	,156	,264	,191
	Negative	-,122	-,107	-,178	-,173	-,309
Kolmogorov-Smirnov Z		,714	,469	,714	1,058	1,238
Asymp. Sig. (2-tailed)		,688	,980	,688	,213	,093

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = NONB

DATA UJI HOMOGENITAS VARIABEL MODERATOR

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	UMUR	4,500 ^a	1	4,500	,064	,502
	BERAT BADAN	32,000 ^b	1	32,000	1,384	,249
	TINGGI BADAN	10,125 ^c	1	10,125	,371	,547
	BROCA	9,031 ^d	1	9,031	,214	,647
	BMI	2,184 ^e	1	2,184	1,801	,190
Intercept	UMUR	90312,500	1	90312,500	1288,338	,000
	BERAT BADAN	107184,5	1	107184,5	4636,678	,000
	TINGGI BADAN	793170,1	1	793170,1	29098,262	,000
	BROCA	317803,8	1	317803,8	7517,905	,000
	BMI	16618,468	1	16618,468	13707,197	,000
KEL	UMUR	4,500	1	4,500	,064	,802
	BERAT BADAN	32,000	1	32,000	1,384	,249
	TINGGI BADAN	10,125	1	10,125	,371	,547
	BROCA	9,031	1	9,031	,214	,647
	BMI	2,184	1	2,184	1,801	,190
Error	UMUR	2103,000	30	70,100		
	BERAT BADAN	693,500	30	23,117		
	TINGGI BADAN	817,750	30	27,258		
	BROCA	1268,188	30	42,273		
	BMI	36,372	30	1,212		
Total	UMUR	92420,000	32			
	BERAT BADAN	107910,0	32			
	TINGGI BADAN	793998,0	32			
	BROCA	319081,0	32			
	BMI	16657,024	32			
Corrected Total	UMUR	2107,500	31			
	BERAT BADAN	725,500	31			
	TINGGI BADAN	827,875	31			
	BROCA	1277,219	31			
	BMI	38,556	31			

a. R Squared = ,002 (Adjusted R Squared = -,031)

b. R Squared = ,044 (Adjusted R Squared = ,012)

c. R Squared = ,012 (Adjusted R Squared = -,021)

d. R Squared = ,007 (Adjusted R Squared = -,026)

e. R Squared = ,057 (Adjusted R Squared = ,025)

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	GULA DARAH PUASA	990,125 ^a	1	990,125	,898	,351
	GULA 2 J PP	132,031 ^b	1	132,031	,062	,805
	HBA1C	1,125E-02 ^c	1	1,125E-02	,036	,850
Intercept	GULA DARAH PUASA	743590,1	1	743590,1	874,076	,000
	GULA 2 J PP	1063247	1	1063247	498,721	,000
	HBA1C	877,805	1	877,805	2836,585	,000
KEL	GULA DARAH PUASA	990,125	1	990,125	,898	,351
	GULA 2 J PP	132,031	1	132,031	,062	,805
	HBA1C	1,125E-02	1	1,125E-02	,036	,850
Error	GULA DARAH PUASA	33093,750	30	1103,125		
	GULA 2 J PP	63958,438	30	2131,948		
	HBA1C	9,284	30	,309		
Total	GULA DARAH PUASA	777674,0	32			
	GULA 2 J PP	1127337	32			
	HBA1C	887,100	32			
Corrected Total	GULA DARAH PUASA	34083,875	31			
	GULA 2 J PP	64090,469	31			
	HBA1C	9,295	31			

a. R Squared = ,029 (Adjusted R Squared = -,003)

b. R Squared = ,002 (Adjusted R Squared = -,031)

c. R Squared = ,001 (Adjusted R Squared = -,032)

DATA UJI KORELASI VARIABEL MODERATOR DENGAN
VARIABEL TERGANTUNG AWAL KELOMPOK OHB

KELOMPOK = OHB

Correlations^a

		MASA LATEN 1	KECEPATAN AN 1	INDEK 1	AGREGASI % 1
MASA LATEN 1	Pearson Correlation	1,000	-,353	-,659	-,553
	Sig. (2-tailed)		,180	,006	,026
	N	16	16	16	16
KECEPATAN 1	Pearson Correlation	-,353	1,000	,219	,351
	Sig. (2-tailed)	,180		,415	,182
	N	16	16	16	16
INDEK 1	Pearson Correlation	-,659	,219	1,000	,683
	Sig. (2-tailed)	,006	,415		,004
	N	16	16	16	16
AGREGASI % 1	Pearson Correlation	-,553	,351	,683	1,000
	Sig. (2-tailed)	,026	,182	,004	
	N	16	16	16	16
UMUR	Pearson Correlation	,270	-,369	-,016	-,034
	Sig. (2-tailed)	,311	,160	,953	,899
	N	16	16	16	16
BERAT BADAN	Pearson Correlation	-,062	,123	,100	,056
	Sig. (2-tailed)	,820	,650	,713	,836
	N	16	16	16	16
TINGGI BADAN	Pearson Correlation	-,168	,425	,194	,179
	Sig. (2-tailed)	,533	,101	,470	,507
	N	16	16	16	16
GULA DARAH PUASA	Pearson Correlation	-,197	,176	,179	,026
	Sig. (2-tailed)	,465	,514	,507	,925
	N	16	16	16	16
GULA 2 J PP	Pearson Correlation	,026	-,154	,303	-,130
	Sig. (2-tailed)	,923	,569	,254	,632
	N	16	16	16	16
HBA1C	Pearson Correlation	-,358	,401	,203	,402
	Sig. (2-tailed)	,173	,124	,450	,123
	N	16	16	16	16

