

**PERBEDAAN INDEKS TROMBOSIT (MPV DAN PDW-CV) PADA
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN TOLERANSI
GLUKOSA TERGANGGU DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

(Skripsi)

Oleh

Gusti Ngurah P Pradnya Wisnu



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017**

**PERBEDAAN INDEKS TROMBOSIT (MPV DAN PDW-CV) PADA
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN TOLERANSI
GLUKOSA TERGANGGU DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

**Oleh
GUSTI NGURAH P PRADNYA WISNU**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
pada
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017**

ABSTRACT

PLATELET INDICES (MPV AND PDW-CV) DIFFERENCES BETWEEN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE PATIENTS AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

By

GUSTI NGURAH P PRADNYA WISNU

Background: Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders that share the phenotype of hyperglycemia due to defects in insulin secretion or action. Prolonged hyperglycemia in DM is associated with increased vascular complications risk due to the accompanying protrombotic state. One of the factors contributing to the protrombotic state is increased platelet reactivity. It can be measured using platelet indices, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW).

Methods: The design of this study is comparative analytic with cross sectional approach to 16 DM patients and 16 subjects with impaired glucose tolerance (IGT). The data taken is primary data in the form of blood test result. The variables of this study are DM patients and subjects with IGT and the platelet indices (MPV and PDW-CV) of the two groups.

Results: The mean MPV values of DM and IGT groups are 9,375 fL and 9,194 fL respectively. The mean PDW value are 18,1% in the DM group and 17,244% in the IGT group. The unpaired T-test results for the platelet indices differences between the two groups are 0,137 ($p>0,005$) for MPV and 0,222 ($p>0,005$) for PDW.

Conclusion: There is no significant difference between platelet indices in DM patients and subjects with IGT.

Keywords: diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, mean platelet volume, platelet distribution width.

ABSTRAK

PERBEDAAN INDEKS TROMBOSIT (MPV DAN PDW-CV) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

Oleh

GUSTI NGURAH P PRADNYA WISNU

Latar Belakang: Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi atau kerja insulin. Keadaan hiperglikemi berkepanjangan pada DM berhubungan erat dengan risiko komplikasi vaskular akibat keadaan protrombotik. Salah satu faktor yang berperan pada keadaan protrombotik pada DM adalah meningkatnya reaktivitas trombosit. Reaktivitas trombosit dapat diukur menggunakan indikator berupa indeks trombosit yaitu *mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW).

Metode: Desain penelitian ini adalah analitik komparatif *cross sectional* terhadap 16 pasien DM yang kontrol di poli penyakit dalam dan 16 responden dengan toleransi glukosa terganggu (TGT). Data yang diambil berupa data primer yaitu hasil pemeriksaan darah pasien DM maupun responden dengan TGT. Variabel penelitian ini yaitu penderita DM dan responden dengan TGT serta parameter indeks trombosit berupa MPV dan PDW.

Hasil Penelitian: Rerata MPV pada pasien DM yaitu 9,375 fL dan pada responden dengan TGT yaitu 9,194 fL. Rerata PDW pada pasien DM yaitu 18,1% dan pada responden dengan TGT yaitu 17,244%. Hasil uji T-tidak berpasangan indeks trombosit pada pasien DM dan TGT yaitu 0,137 ($p>0,005$) untuk nilai MPV dan 0,222 ($p>0,005$) untuk nilai PDW.

Simpulan: Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara MPV dan PDW pada pasien DM dan responden dengan TGT.

Kata kunci: diabetes melitus, toleransi glukosa terganggu, *mean platelet volume*, *platelet distribution width*

Judul Skripsi : **PERBEDAAN INDEKS TROMBOSIT (MPV DAN PDW-CV) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : **Gusti Ngrah P Pradnya Wisnu**

Nomor Pokok Mahasiswa : **1418011095**

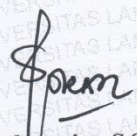
Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**

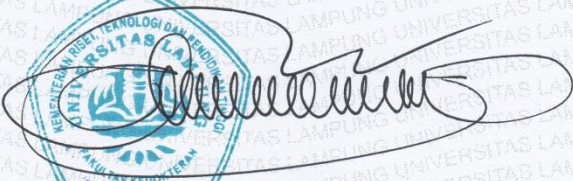
MENYETUJUI

I. Komisi Pembimbing


dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK
NIP. 197208292002122001


Soraya Rahmanisa, S.Si., M.Sc.
NIP. 198304122010122003

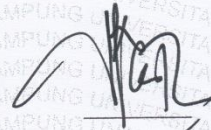
II. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP. 197012082001121001

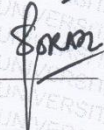
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

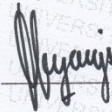
Ketua : dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK



Sekretaris : Soraya Rahmanisa, S.Si., M.Sc.



**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Putu Ristyning Ayu S., S.Ked., M.Kes., Sp.PK**



2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP. 197012082001121001

Tanggal lulus ujian skripsi: 23 Januari 2018

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul “PERBEDAAN INDEKS TROMBOSIT (MPV DAN PDW-CV) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas Pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 23 Januari 2018
Pembuat Pernyataan



Gusti Ngurah P Pradnya Wisnu

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Rama Utama, 28 Oktober 1996, merupakan anak pertama dari empat bersaudara, dari Ayahanda I Gusti Putu Aries Saputra dan Ibunda Ni Nyoman Sri Adnyanawati.

Pendidikan taman kanak-kanak diselesaikan di TK Xaverius Setia Bakti pada tahun 2002, sekolah dasar (SD) diselesaikan di SDN 2 Sakti Buana pada tahun 2008, sekolah menengah pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 1 Metro pada tahun 2011, dan sekolah menengah atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 1 Metro pada tahun 2014. Tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menjadi mahasiswa penulis pernah aktif pada organisasi PMPATD Pakis Rescue Team sebagai anggota divisi pengabdian masyarakat (pengmas) pada tahun 2014-2017 dan LUNAR sebagai anggota divisi *social and partnership* pada tahun 2016.

“Dedicated to the ones who made me,
literally and figuratively.”

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa, atas segala pertolongan dan kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi ini berjudul “PERBEDAAN INDEKS TROMBOSIT (MPV DAN PDW-CV) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan selaku Pembimbing Akademik atas waktu dan bimbingannya;
3. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK., selaku Pembimbing Satu yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penelitian skripsi ini;

4. Soraya Rahmanisa, S.Si., M.Sc., selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Putu Ristyaning Ayu, S.Ked., M.Kes., Sp.PK., selaku Pembahas skripsi yang bersedia meluangkan waktu dan kesediannya untuk memberikan kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. Ayah dan Ibu tercinta, Bapak I Gusti Putu Aries Saputra dan Ibu Ni Nyoman Sri Adnyanawati, terima kasih atas segala doa, cinta, dan dukungan baik fisik maupun psikis yang telah diberikan kepadaku hingga saat ini.
7. Saudara kandung saya, mbak gede, mbak kecil, prabu yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang.
8. Seluruh keluarga besar yang turut memberikan dukungan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan.
9. Responden yang bersedia mengikuti penelitian dengan kerjasama yang baik sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.
10. Kepala dan seluruh staf Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
11. Kepala dan seluruh staf UPT Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung.
12. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas segala ilmu dan bimbingan yang kelak akan digunakan sebagai bekal dalam menjalankan tugas sebagai dokter;
13. Teman yang selalu mendukung dan menemani saya, Sutura: Angga, Gera, Lalak, Eva, Maharani, Ayu, Sekar, Zafira Uswatun.

14. Teman-teman kost Mahardika yang selalu menemani dalam pengerjaan skripsi ini.

15. Teman-teman Angkatan 2014 (CRAN14L) yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan.

Akan tetapi, semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna untuk pembaca.

Bandar Lampung, Januari 2018

Penulis

Gusti Ngurah P Pradnya Wisnu

DAFTAR ISI

	halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Anatomi dan Histologi Pankreas.....	6
2.2. Peran Insulin dalam Pengaturan Homeostasis Glukosa	7
2.2.1. Sekresi Insulin.....	9
2.2.2. Kerja Insulin.....	10
2.3. Diabetes Melitus.....	11

2.3.1.	Definisi	11
2.3.2.	Klasifikasi DM	12
2.3.3.	Epidemiologi DM	13
2.3.4.	Kriteria Diagnosis DM	14
2.3.5.	Patogenesis DM Tipe 2	16
2.3.6.	Patofisiologi DM Tipe 2	17
2.3.7.	Komplikasi	20
2.4.	Trombosit	21
2.4.1.	Morfologi Trombosit.....	22
2.4.2.	Fungsi Trombosit	24
2.4.3.	Trombosit pada DM	26
2.4.4.	Indeks Trombosit	28
2.5.	Kerangka Teori.....	31
2.6.	Kerangka Konsep	32
2.7.	Hipotesis.....	32
BAB III METODE PENELITIAN		33
3.1.	Desain Penelitian.....	33
3.2.	Lokasi dan Waktu Penelitian	33
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	33
3.4.	Kriteria Penelitian	35
3.5.	Identifikasi Variabel Penelitian.....	35
3.6.	Definisi Operasional.....	36
3.7.	Alat, Bahan, dan Cara Penelitian	37
3.7.1.	Alat Penelitian.....	37

3.7.2.	Bahan Penelitian.....	37
3.7.3.	Cara Kerja Alat	37
3.7.4.	Prosedur Skrining TGT	38
3.7.5.	Prosedur Pengambilan Sampel.....	39
3.8.	Alur Penelitian	41
3.9.	Pengolahan dan Analisis Data.....	42
3.9.1.	Pengolahan Data.....	42
3.9.2.	Analisis Data	42
3.10.	Etika Penelitian	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		44
4.1.	Gambaran Umum Penelitian	44
4.2.	Hasil Penelitian	45
4.2.1.	Analisis Univariat.....	45
4.2.2.	Analisis Bivariat.....	47
4.3.	Pembahasan.....	47
4.3.1.	Analisis Univariat.....	47
4.3.2.	Analisis Bivariat.....	49
BAB V SIMPULAN DAN SARAN		55
5.1.	Simpulan	55
5.2.	Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA		56
LAMPIRAN		

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kriteria Diagnosis DM.....	15
2. Definisi Operasional.....	36
3. Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Kelompok.....	45
4. Parameter Indeks Trombosit Pada DM Tipe 2 dan TGT.....	46
5. Hasil Uji T-tidak berpasangan Parameter Indeks Trombosit.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Penampakan Anterior Pankreas	6
2. Pulau-pulau Langerhans.....	7
3. Peran Berbagai Organ dalam Regulasi Homeostasis Glukosa.....	8
4. Mekanisme Sekresi Insulin	10
5. Reseptor Insulin	11
6. Pengaruh Obesitas terhadap Resistensi Insulin.....	19
7. Megakariosit yang Sedang Membentuk Trombosit	22
8. Komponen Trombosit	24
9. Pembentukan Sumbat Trombosit	25
10. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Disfungsi Trombosit pada DM	26
11. Kerangka Teori.....	31
12. Kerangka Konsep	32
13. Alur Penelitian	41

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok kelainan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin atau keduanya (Masharani & German, 2011). DM juga merupakan salah satu *non-communicable disease* yang penderitanya meningkat setiap tahunnya. Hal ini dibuktikan dengan data yang menyebutkan bahwa prevalensi DM di seluruh dunia meningkat secara dramatis dalam tiga dekade terakhir, dari sekitar 30 juta kasus pada tahun 1985 menjadi 382 juta kasus pada tahun 2013 (Powers, 2015^b). *International Diabetes Federation* melaporkan bahwa penderita DM akan terus meningkat hingga mencapai 662 juta penderita pada tahun 2040. Jumlah penderita DM di Indonesia sendiri diperkirakan mencapai 10 juta pada tahun 2015 dan diperkirakan akan mencapai 16,2 juta pada tahun 2040 (International Diabetes Federation, 2015).

Diabetes melitus dapat didiagnosis berdasarkan salah satu diantara beberapa kriteria berikut: konsentrasi glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, konsentrasi glukosa darah 2 jam pasca tes toleransi glukosa oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL, serta persentase hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$. Keadaan dengan

konsentrasi gula darah yang tidak memenuhi kriteria diagnosis tersebut, namun nilainya di atas normal, dapat dikategorikan sebagai toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu. Keadaan ini disebut juga sebagai keadaan *prediabetes* (Powers, 2015^b; Crandall & Shamoon, 2016).

Keadaan hiperglikemi yang berkepanjangan pada DM berhubungan erat dengan risiko terjadinya berbagai komplikasi, terutama komplikasi vaskular (Powers, 2015^a). Peningkatan risiko ini terjadi akibat adanya keadaan protrombotik yang mendukung pembentukan trombus yang dapat menyebabkan oklusi pada vaskular sehingga menyebabkan kerusakan organ hipoksik (Creager *et al.*, 2003; Grant, 2007). Salah satu faktor yang memiliki peran besar dalam menyebabkan keadaan protrombotik pada DM adalah meningkatnya reaktivitas trombosit (Ferreiro *et al.*, 2010).

Reaktivitas trombosit pada DM mengalami peningkatan akibat penurunan kelenturan membran sel, perubahan pada homeostasis ion kalsium dan magnesium, peningkatan metabolisme asam arakidonat, peningkatan sintesis tromboksan A₂, penurunan produksi prostasiklin, penurunan level antioksidan, dan peningkatan ekspresi molekul adhesi (Kumar & Das, 2011). Terjadinya peningkatan *turnover* trombosit pada DM yang menyebabkan peningkatan jumlah *reticulated platelet* di sirkulasi yang memiliki ukuran lebih besar dan lebih reaktif daripada trombosit pada umumnya. Trombosit pada DM juga dilaporkan memiliki ukuran yang lebih

besar sehingga bersifat hiperreaktif karena ukuran trombosit berkorelasi dengan kemampuan agregasi dan pelepasan isi granulnya (Ferreiro *et al.*, 2010).