a. KELOMPOK = OHB

DATA UJI KORELASI VARIABEL MODERATOR DENGAN
VARIABEL TERGANTUNG AKHIR KELOMPOK OHB

KELOMPOK = OHB

Correlations^a

		HBA1C	MASA LATEN 2	KECEPAT AN 2	INDEK 2	AGREGASI % 2
HBA1C	Pearson Correlation	1,000	,076	-,592	-,129	-,273
	Sig. (2-tailed)	.	,781	,016	,635	,297
	N	16	16	16	16	16
MASA LATEN 2	Pearson Correlation	,076	1,000	-,117	,007	,065
	Sig. (2-tailed)	,781	.	,667	,979	,812
	N	16	16	16	16	16
KECEPATAN 2	Pearson Correlation	-,592	-,117	1,000	,568	,687
	Sig. (2-tailed)	,016	,667	.	,022	,003
	N	16	16	16	16	16
INDEK 2	Pearson Correlation	-,129	,007	,568	1,000	,865
	Sig. (2-tailed)	,635	,979	,022	.	,000
	N	16	16	16	16	16
AGREGASI % 2	Pearson Correlation	-,278	,065	,687	,866	1,000
	Sig. (2-tailed)	,297	,812	,003	,000	.
	N	16	16	16	16	16
UMUR	Pearson Correlation	-,504	-,088	,412	,067	,282
	Sig. (2-tailed)	,047	,746	,113	,804	,290
	N	16	16	16	16	16
BERAT BADAN	Pearson Correlation	,114	,002	-,393	-,252	-,210
	Sig. (2-tailed)	,675	,993	,132	,346	,434
	N	16	16	16	16	16
TINGGI BADAN	Pearson Correlation	,111	-,157	-,285	-,274	-,247
	Sig. (2-tailed)	,682	,562	,285	,305	,357
	N	16	16	16	16	16
GULA DARAH PUASA	Pearson Correlation	,191	,186	-,386	-,055	,071
	Sig. (2-tailed)	,479	,490	,139	,840	,794
	N	16	16	16	16	16
GULA 2 J PP	Pearson Correlation	-,278	-,127	,254	,208	,465
	Sig. (2-tailed)	,297	,639	,343	,440	,069
	N	16	16	16	16	16

a. KELOMPOK = OHB

DATA UJI KORELASI VARIABEL MODERATOR DENGAN
VARIABEL TERGANTUNG AWAL KELOMPOK NONB

KELOMPOK = NONB

Correlations^a

		MASA LATEN 1	KECEPAT AN 1	INDEK 1	AGREGASI % 1
MASA LATEN 1	Pearson Correlation	1,000	-,938	-,656	-,526
	Sig. (2-tailed)	,	,000	,008	,036
	N	16	16	16	16
KECEPATAN 1	Pearson Correlation	-,938	1,000	,834	,748
	Sig. (2-tailed)	,000	,	,000	,00*
	N	16	16	16	16
INDEK 1	Pearson Correlation	-,656	,834	1,000	,944
	Sig. (2-tailed)	,006	,000	,	,000
	N	16	16	16	16
AGREGASI % 1	Pearson Correlation	-,526	,748	,944	1,000
	Sig. (2-tailed)	,036	,001	,000	,
	N	16	16	16	16
UMUR	Pearson Correlation	-,079	,067	,003	-,068
	Sig. (2-tailed)	,770	,806	,990	,802
	N	16	16	16	16
BERAT BADAN	Pearson Correlation	-,109	,122	,227	,294
	Sig. (2-tailed)	,688	,651	,397	,269
	N	16	16	16	16
TINGGI BADAN	Pearson Correlation	,229	-,253	-,156	-,228
	Sig. (2-tailed)	,394	,344	,565	,395
	N	16	16	16	16
GULA DARAH PUASA	Pearson Correlation	-,431	,572	,617	,526
	Sig. (2-tailed)	,096	,021	,011	,036
	N	16	16	16	16
GULA 2 J PP	Pearson Correlation	-,571	,586	,666	,524
	Sig. (2-tailed)	,021	,017	,005	,037
	N	16	16	16	16
HBA1C	Pearson Correlation	,101	-,201	-,368	-,498
	Sig. (2-tailed)	,709	,455	,160	,050
	N	16	16	16	16