Penelitian yang dilakukan oleh Vagdatli *et al.* melaporkan bahwa *mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW) dapat digunakan sebagai indikator adanya peningkatan reaktivitas trombosit (Vagdatli *et al.*, 2010). *Mean platelet volume* menggambarkan volume rata-rata trombosit, sedangkan PDW menggambarkan variasi ukuran trombosit. *Mean platelet volume* dapat digunakan sebagai indikator reaktivitas trombosit karena trombosit yang berukuran lebih besar memiliki potensi protrombotik, aktivitas enzimatis dan metabolik yang lebih besar pula (Chu *et al.*, 2010). Aktivasi trombosit juga akan menyebabkan perubahan morfologi dan pembentukan pseudopodia sehingga ukurannya bervariasi dan menyebabkan nilai PDW meningkat (Vagdatli *et al.*, 2010; Gawlita *et al.*, 2016).

Nilai MPV yang lebih tinggi dari normal ditemukan pada beberapa keadaan seperti DM, hipertensi, hiperkolesterolemia, dan obesitas (Chu *et al.*, 2010). Hal ini sejalan dengan penelitian Demirtunc *et al.* yang melaporkan nilai MPV yang lebih tinggi pada kelompok pasien DM tipe 2 dibanding dengan kelompok non DM (Demirtunc *et al.*, 2009). Penelitian lain menunjukkan nilai MPV yang lebih tinggi pada pasien dengan toleransi glukosa terganggu dibanding pasien non DM (Coban *et al.*, 2007).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui perbedaan indeks trombosit pada pasien DM tipe 2 dan toleransi glukosa terganggu di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Berapakah rerata nilai indeks trombosit (MPV dan PDW-CV) pada pasien DM tipe 2?
- 1.2.2. Berapakah rerata nilai indeks trombosit (MPV dan PDW-CV) penderita TGT?
- 1.2.3. Apakah terdapat perbedaan nilai indeks trombosit (MPV dan PDW-CV) pada pasien DM tipe 2 dan TGT?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan nilai indeks trombosit pada pasien DM tipe 2 dan TGT.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui rerata perbedaan nilai MPV pada pasien DM tipe 2 dan TGT.
- 1.3.2.2. Mengetahui rerata perbedaan nilai PDW-CV pada pasien DM tipe 2 dan TGT.

1.4. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah:

1.4.1. Manfaat Teoritis

Untuk mengembangkan ilmu pengetahuan serta meneliti mengenai keadaan hiperaktivitas trombosit pada pasien DM tipe 2 dan TGT.

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1. Bagi peneliti

Menambah pengetahuan, wawasan, dan informasi tentang keadaan hiperaktivitas trombosit pada pasien DM tipe 2 dan TGT.

1.4.2.2. Bagi peneliti lain

Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait keadaan hiperaktivitas trombosit pada pasien DM tipe 2 dan TGT.

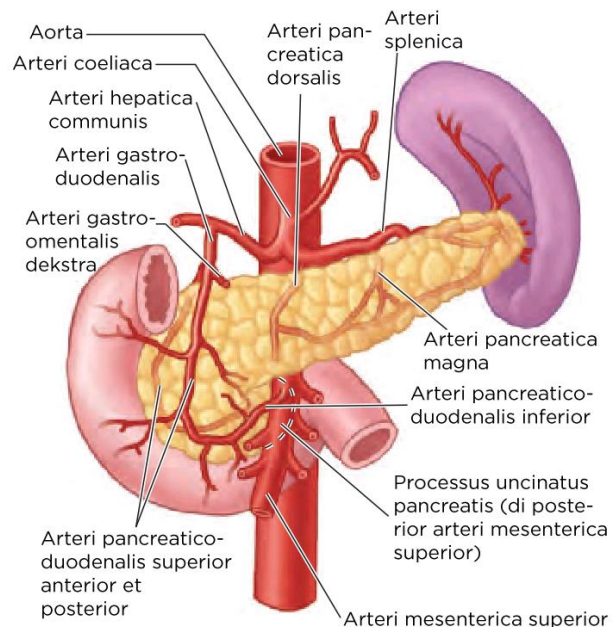
1.4.2.3. Bagi masyarakat

Memberikan pengetahuan bagi masyarakat mengenai berbagai risiko komplikasi pada DM tipe 2 dan TGT.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

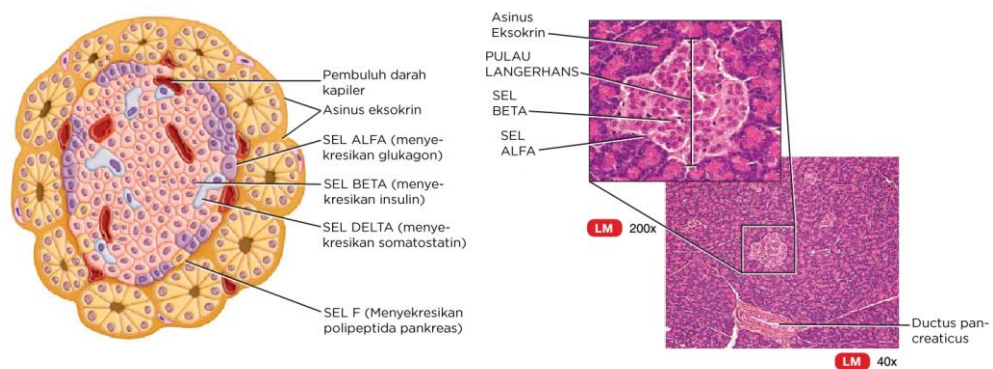
2.1. Anatomi dan Histologi Pankreas

Pankreas merupakan organ yang terletak di retroperitoneal. Pankreas terletak dibelakang gaster, tepat diantara duodenum dan limpa. Organ ini memiliki panjang sekitar 12.5-15 cm dan terdiri dari bagian kaput yang terletak di sebelah kanan, korpus di bagian tengah, serta kauda di sebelah kiri (Moore *et al.*, 2013).



Gambar 1. Penampakan Anterior Pankreas (Sumber: Moore *et al.*, 2013)

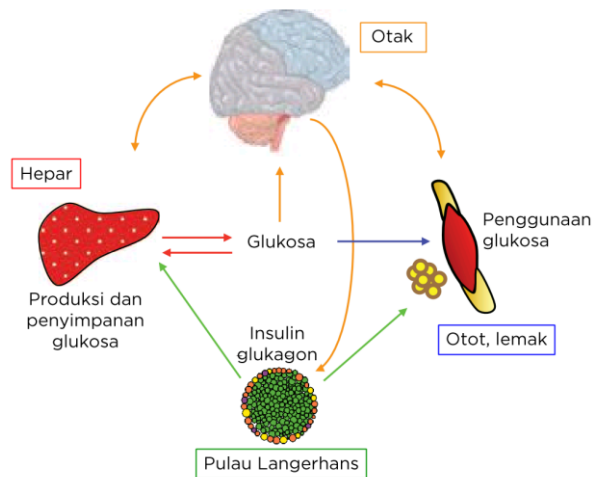
Pankreas memiliki fungsi endokrin maupun eksokrin. Fungsi endokrin pankreas diwakili oleh 1-2 juta kelompok-kelompok kecil jaringan endokrin yang disebut pulau-pulau Langerhans yang tersebar disekitar asinus-asinus eksokrin. Setiap pulau-pulau Langerhans ini terdiri dari empat jenis sel yang mensekresikan hormon. Sel-sel tersebut adalah sel alfa yang mensekresikan glukagon, sel beta yang mensekresikan insulin, sel delta yang mensekresikan somatostatin dan sel F yang mensekresikan polipeptida pankreas (Tortora & Derrickson, 2014).



Gambar 2. Pulau-pulau Langerhans dan Asinus-asinus Eksokrin di Sekitarnya (Sumber: Tortora & Derrickson, 2014)

2.2. Peran Insulin dalam Pengaturan Homeostasis Glukosa

Homeostasis glukosa merupakan keseimbangan antara produksi glukosa oleh hepar dan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer dengan insulin sebagai regulator utamanya. Masukan dari sistem saraf, sinyal metabolik, dan hormon lain akan menghasilkan kontrol produksi dan penggunaan glukosa yang terintegrasi (Powers, 2015^b).



**Gambar 3. Peran Berbagai Organ dalam Regulasi Homeostasis Glukosa
(Sumber: Powers 2015^b)**

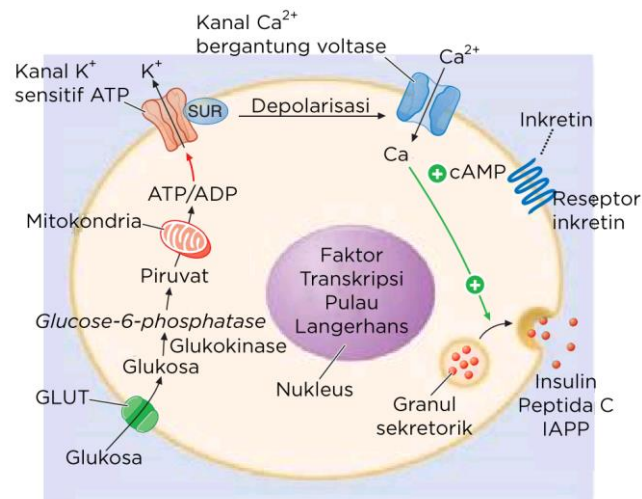
Level insulin yang rendah akan meningkatkan produksi glukosa di hati melalui proses glukoneogenesis dan glikogenolisis dalam keadaan puasa. Selain itu, juga terjadi penurunan ambilan glukosa oleh jaringan yang sensitif terhadap insulin (otot rangka dan jaringan lemak) sehingga menyebabkan mobilisasi simpanan asam amino dan asam lemak bebas (lipolisis). Glukagon, yang disekresikan oleh sel alfa ketika level insulin atau gula darah rendah, akan menstimulasi glikogenolisis dan glukoneogenesis oleh hepar dan medula renalis. Dalam keadaan *postprandial*, peningkatan level glukosa darah akan meningkatkan level insulin dan penurunan level glukagon yang akan menyebabkan kebalikan dari proses-proses tadi (Powers, 2015^b).

Kebanyakan dari glukosa *postprandial* akan digunakan oleh otot rangka melalui proses ambilan yang melibatkan insulin. Jaringan lain seperti otak tidak memerlukan insulin untuk menggunakan glukosa (Guyton & Hall, 2015).

2.2.1. Sekresi Insulin

Insulin disintesis sebagai preproinsulin di dalam ribosom sel beta pankreas, kemudian diubah menjadi proinsulin dan ditranspor ke badan Golgi untuk dikemas ke dalam granula sekretorik (Crandall & Shamoon, 2016).

Glukosa merupakan regulator sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Glukosa akan masuk ke dalam sel beta melalui *glucose transporter type 2* (GLUT2). Glukosa akan difosforilasi oleh enzim glukokinase menghasilkan *glucose-6-phosphate*. Selanjutnya *glucose-6-phosphate* akan dimetabolisme melalui glikolisis. Proses ini akan menghasilkan ATP yang akan menghambat aktivitas kanal kalium sensitif ATP. Inhibisi kanal kalium akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta. Depolarisasi ini akan membuka kanal kalsium sehingga kalsium masuk ke dalam sel dan menstimulasi pelepasan insulin ke cairan ekstraseluler (Powers, 2015^b).

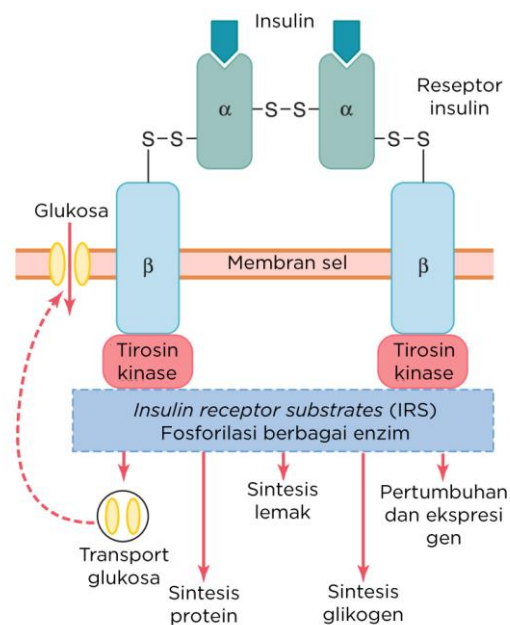


Gambar 4. Mekanisme Sekresi Insulin (Sumber: Powers 2015^b)

2.2.2. Kerja Insulin

Insulin disekresikan ke dalam darah dalam bentuk bebas dengan waktu paruh plasma sekitar 6 menit. Untuk dapat bekerja, insulin harus berikatan dengan reseptornya pada membran sel target. Reseptor insulin terdiri dari empat buah subunit, dua buah subunit alfa yang terletak di bagian luar membran sel dan dua buah subunit beta yang terletak di bagian dalam membran sel. Insulin akan mengikat dan mengaktifkan subunit alfa dan menyebabkan subunit beta mengalami fosforilasi. Subunit beta akan mengaktifkan tyrosine kinase, yang kemudian akan mengaktifkan berbagai molekul sinyal intraseluler, termasuk diantaranya adalah *insulin-reseptor substrates* (IRS). IRS dan protein lain akan memulai kaskade reaksi fosforilasi dan defosforilasi kompleks yang akan menyebabkan efek metabolik serta mitogenik dari insulin. Sebagai contoh, aktivasi jalur *phosphatidylinositol-3'-kinase* (PI-3-kinase) akan menstimulasi

translokasi GLUT4 ke permukaan sel sehingga glukosa dapat ditranspor ke dalam sel otot rangka dan sel lemak. Aktivasi jalur sinyal lain akan menginduksi sintesis glikogen, sintesis protein, lipogenesis, serta regulasi berbagai gen pada sel-sel yang responsif terhadap insulin (Guyton & Hall, 2015; Powers, 2015^b; Crandall & Shamoon, 2016).