a. KELOMPOK = NONB

DATA UJI KORELASI VARIABEL MODERATOR DENGAN
VARIABEL TERGANTUNG AKHIR KELOMPOK NONB

KELOMPOK = NONB

Correlations

		HBA1C	MASA LATEN 2	KECEPATAN AN 2	INDEK 2	AGREGASI % 2
HBA1C	Pearson Correlation	1,000	-,383	,162	-,028	-,041
	Sig. (2-tailed)		,143	,550	,919	,879
	N	16	16	16	16	16
MASA LATEN 2	Pearson Correlation	-,383	1,000	-,844	-,568	-,438
	Sig. (2-tailed)	,143		,000	,022	,092
	N	16	16	16	16	16
KECEPATAN 2	Pearson Correlation	,162	-,844	1,000	,886	,710
	Sig. (2-tailed)	,550	,000		,000	,002
	N	16	16	16	16	16
INDEK 2	Pearson Correlation	-,028	-,568	,886	1,000	,928
	Sig. (2-tailed)	,919	,022	,000		,000
	N	16	16	16	16	16
AGREGASI % 2	Pearson Correlation	-,041	-,438	,710	,928	1,000
	Sig. (2-tailed)	,879	,092	,002	,000	
	N	16	16	16	16	16
UMUR	Pearson Correlation	,165	-,159	,154	,097	-,005
	Sig. (2-tailed)	,541	,557	,570	,722	,987
	N	16	16	16	16	16
BERAT BADAN	Pearson Correlation	-,388	,267	-,231	-,179	-,110
	Sig. (2-tailed)	,137	,318	,389	,508	,685
	N	16	16	16	16	16
TINGGI BADAN	Pearson Correlation	-,025	-,011	-,056	-,090	-,105
	Sig. (2-tailed)	,927	,969	,836	,741	,698
	N	16	16	16	16	16
GULA DARAH PUASA	Pearson Correlation	,122	-,501	,606	,667	,641
	Sig. (2-tailed)	,653	,048	,013	,005	,007
	N	16	16	16	16	16
GULA 2 J PP	Pearson Correlation	-,060	-,418	,633	,588	,431
	Sig. (2-tailed)	,824	,107	,009	,017	,095
	N	16	16	16	16	16

a. KELOMPOK = NONB

DATA STATISTIK DESKRIPTIF VARIABEL TERGANTUNG

Descriptive Statistics

KELOMPOK		Mean	Std. Deviation	N
MASA LATEN 1	OHB	28,75	3,87	16
	NONB	30,00	5,16	16
	Total	29,38	4,53	32
MASA LATEN 2	OHB	25,75	2,82	16
	NONB	31,25	6,19	16
	Total	28,50	5,49	32
KECEPATAN 1	OHB	66,25	3,17	16
	NONB	68,19	3,37	16
	Total	67,22	3,37	32
KECEPATAN 2	OHB	62,50	3,44	16
	NONB	62,81	6,52	16
	Total	62,66	5,13	32
INDEK 1	OHB	,763	7,188E-02	16
	NONB	,706	,118	16
	Total	,734	,100	32
INDEK 2	OHB	,581	8,342E-02	16
	NONB	,625	,161	16
	Total	,603	,128	32
AGREGASI % 1	OHB	76,56	8,06	16
	NONB	73,94	9,45	16
	Total	75,25	8,74	32
AGREGASI % 2	OHB	69,13	6,03	16
	NONB	70,44	9,86	16
	Total	69,78	8,07	32

DATA UJI NORMALITAS VARIABEL TERCANTUNG KELOMPOK OHB

NPar Tests

KELOMPOK = OHB

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		MASA LATEN 1	KECEPAT AN 1	INDEK 1	AGREGASI % 1
N		16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	28,75	68,25	,762	78,58
	Std. Deviation	3,87	3,17	7,188E-02	8,06
Most Extreme Differences	Absolute	,271	,216	,449	,306
	Positive	,271	,216	,301	,150
	Negative	-,189	-,183	-,449	-,306
Kolmogorov-Smirnov Z		1,084	,863	1,096	1,225
Asymp. Sig. (2-tailed)		,190	,446	,163	,099

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = OHB

NPar Tests

KELOMPOK = OHB

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		MASA LATEN 2	KECEPAT AN 2	INDEK 2	AGREGASI % 2
N		16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	25,75	62,50	,581	69,13
	Std. Deviation	2,82	3,44	8,342E-02	6,03
Most Extreme Differences	Absolute	,480	,245	,272	,353
	Positive	,480	,172	,272	,220
	Negative	-,267	-,245	-,173	-,353
Kolmogorov-Smirnov Z		1,020	,981	1,090	1,012
Asymp. Sig. (2-tailed)		,191	,291	,186	,137

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = OHB

DATA UJI NORMALITAS VARIABEL TERGANTUNG KELOMPOK NONB
KELOMPOK = NONB

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		MASA LATEN 1	KECEPAT AN 1	INDEK 1	AGREGASI % 1
N		16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	30,00	88,19	,706	73,94
	Std. Deviation	5,16	3,37	,118	9,45
Most Extreme Differences	Absolute	,271	,328	,316	,298
	Positive	,209	,328	,316	,298
	Negative	-,271	-,205	-,224	-,210
Kolmogorov-Smirnov Z		1,084	1,311	1,263	1,191
Asymp. Sig. (2-tailed)		,190	,064	,082	,117