Gambar 5. Reseptor Insulin (Sumber: Guyton & Hall, 2015)

2.3. Diabetes Melitus

2.3.1. Definisi

Diabetes melitus adalah sekelompok penyakit metabolik yang dikarakteristikan oleh hiperglikemia akibat gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (American Diabetes Association, 2014). Disregulasi metabolik yang terjadi pada DM menyebabkan

perubahan patofisiologi sekunder pada berbagai sistem organ yang akan menjadi beban yang luar biasa baik bagi penderita DM itu sendiri maupun bagi sistem pelayanan kesehatan (Powers, 2015^b).

2.3.2. Klasifikasi DM

Diabetes melitus diklasifikasikan berdasarkan proses patogenik yang menyebabkan hiperglikemia, bukan berdasarkan kriteria terhadap umur munculnya penyakit pertama kali atau jenis terapi. Terdapat dua kategori umum DM, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Jenis diabetes lain mulai dikenal seiring dimengertinya berbagai patogenesisnya (Powers, 2015^b).

Diabetes melitus, apabila dilihat dari etiologinya, dapat diklasifikasikan menjadi (American Diabetes Association, 2014; Powers, 2015^b):

1. DM tipe 1 (kerusakan sel beta, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut)
2. DM tipe 2 (berkisar dari predominan resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif hingga predominan gangguan sekresi dengan resistensi insulin)
3. DM tipe spesifik lainnya
 - a. Defek genetik pada sel beta pankreas
 - b. Defek genetik pada kerja insulin

- c. Penyakit pada fungsi eksokrin pankreas (seperti pankreatitis, neoplasia, *cystic fibrosis*, pankreatektomi, hemokromatosis)
 - d. Endokrinopati (akromegali, *Cushing's syndrome*, glukagonoma, hipertiroidisme, aldosteroma, somatostatinoma)
 - e. Akibat obat-obatan atau bahan kimia
 - f. Infeksi (*cytomegalovirus*, *coxsackievirus*, rubella kongenital)
 - g. Bentuk langka diabetes imunologis (*"stiff person" syndrome*, anti-insulin reseptor antibodi)
 - h. Sindroma lain yang terkadang berkaitan dengan diabetes (*Down's syndrome*, *Klinefelter's syndrome*, *Turner's syndrome*, *Wolfram's syndrome*, *Huntington's chorea*, *Laurence-Moon-Biedl syndrome*, *myotonic dystrophy*, *porphyria*, *Prader-Willi syndrome*)
4. DM gestasional (diabetes yang berkembang pada saat kehamilan).

2.3.3. Epidemiologi DM

Prevalensi DM di seluruh dunia meningkat drastis dalam tiga dekade terakhir, dari perkiraan 30 juta kasus pada tahun 1985 menjadi 382 juta kasus pada tahun 2013. Berdasarkan kecenderungan ini, diperkirakan penderita DM akan terus meningkat hingga mencapai 662 juta penderita pada tahun 2040. Indonesia merupakan negara ketujuh dengan jumlah penderita DM dewasa terbanyak di dunia pada tahun 2015, yaitu mencapai 10 juta penderita. Jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 16,2 juta penderita di tahun

2040 (International Diabetes Federation, 2015). Menurut WHO, DM merupakan penyebab kematian nomor tiga di Indonesia, tepat dibawah stroke dan penyakit jantung iskemik. Angka kematian akibat DM di Indonesia pada tahun 2012 mencapai 100,4 ribu jiwa (WHO, 2015).

2.3.4. Kriteria Diagnosis DM

Toleransi glukosa dapat dikategorikan menjadi tiga kategori besar yaitu homeostasis glukosa normal, homeostasis glukosa terganggu, dan DM. Toleransi glukosa dapat diukur menggunakan GDP, glukosa darah 2 jam pasca TTGO, atau nilai HbA1c. Nilai GDP <100 mg/dL, nilai gula darah 2 jam pasca TTGO <140 mg/dL, dan nilai HbA1c <5,7% menunjukkan toleransi glukosa normal (Powers, 2015^b).

Homeostasis glukosa terganggu didefinisikan sebagai konsentrasi GDP antara 100-125 mg/dL yang disebut juga sebagai GDP terganggu, konsentrasi gula darah 2 jam pasca TTGO antara 140-199 mg/dL yang disebut juga sebagai toleransi glukosa terganggu, atau nilai HbA1c antara 5,7-6,4%. Keadaan ini disebut juga sebagai keadaan prediabetes, peningkatan risiko diabetes, atau hiperglikemia sedang. Individu yang masuk dalam kategori ini memiliki risiko mengidap DM yang lebih tinggi, namun tidak semua akan berkembang menjadi DM (Powers, 2015^b; Crandall & Shamoan, 2016).

Diabetes melitus ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Gejala khas pada DM antara lain poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan. Gejala lain yang dapat muncul antara lain lemah badan, kesemutan, mata kabur, serta pruritus vulvae pada wanita. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat gejala-gejala tersebut. (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Kriteria diagnosis DM menurut ADA 2014 dan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni) 2015 adalah (American Diabetes Association, 2014; Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015):

Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM

Nilai HbA1c	$\geq 6.5\%$	
Kadar glukosa plasma puasa	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	
Kadar glukosa plasma 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	
Gejala klasik DM dengan kadar glukosa plasma sewaktu	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	

Tes toleransi glukosa oral merupakan tes yang digunakan untuk menegakkan diagnosis DM saat level glukosa darah kurang tegas, saat kehamilan, atau untuk skrining DM maupun TGT. Subyek yang akan melakukan pemeriksaan TTGO tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa tiga hari sebelum pemeriksaan. Subyek yang diperiksa harus berpuasa setidaknya selama 8 jam yang dapat dimulai pada malam hari, namun tetap diperbolehkan minum air putih tanpa gula. Subyek kemudian

akan diperiksa GDP-nya pada pagi hari setelah puasa. Selanjutnya subyek diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak) yang dilarutkan ke dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit. Pasien harus berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah 2 jam setelahnya. Selama proses pemeriksaan ini, subyek yang diperiksa tetap beristirahat dan tidak merokok (Purnamasari, 2014; Nadkarni & Weinstock, 2016).

2.3.5. Patogenesis DM Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi faktor genetik yang berhubungan dengan kelainan sekresi insulin dan sekresi insulin serta faktor lingkungan seperti obesitas, makan berlebihan, kurang olahraga, stres, serta penuaan (Kaku, 2010).

2.3.5.1. Faktor Genetik

Perkembangan DM tipe 2 sangat jelas berhubungan dengan riwayat keluarga dengan diabetes. Ini dibuktikan oleh tingkat kesesuaian penyakit yang lebih besar pada kembar identik dibanding dengan kembar nonidentik. Patogenesis DM tipe 2 diperkirakan melibatkan kelainan genetik pada molekul yang berhubungan dengan sistem pengaturan metabolisme glukosa, mulai dari kelainan genetik pada gen glukokinase, gen mitokondria hingga gen reseptor insulin (Kaku, 2010).

2.3.5.2. Faktor Lingkungan

Faktor risiko lingkungan yang paling utama pada DM tipe 2 adalah obesitas, terutama obesitas sentral. Lebih dari 80% pasien dengan DM tipe 2 mengalami obesitas. Obesitas berkontribusi pada kelainan metabolisme kardinal pada diabetes dan pada resistensi insulin pada awal penyakit. Faktanya, penurunan berat badan sedikit saja melalui modifikasi diet dapat menurunkan resistensi insulin dan memperbaiki toleransi glukosa. Gaya hidup yang kurang aktivitas adalah faktor risiko lain. Penurunan berat badan dan latihan fisik dapat membantu memperbaiki sensitivitas insulin dan sering digunakan sebagai tindakan non-farmakologik pada DM yang lebih ringan (Kaku, 2010; Maitra, 2015).

2.3.6. Patofisiologi DM Tipe 2

Kelainan metabolik utama yang merupakan karakteristik DM tipe 2 adalah resistensi insulin dan disfungsi sel beta. Pada DM tipe 2, resistensi insulin mendahului munculnya hiperglikemia dan biasanya dibarengi oleh peningkatan kompensatorik fungsi sel beta dan hiperinsulinemia pada awal perkembangan penyakit. Seiring berjalannya waktu, ketidakmampuan sel beta untuk beradaptasi dalam memenuhi kebutuhan insulin untuk menjaga keadaan euglikemik

menyebabkan hiperglikemia kronik dan komplikasi jangka panjang DM (Maitra, 2015).

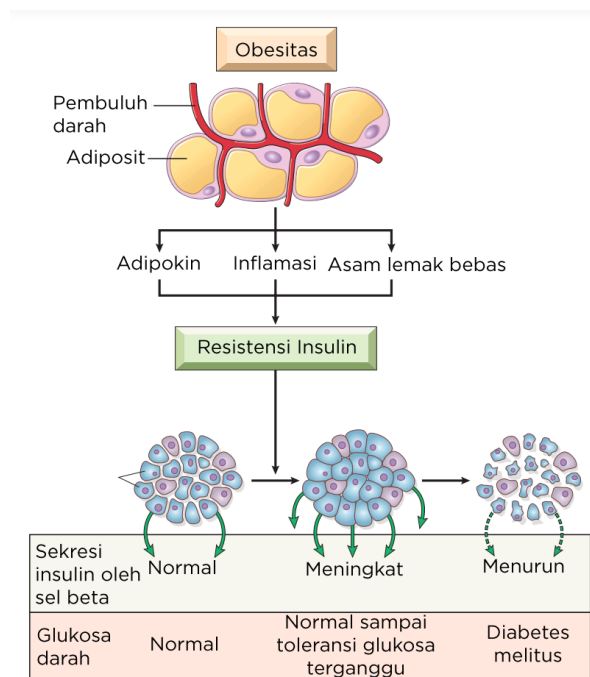
2.3.6.1. Resistensi Insulin

Resistensi insulin dapat didefinisikan sebagai penurunan responsivitas jaringan terhadap insulin. Hepar, otot rangka, dan jaringan lemak merupakan jaringan utama dimana resistensi insulin terjadi pada keadaan toleransi glukosa terganggu. Resistensi insulin menyebabkan tingginya GDP akibat produksi glukosa endogen di hati gagal dihalangi, level glukosa darah *post-prandial* yang tinggi akibat kegagalan dalam pengambilan glukosa dan sintesis glikogen oleh otot rangka setelah makan, serta asam lemak bebas yang berlebihan pada sirkulasi yang memperparah resistensi insulin akibat kerja enzim lipoprotein lipase di jaringan lemak yang tidak dihalangi (Masharani & German, 2011).

Terdapat berbagai kelainan fungsional pada jalur penghantaran sinyal insulin pada keadaan resistensi insulin. Contohnya adalah penurunan fosforilasi tirosin pada reseptor insulin dan protein IRS di jaringan perifer. Kelainan ini akan membatasi penghantaran sinyal insulin dan menurunkan level transporter glukosa GLUT-1 pada permukaan sel otot rangka

sehingga menurunkan sensitivitas insulin (Masharani & German, 2011; Maitra, 2015).

Efek dari obesitas terhadap metabolisme glukosa telah terbukti. Jaringan adiposa yang berkembang pada kondisi obesitas mensintesis dan mensekresikan metabolit dan *protein signaling* seperti leptin, adiponektin, dan TNF-alfa. Faktor-faktor ini diketahui mengganggu sekresi insulin dan sensitivitasnya dan bahkan merupakan penyebab resistensi insulin dalam berbagai percobaan klinis (IDAI, 2015).



Gambar 6. Pengaruh Obesitas terhadap Resistensi Insulin (Sumber: Maitra, 2015)

2.3.6.2. Disfungsi Sel Beta

Tidak semua yang mengalami resistensi insulin akan mengalami diabetes, meskipun mayoritas penderita DM tipe 2 mengalami resistensi insulin. Hal ini dikarenakan sel beta mereka mengkompensasi resistensi insulin yang terjadi dengan memproduksi insulin dalam jumlah yang lebih banyak. Selain itu juga terjadi hiperplasia sel beta pankreas. Jika mekanisme kompensasi ini mengalami kelainan, resistensi insulin dapat berkembang menjadi DM tipe 2. Perbedaan genetik mendasar pada mereka yang secara genetik memiliki risiko diabetes membatasi kemampuan kompensasi sel beta ini. Selain itu, deposisi lemak ektopik pada sel-sel pankreas, inflamasi lokal, dan sitokin proinflamasi dapat meningkatkan kecepatan kerusakan sel beta. Seiring dengan terjadinya kerusakan sel beta, level glukosa dan asam lemak bebas juga naik. Keduanya akan memperparah kerusakan sel beta yang terjadi (Masharani & German, 2011).

2.3.7. Komplikasi

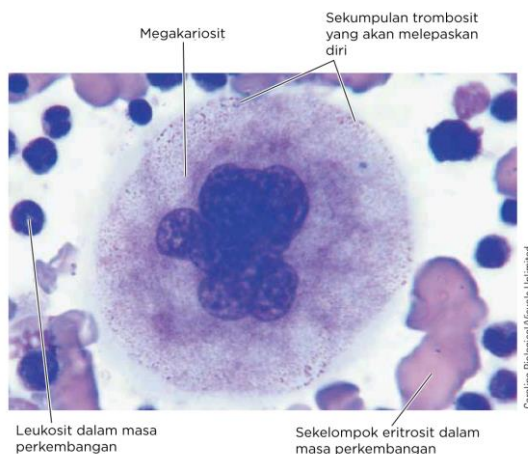
Beban klinis utama yang berhubungan dengan DM adalah terjadinya berbagai penyakit vaskular, yang terdiri dari komplikasi mikrovaskular dan peningkatan aterosklerosis pembuluh darah sedang hingga besar atau disebut juga dengan komplikasi makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular terdiri dari retinopati, neuropati, dan

nefropati yang spesifik terjadi pada penderita DM. Sedangkan komplikasi makrovaskular berupa penyakit jantung koroner (PJK), penyakit arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular juga terjadi pada pasien non-DM namun terjadi pada frekuensi yang lebih besar pada pasien DM (Powers, 2015^a).