- a. Test distribution is Normal.
 b. Calculated from data.
 c. KELOMPOK = NONB

KELOMPOK = NONB

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		MASA LATEN 2	KECEPAT AN 2	INDEK 2	AGREGASI % 2
N		16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	31,25	62,81	,625	70,44
	Std. Deviation	6,19	6,52	,161	9,86
Most Extreme Differences	Absolute	,228	,251	,343	,324
	Positive	,210	,251	,343	,324
	Negative	-,228	-,240	-,219	-,146
Kolmogorov-Smirnov Z		,911	1,004	1,274	1,295
Asymp. Sig. (2-tailed)		,378	,266	,076	,070

- a. Test distribution is Normal.
 b. Calculated from data.
 c. KELOMPOK = NONB

DATA UJI HOMOGENITAS VARIABEL TERGANTUNG AWAL

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	MASA LATEN 1	12,500 ^a	1	12,500	,600	,445
	KECEPATAN 1	30,031 ^b	1	30,031	2,803	,104
	INDEK 1	2,531E-02 ^c	1	2,531E-02	2,647	,114
	AGREGASI % 1	55,125 ^d	1	55,125	,715	,404
Intercept	MASA LATEN 1	27612,500	1	27612,500	1325,400	,000
	KECEPATAN 1	144587,5	1	144587,5	13494,481	,000
	INDEK 1	17,258	1	17,258	1804,739	,000
	AGREGASI % 1	181202,0	1	181202,0	2350,348	,000
KEL	MASA LATEN 1	12,500	1	12,500	,600	,445
	KECEPATAN 1	30,031	1	30,031	2,803	,104
	INDEK 1	2,531E-02	1	2,531E-02	2,647	,114
	AGREGASI % 1	55,125	1	55,125	,715	,404
Error	MASA LATEN 1	625,000	30	20,833		
	KECEPATAN 1	321,438	30	10,715		
	INDEK 1	,287	30	9,563E-03		
	AGREGASI % 1	2312,875	30	77,096		
Total	MASA LATEN 1	28250,000	32			
	KECEPATAN 1	144939,0	32			
	INDEK 1	17,570	32			
	AGREGASI % 1	183570,0	32			
Corrected Total	MASA LATEN 1	637,500	31			
	KECEPATAN 1	351,469	31			
	INDEK 1	,312	31			
	AGREGASI % 1	2368,000	31			

a. R Squared = ,020 (Adjusted R Squared = -,013)

b. R Squared = ,085 (Adjusted R Squared = ,055)

c. R Squared = ,081 (Adjusted R Squared = ,050)

d. R Squared = ,023 (Adjusted R Squared = -,009)

DATA ANALISIS VARIAN ANTARA VARIABEL MODERATOR DENGAN VARIABEL TERGANTUNG AKHIR DAN ANTAR VARIABEL TERGANTUNG AWAL - AKHIR

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: MASA LATEN 2

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	614,420 ^a	8	76,803	5,493	,001
Intercept	11,226	1	11,226	,803	,380
LAT1	172,557	1	172,557	12,342	,002
UMUR	27,059	1	27,059	1,935	,177
BRO	8,738	1	8,738	,625	,437
BMI	,272	1	,272	,019	,890
GP	9,690	1	9,690	,693	,414
PP	41,688	1	41,688	2,982	,098
HB	67,250	1	67,250	4,810	,039
KEL	211,581	1	211,581	15,133	,001
Error	321,580	23	13,982		
Total	26928,000	32			
Corrected Total	936,000	31			

a. R Squared = ,656 (Adjusted R Squared = ,537)

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: KECEPATAN 2

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	315,613 ^a	8	39,452	1,809	,127
Intercept	7,825	1	7,825	,359	,555
UMUR	85,413	1	85,413	3,916	,060
BRO	1,458	1	1,458	,067	,798
BMI	,116	1	,116	,005	,943
GP	20,037	1	20,037	,919	,348
PP	171,787	1	171,787	7,877	,010
HB	7,938	1	7,938	,364	,552
KEC1	56,880	1	56,880	2,608	,120
KEL	13,540	1	13,540	,621	,439
Error	501,606	23	21,809		
Total	126443,0	32			
Corrected Total	817,219	31			

a. R Squared = ,386 (Adjusted R Squared = ,173)

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: INDEK 2

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	,260 ^a	8	3,246E-02	2,987	,019
Intercept	2,726E-03	1	2,726E-03	,251	,621
UMUR	6,134E-03	1	6,134E-03	,564	,460
BRO	1,441E-03	1	1,441E-03	,133	,719
BMI	4,442E-04	1	4,442E-04	,041	,842
GP	6,493E-06	1	6,493E-06	,001	,981
PP	4,257E-03	1	4,257E-03	,392	,538
HB	4,765E-03	1	4,765E-03	,438	,514
IND1	,147	1	,147	13,561	,001
KEL	4,997E-02	1	4,997E-02	4,598	,043
Error	,250	23	1,087E-02		
Total	12,150	32			
Corrected Total	,510	31			

a. R Squared = ,510 (Adjusted R Squared = ,339)