Diabetes merupakan penyebab utama gagal ginjal, amputasi ekstremitas inferior nontraumatik, dan kasus baru kebutaan pada orang dewasa di Amerika Serikat. Diabetes juga merupakan penyebab utama penyakit jantung iskemik, gagal jantung, dan stroke. Komplikasi mikrovaskular berhubungan secara langsung dengan hiperglikemia, dengan faktor risiko utama berupa lama terjadinya diabetes dan derajat peningkatan glukosa darah (Crandall & Shamoon, 2016).

2.4. Trombosit

Trombosit merupakan fragmen-fragmen sel berukuran kecil (berdiameter sekitar 2-4 μm) yang berasal dari pecahan sel raksasa di sumsum tulang yang disebut megakariosit. Satu sel megakariosit bisa memproduksi hingga 1000 buah trombosit. Pertumbuhan megakariosit dan produksi trombosit dipengaruhi oleh hormon yang disebut trombopoietin (Sherwood, 2014).



Gambar 7. Megakariosit yang Sedang Membentuk Trombosit (Sumber: Sherwood, 2014)

Trombosit pada manusia berperan penting dalam hemostatis normal serta pendarahan dan trombosis patologis. Fungsi ini terjadi melalui proses adhesi, aktivasi dengan perubahan bentuk serta agregasi (Paniccia *et al.*, 2015).

2.4.1. Morfologi Trombosit

Trombosit akan tampak sebagai fragmen-fragmen sel kecil berwarna biru keabu-abuan dengan bentuk oval hingga bulat pada apusan yang dibuat dari darah yang diberi antikoagulan EDTA dan diwarnai dengan pewarna Wright. Di dalam sitoplasmanya terlihat pula granula berwarna ungu kemerah-merahan (Smyth *et al.*, 2015).

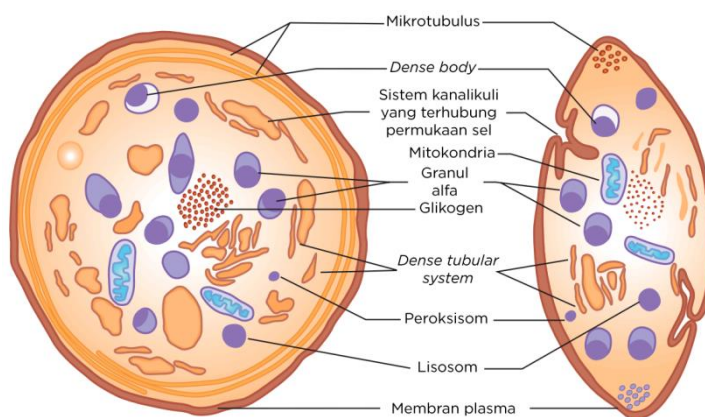
Trombosit berbentuk diskoid dan permukaan luarnya kaya akan glikoprotein. Tepat di bawah membran trombosit, terdapat mikrotubulus yang berfungsi memberikan dukungan struktural. Selain

itu juga terdapat mikrofilamen kontraktile dan sistem tubular yang berfungsi sebagai tempat metabolisme asam arakidonat (Miller & Rao, 2016).

Berbagai badan inklusi terlihat di dalam sitoplasma trombosit, termasuk di antaranya adalah mitokondria, glikogen, dan berbagai granula. Selain itu juga terlihat granula α yang berwarna lebih muda, granula "bull's-eye" yang padat, lisosom, dan peroksisom. Protein granula α berasal dari *uptake* secara endositosis maupun sintesis *de novo* oleh megakariosit. Isi dari granula ini antara lain fibrinogen, *platelet-derived growth factor* (PDGF), *von Willebrand factor* (vWF), protein multimerin, *β -tromboglobulin* (β TG), dan *heparin neutralizing platelet factor* (PF)⁴. Sedangkan isi dari granula padat berupa *adenosine diphosphate* (ADP) dan *adenosine triphosphate* (ATP), *5-hydroxytryptamine* (5-HT, serotonin), kalsium, dan *inorganic polyphosphate* (polyP) (Miller & Rao, 2016).

Terdapat berbagai glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor berbagai ligan penempelan pada permukaan trombosit. Kompleks GPIIb-IIIa, yang ketika teraktivasi berfungsi sebagai reseptor fibrinogen, merupakan glikoprotein yang paling banyak jumlahnya. Glikoprotein yang jumlahnya paling banyak nomor dua adalah GPIb α yang berfungsi sebagai reseptor vWF. Selain itu, membran trombosit juga mengandung berbagai fosfolipid berupa *phosphatidylinositol*,

phosphatidylcholine, *phosphatidylserine* (PS), dan *phosphatidylethanolamine* yang memiliki peran besar dalam fungsi trombosit (Miller & Rao, 2016).



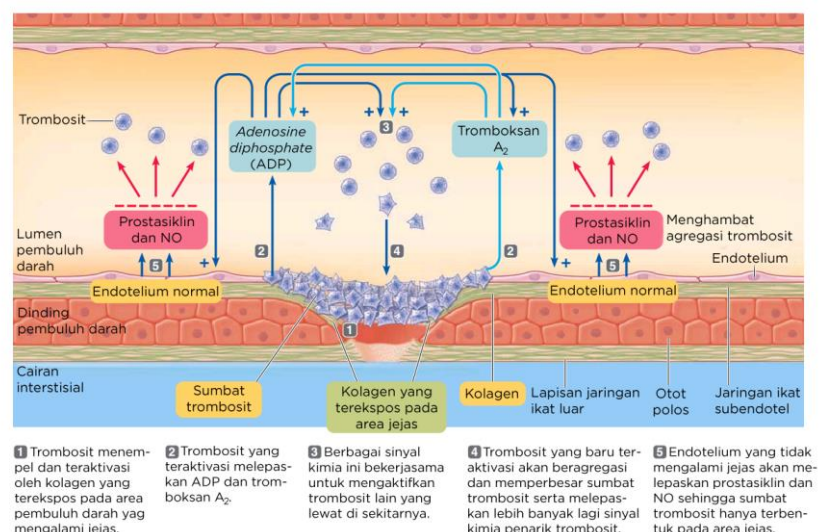
Gambar 8. Komponen Trombosit (Sumber: Smyth, 2013)

2.4.2. Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit adalah membentuk sumbat mekanik dalam respon hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Sumbat ini berfungsi untuk menghentikan kebocoran darah yang terjadi melalui pembuluh darah yang mengalami cedera. Selama proses ini, trombosit akan mengalami adhesi, pelepasan isi vesikel, dan agregasi hingga terbentuk sumbat primer. (Tortora & Derrickson, 2014).