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: AGREGASI % 2

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	636,062 ^a	8	79,508	1,324	,281
Intercept	24,291	1	24,291	,404	,531
UMUR	81,971	1	81,971	1,365	,255
BRO	7,373	1	7,373	,123	,729
BMI	4,049	1	4,049	,067	,797
GP	26,567	1	26,567	,442	,513
PP	141,794	1	141,794	2,361	,138
HB	,659	1	,659	,011	,918
AGR1	138,887	1	138,887	2,312	,142
KEL	22,674	1	22,674	,378	,545
Error	1381,406	23	60,061		
Total	157839,0	32			
Corrected Total	2017,469	31			

a. R Squared = ,315 (Adjusted R Squared = ,077)

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

DATA UJI T-TEST VARIABEL TERGANTUNG PADA KELOMPOK OHB

T-Test

Paired Samples Test^a

		Paired Differences			t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean			
Pair 1	MASA LATEN 1 - MASA LATEN 2	3,00	2,99	,75	4,015	15	,00*
Pair 2	KECEPATAN 1 - KECEPATAN 2	3,75	5,89	1,47	2,545	15	,022
Pair 3	INDEK 1 - INDEK 2	,181	9,106E-02	2,276E-02	7,962	15	,000
Pair 4	AGREGASI % 1 - AGREGASI % 2	7,44	10,61	2,65	2,804	15	,013

a. KELOMPOK = OHB

DATA UJI T - TEST VARIABEL TERGANTUNG PADA KELOMPOK NONB

Paired Samples Test^a

		Paired Differences			t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean			
Pair 1	MASA LATEN 1 - MASA LATEN 2	-1,25	5,32	1,33	-,939	15	,362
Pair 2	KECEPATAN 1 - KECEPATAN 2	5,38	4,67	1,17	4,600	15	,000
Pair 3	INDEK 1 - INDEK 2	8,125E-02	9,811E-02	2,453E-02	3,313	15	,005
Pair 4	AGREGASI % 1 - AGREGASI % 2	3,50	8,45	2,11	1,656	15	,118

a. KELOMPOK = NONB

DATA UJI TETAPAN PERUBAHAN VARIABEL TERGANTUNG

Discriminant

Group Statistics

KELOMPOK		Mean	Std. Deviation	Valid N (listwise)	
				Unweighted	Weighted
OHB	PERUBAHAN LATEN 1 KE 2	-3,0000	2,9889	16	16,000
	PERUBAHAN KECEPATAN 1 KE 2	-3,7500	5,8935	16	16,000
	PERUBAHAN INDEK 1 KE 2	-,1813	9,106E-02	16	16,000
	PERUBAHAN AGREGASI 1 KE 2	-7,4375	10,6080	16	16,000
NONB	PERUBAHAN LATEN 1 KE 2	1,2500	5,3229	16	16,000
	PERUBAHAN KECEPATAN 1 KE 2	-5,3750	4,6744	16	16,000
	PERUBAHAN INDEK 1 KE 2	-8,13E-02	9,811E-02	16	16,000
	PERUBAHAN AGREGASI 1 KE 2	-3,5000	8,4538	16	16,000

Tests of Equality of Group Means

	Wilks' Lambda	F	df1	df2	Sig.
PERUBAHAN LATEN 1 KE 2	,795	7,755	1	30	,008
PERUBAHAN KECEPATAN 1 KE 2	,976	,747	1	30	,394
PERUBAHAN INDEK 1 KE 2	,771	8,930	1	30	,006
PERUBAHAN AGREGASI 1 KE 2	,957	1,348	1	30	,255

Descriptive Statistics

	KELOMPOK	Mean	Std. Deviation	N
PERUBAHAN LATEN 1 KE 2	OHB	-3,0000	2,9889	16
	NONB	1,2500	5,3229	16
	Total	-,8750	4,7638	32
PERUBAHAN KECEPATAN 1 KE 2	OHB	-3,7500	5,8935	16
	NONB	-5,3750	4,6744	16
	Total	-4,5625	5,2972	32
PERUBAHAN INDEK 1 KE 2	OHB	-,1813	9,106E-02	16
	NONB	-8,12E-02	9,811E-02	16
	Total	-,1313	,1061	32
PERUBAHAN AGREGASI 1 KE 2	OHB	-7,4375	10,6080	16
	NONB	-3,5000	8,4538	16
	Total	-5,4687	9,6453	32

Variables Entered/Removed^{a, b, c, d}

Step	Entered	Wilks' Lambda							
		Statistic	df1	df2	df3	Exact F			
						Statistic	df1	df2	Sig.
1	PERUBAHAN INDEK 1 KE 2	,771	1	1	30	8,930	1	30,0	,006
2	PERUBAHAN KECEPATAN 1 KE 2	,450	2	1	30	17,721	2	29,0	,000

At each step, the variable that minimizes the overall Wilks' Lambda is entered.

- a. Maximum number of steps is 8.
- b. Minimum partial F to enter is 3.84.
- c. Maximum partial F to remove is 2.71.
- d. F level, tolerance, or VIN insufficient for further computation.

Variables in the Analysis

Step		Tolerance	F to Remove	Wilks' Lambda
1	PERUBAHAN INDEK 1 KE 2	1,000	8,930	
2	PERUBAHAN INDEK 1 KE 2	,375	33,878	,976
	PERUBAHAN KECEPATAN 1 KE 2	,375	20,660	,771

Wilks' Lambda

Step	Number of Variables	Lambda	df1	df2	df3	Exact F			
						Statistic	df1	df2	Sig.
1	1	,771	1	1	30	8,930	1	30	5,550E-03
2	2	,450	2	1	30	17,721	2	29	9,370E-06

Classification Function Coefficients

	KELOMPOK	
	OHB	NONB
PERUBAHAN KECEPATAN 1 KE 2	,405	-,166
PERUBAHAN INDEK 1 KE 2	-38,227	-1,681
(Constant)	-3,398	-1,208

Fisher's linear discriminant functions

Tables

	KELOMPOK	
	OHB	NONB
KONTRIBUSI PERUB INDEK	6,93	,14
KONSTIBUSI PERUB KECEPATAN	-1,52	,89

UNIVERSITAS AIRLANGGA

JALAN AIRLANGGA NO. 4-6 SURABAYA 60286 TEL.P. (031) 5020348, 5031983, 5030173, 5030172, 5030171, FAX (031) 5032587

**KEPUTUSAN
REKTOR UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Nomor : 3979/J03/PP/2001

tentang

Pengangkatan Sebagai Konsultan Pada Semester IV
Mahasiswa Program Magister Angkatan Tahun 1999/2000
Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Program Pascasarjana Universitas Airlangga
A.n. Prihartini Widiyanti, drg.

REKTOR UNIVERSITAS AIRLANGGA

- g : (a) bahwa dalam rangka pelaksanaan penulisan tesis bagi Mahasiswa Program Magister, perlu adanya data pendukung melalui penelitian;
(b) bahwa dalam pelaksanaan penelitian mahasiswa tersebut diperlukan konsultan;
(c) bahwa sehubungan dengan butir a dan b, maka perlu diterbitkan Keputusan Rektor;
- : 1. U.U. No.2 Tahun 1989 (L.N. Tahun 1989 No.6)
tentang : Sistem Pendidikan Nasional;
2. P.P. No.60 Tahun 1999 (L.N. Tahun 115)
tentang : Pendidikan Tinggi;
3. Keppres R.I. No.0221/M/1997
tentang : Pengangkatan Rektor Universitas Airlangga;
4. Kepmendikbud RI No.0192/O/1995 jo No.0276/O/1996
tentang : Organisasi dan Tata Kerja Universitas Airlangga;
- atikan : Surat Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga No.1488/J03.11/PP/2001 tanggal 16 April 2001;

MEMUTUSKAN

- an : Mengangkat **Dr.Pandji Moelyono, dr.,SpPD.** sebagai Konsultan Bidang Diabetes Mellitus pada Semester IV bagi Mahasiswa Program Magister Angkatan Tahun 1999/2000 Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Program Pascasarjana Universitas Airlangga dengan beban 1 SKS, a.n. **Prihartini Widiyanti, drg.;**

/Kedua

DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL

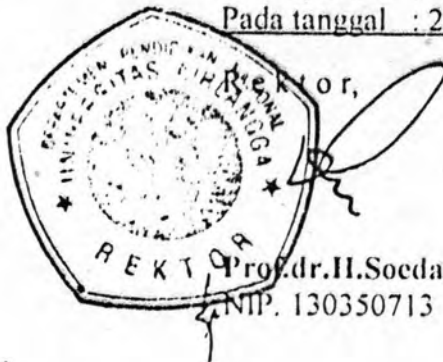
UNIVERSITAS AIRLANGGA

JALAN AIRLANGGA NO. 4-6 SURABAYA 60286 TEL.P. (031) 5020348, 5031983, 5030173, 5030172, 5030171, FAX (031) 5032557

- 2 -

: Keputusan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan, dengan ketentuan bahwa apabila terdapat kekeliruan dalam penetapannya akan diperbaiki sebagaimana mestinya;

Ditetapkan di : Surabaya

Pada tanggal : 23 April 2001Prof.dr.H.Soedarto, DTM&H.,Ph.D. /
NIP. 130350713

.N disampaikan kepada
embantu Rektor I Unair
irektur Program Pascasarjana Unair
bersangkutan

SURAT IJIN PELAKSANAAN UJI KLINIK

Sehubungan dengan akan dilaksanakannya penelitian yang berjudul :

**"PENGARUH HIPERBARIK OKSIGEN TERHADAP AGREGASI TROMBO
SIT PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 (NIDDM) "**

sebagai syarat kelulusan program magister Ilmu Kedokteran Dasar Minat Studi
Hiperbarik dari mahasiswa Pasca Sarjana Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar
Minat Studi Kedokteran Hiperbarik yang bernama :

Nama : drg Prihartini Widiyanti

NIM : 099913277 M

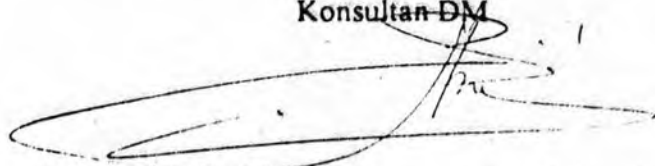
Semester : IV

, maka saya selaku dokter pengawas / konsultan Diabetes Mellitus memberikan ijin
pelaksanaan uji klinis ini.

Surabaya, 2001

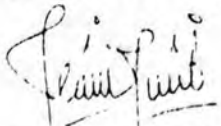
Yang menyetujui,

Konsultan DM



(Dr. Pandji Moelyono, dr,SpPD)

Penanggung jawab penelitian



(drg. Prihartini Widiyanti)

SURAT IJIN PELAKSANAAN UJI KLINIK

Sehubungan dengan akan dilaksanakannya penelitian yang berjudul :

**PENGARUH HIPERBARIK OKSIGEN TERHADAP AGREGASI TROMBO
T PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 (NIDDM) "**

Sebagai syarat kelulusan program magister Ilmu Kedokteran Dasar Minat Studi
Hiperbarik dari mahasiswa Pasca Sarjana Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar
Minat Studi Kedokteran Hiperbarik yang bernama :

Nama : drg Prihartini Widiyanti

NIM : 099913277 M

Semester : IV

Maka saya selaku dokter pengawas / konsultan Patologi Klinik dan Hematologi
memberikan ijin pelaksanaan uji klinis ini.

Surabaya, 24 - 3 - 2001

Yang menyetujui,

Konsultan PK

(Dr. Harsono Notopuro, dr, SpPK (K))

Tanggung jawab penelitian

(drg. Prihartini Widiyanti)

SURAT IJIN PELAKSANAAN UJI KLINIK

Sehubungan dengan akan dilaksanakannya penelitian yang berjudul :

**"PENGARUH HIPERBARIK OKSIGEN TERHADAP AGREGASI TROMBO
SIT PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 (NIDDM) "**

sebagai syarat kelulusan program magister Ilmu Kedokteran Dasar Minat Studi
Hiperbarik dari mahasiswa Pasca Sarjana Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar
Minat Studi Kedokteran Hiperbarik yang bernama :

Nama : drg Prihartini Widiyanti

NIM : 099913277 M

Semester : IV

, maka saya selaku dokter pengawas / konsultan Kedokteran Hiperbarik memberikan
ijin pelaksanaan uji klinis ini.

Surabaya, 7 MARET 2001

Yang menyetujui, .

Penanggung jawab penelitian



(drg. Prihartini Widiyanti)

Dokter Ahli Hiperbarik,



(Dr. H. Moch. Guritno, dr SMHS, DEA)
Kolonel Laut (K) NRP. 7950/P

IAS KESEHATAN TNI AL
RUMKITAL Dr. RAMELAN

Surabaya, 7/ Maret 2001

nomor : B/244/III/2001/Rml.
 klasifikasi : BIASA.
 lampiran : --
 perihal : Permohonan pemeriksaan
Laboratorium dan Sampel.

Kepada
 Yth. **KALAKESLA**
 di -
Surabaya

1. Menunjuk surat Kalakesla No. B/053/III/2001/Kesla, tanggal 7 Maret 2001 perihal permohonan bantuan pemeriksaan Laboratorium dan Sampel, bersama ini disampaikan bahwa Rumkital Dr.Ramelan siap membantu.
2. Tersebut titik 1, pelaksanaannya dapat dikoordinasikan dengan Kadep / Kasubdep terkait.
3. Demikian sebagai jawaban dan terima kasih atas perhatian.

lampiran :
Rumkital Dr.Ramelan.



: S 117 III 2001 HS dn
: Jawaban permohonan ijin
: Pemeriksaan TAT di RSK.

Yth.Drg.Prihartini Widiyanti
Dokter RSAL-LAKESIA
Jalan Gadung no.1
Surabaya

Dengan hormat,

Membalas surat Sejawat tertanggal 24 Maret 2001 perihal permohonan ijin pemeriksaan Tes Agregasi Trombosit di Laboratorium RSK dan potongan harga untuk pemeriksaan tersebut.

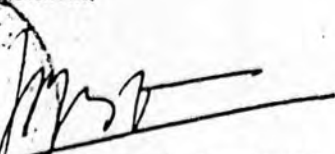
Dengan ini kami sampaikan bahwa laboratorium RSK dapat menerima pemeriksaan TAT sesuai yang diinginkan sejumlah 40 (empat puluh) sample dengan harga :

- Pemeriksaan TAT @ Rp. 121.000,--
 - Biaya administrasi @ 1.000,-- + Rp. 122.000,--
- (Seratus dua puluh dua ribu Rupiah)

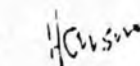
Biaya tersebut *sudah* termasuk potongan 10 % (sepuluh prosen)

Atas perhatiannya kami mengucapkan terima kasih.

getahui,


Harsono Notopuro SpOG
Direktur

Hormat kami,


Dr. Harsono Notopuro
Penanggungjawab Lab.

**FORMULIR PERSETUJUAN
Surat Persetujuan Uji Klinik**

nama :

umur :tahun

jenis Kelamin : Laki-laki / Perempuan

alamat :

No. KTP :

pekerjaan :

telah mendapat keterangan secukupnya dan menyadari manfaat serta resiko penelitian
berjudul :

**PENGARUH HIPERBARIK OKSIGEN TERHADAP AGREGASI TROMBOSIT
PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 (NIDDM) "**

Mengetahui, dengan sukarela menyetujui diikutsertakan dalam penelitian di atas, dengan catatan
jika pada suatu waktu merasa dirugikan dalam bentuk apapun, berhak membatalkan
persetujuan ini.

Surabaya,2001

Mengetahui,

Yang menyetujui,

Penanggung jawab penelitian

Peserta Uji Klinik

(drg. PRIHARTINI WIDIYANTI)

(.....)

TES AGREGASI TROMBOSIT

Syarat pemeriksaan :

- TAT harus dikerjakan dalam 1-3 jam setelah pengambilan contoh darah
- Disimpan dalam inkubator dengan suhu 37° C
- Selama pemeriksaan PKT digoncang-goncang secara terus-menerus agar terjadi benturan antara sel-sel trombosit.

I. Spesimen :

Darah diambil dengan venipuncture bersih. 9 volume darah ditambahkan pada satu volume trisodium sitrat 3,8%. Sentrifuge pada suhu kamar 10-12 x 5 menit pada 200-220 g's. ($g = 11,28 \times 10^6 \times \text{radius sentrifuge dalam cm} \times \text{kecepatan dalam rpm}^2$) / 3000 rpm. Pipet plastik digunakan untuk memindahkan plasma ke tabung plastik. Darah disentrifuge untuk mendapatkan plasma dengan sedikit kandungan trombosit sekitar 1500 g's selama 30 menit. Simpan plasma dalam suhu kamar sampai dites. Tes lengkap dilakukan dalam 3 jam.

II. Reagent dan Peralatan :

- a. Tabung plastik / silikon
- b. Pipet plastik / silikon
- c. Agregometer
- d. Reagent Merk " HELENA " : Kolagen
- e. Buffer Tris dengan pH 7,4 pH sesuai dengan HCl sekitar 16 ml/100 ml.

III. Prosedur :

- a. contoh darah diambil dengan jarum plastik berukuran besar
- b. campur 9 bag. darah dg 1 bag. Natrium sitrat 3,8% d tabung reaksi plastik /silikon.
- c. Membuat 2 macam larutan :
 1. PKT dengan memusingkan darah sitrat ≤ 800 rpm selama kurang lebih 10 menit, sehingga larutan itu mengandung jumlah trombosit 200.000 - 300.000/mm³
 2. Plasma miskin trombosit (PMT) dengan cara memusingkan darah sitrat 3000 rpm selama 10 menit lalu lapisan supernatan dibuang.

- d. Tekan tombol "on" pada UPS lalu pada alat Agregometer Biodata.
- e. Tunggu 15 menit sampai tertulis "Ready" pada display layar alat.
- f. Letakkan dalam ruang agregometer dan atur suhu 37°C selama tes.
- g. Reagent Kolagen (HELENA) diinkubasi pada alat selama 15 menit
- h. Tentukan 100% transmittance dengan PMT
- i. Kalibrasi kedua larutan tersebut pada alat agregometer sehingga transmisi cahaya pada PKT sebesar 10% (transmisi minimum), sedangkan cahaya pada PMT 90% (transmisi maksimum). Letakkan PKT yang sudah dihangatkan dalam agregometer dan atur sensitivitas untuk membaca 0-10%.
- j. Masukkan 0,2 ml PMT pada kuvet kaca silikon dan masukkan 0,2 ml PKT pada kuvet kaca silikon yang berisi stir bar.
- k. Masukkan PMT pada test well (lubang pada alat).
- l. Tekan tombol channel sampai display menunjukkan PMT siap.
- m. Masukkan kuvet berisi PKT pada test well (lubang pada alat).
- n. Tekan tombol channel satu persatu sesuai dengan macam pemeriksaan
- o. Setelah 2 menit tambahkan 0,02 ml reagent Kolagen
- p. Turbiditas larutan PKT diukur terus-menerus selama larutan tersebut digoncang-goncang dengan mencatat kadar cahaya yang melalui larutan PKT dan alat agregometer akan mencatatnya sebagai perubahan voltasi pada recorder (kurve AT). Bila terjadi AT dalam larutan PKT ditambah bahan agregator dengan kadar tertentu akan diikuti oleh penurunan turbiditas larutan PKT dan peningkatan transmisi cahaya yang melalui larutan tersebut.