Hemostasis adalah penghentian pendarahan dari pembuluh darah yang rusak. Hemostasis terdiri dari 3 langkah utama, yaitu spasme vaskular, pembentukan sumbat trombosit, dan koagulasi darah (Sherwood, 2014). Pembuluh darah yang mengalami kerusakan akan segera mengalami konstriksi atau spasme vaskular untuk mengurangi

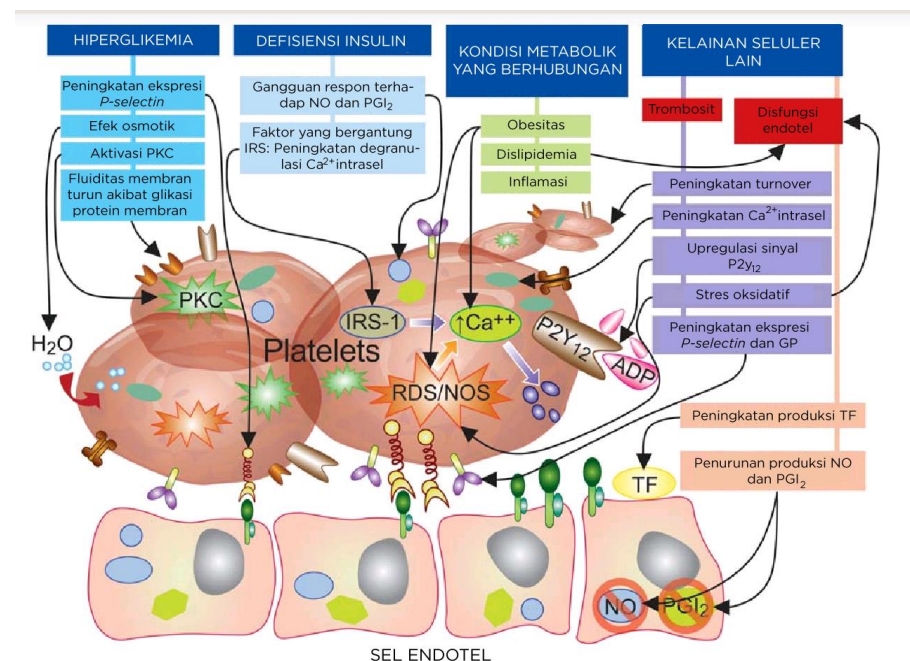
aliran darah. Selanjutnya, trombosit disekitar tempat kerusakan akan terpajan oleh kolagen dan mengalami penempelan serta aktivasi. Trombosit yang telah teraktivasi akan membentuk tonjolan-tonjolan sehingga bisa menempel pada kolagen dan trombosit lain. Trombosit juga melepaskan ADP yang akan mengaktivasi trombosit lain dan membuat permukannya lengket sehingga dapat menempel pada agregat trombosit yang sebelumnya telah terbentuk. Dilepaskan pula mediator lain berupa thromboksan A₂ yang berfungsi dalam meningkatkan agregasi trombosit dan meningkatkan pelepasan ADP. Proses ini terus berlangsung hingga membentuk sumbat mekanik yang menghentikan pendarahan. Selanjutnya akan terjadi serangkaian proses koagulasi yang melibatkan berbagai faktor koagulasi untuk memperkuat sumbat yang telah terbentuk ini (Sherwood, 2014).



Gambar 9. Pembentukan Sumbat Trombosit (Sumber: Sherwood, 2014)

2.4.3. Trombosit pada DM

Gangguan pada endotel dan fungsi trombosit ditambah lagi dengan efek berbahaya hiperlipidemia pada dinding vaskular dapat mengakibatkan vaskulopati diabetik dan trombosis. Terdapat berbagai faktor yang bertanggung jawab terhadap aktivasi trombosit dan pelepasan agen proinflamasi serta protrombotik pada DM. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah inflamasi sistemik, stres oksidatif, perubahan pada metabolisme kalsium, bioavailabilitas NO yang berkurang serta peningkatan fosforilasi protein seluler (Gasparyan *et al.*, 2011).



Gambar 10. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Disfungsi Trombosit pada DM (Sumber: Roffi *et al.*, 2011)

Trombosit pada pasien DM bersifat hiperaktif, namun hiposensitif terhadap efek anti-agregatorik dari prostasiklin dan NO. Selain itu, trombosit pada pasien DM juga menghasilkan tromboksan A₂ dalam jumlah banyak sehingga dapat melemahkan efek antiplatelet aspirin dan clopidogrel (Gasparyan *et al.*, 2011).

Proses agregasi dan adhesi trombosit dalam pembentukan sumbat primer diregulasi oleh keseimbangan antara mediator pro-agregasi dan anti-agregasi dalam darah. Endotel pembuluh darah menghasilkan mediator anti-agregasi berupa prostasiklin (PGI₂) dan nitrogen monoksida (NO) yang mendukung vasodilatasi untuk mencegah pembentukan trombus di dalam pembuluh darah yang sehat. Fungsi trombosit juga diregulasi oleh insulin melalui reseptor pada permukaan sel. Insulin bekerja melawan efek aktivasi trombosit yang dihasilkan oleh *adenosine diphosphate* (ADP), *platelet activating factor* (PAF), dan kolagen. Oleh karenanya, hiperinsulinemia diharapkan memiliki efek protektif terhadap penyakit aterotrombotik. Namun, penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa trombosit pada pasien DM tipe 2 resisten terhadap kerja insulin, NO dan PGI₂. Hal ini menunjukkan bahwa agregasi trombosit meningkat dalam keadaan resistensi insulin (Grant, 2007).

Nitrogen monoksida dan PGI₂, dibantu oleh insulin, menurunkan agregasi trombosit melalui jalur yang melibatkan *cyclic adenosine*

monophosphate (cAMP) dan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). *Cyclic adenosine monophosphate* dan cGMP akan menurunkan level kalsium intratrombosit yang berperan dalam aktivasi trombosit. Keadaan resistensi insulin menyebabkan insulin gagal meningkatkan level cAMP dan cGMP sehingga level kalsium intratrombosit meningkat dan trombosit lebih mudah mengalami aktivasi (Grant, 2007).

Disfungsi endotel merupakan karakteristik DM. Hal ini dapat meningkatkan reaktivitas trombosit akibat menurunnya produksi NO dan PGI₂ dan memicu keadaan *prothrombotic* melalui peningkatan produksi *tissue factor* (TF). Pasien pada DM juga menunjukkan berbagai abnormalitas pada trombosit berupa peningkatan ekspresi protein permukaan, bertambahnya konsentrasi kalsium sitosolik, meningkatnya *turnover* trombosit, dan stres oksidatif. Berbagai abnormalitas ini dapat meningkatkan kemampuan trombosit untuk mengalami adhesi, agregasi dan aktivasi (Colwell & Nesto, 2003; Grant, 2007).

2.4.4. Indeks Trombosit

Indeks trombosit terdiri dari 3 parameter yaitu MPV, PDW dan P-LCR. Indeks trombosit dapat diperiksa dengan alat *automated blood cells counter*. MPV merupakan salah satu penanda laboratorium

mengenai fungsi trombosit yang paling sering digunakan (Elsayed & Mohamed, 2017).

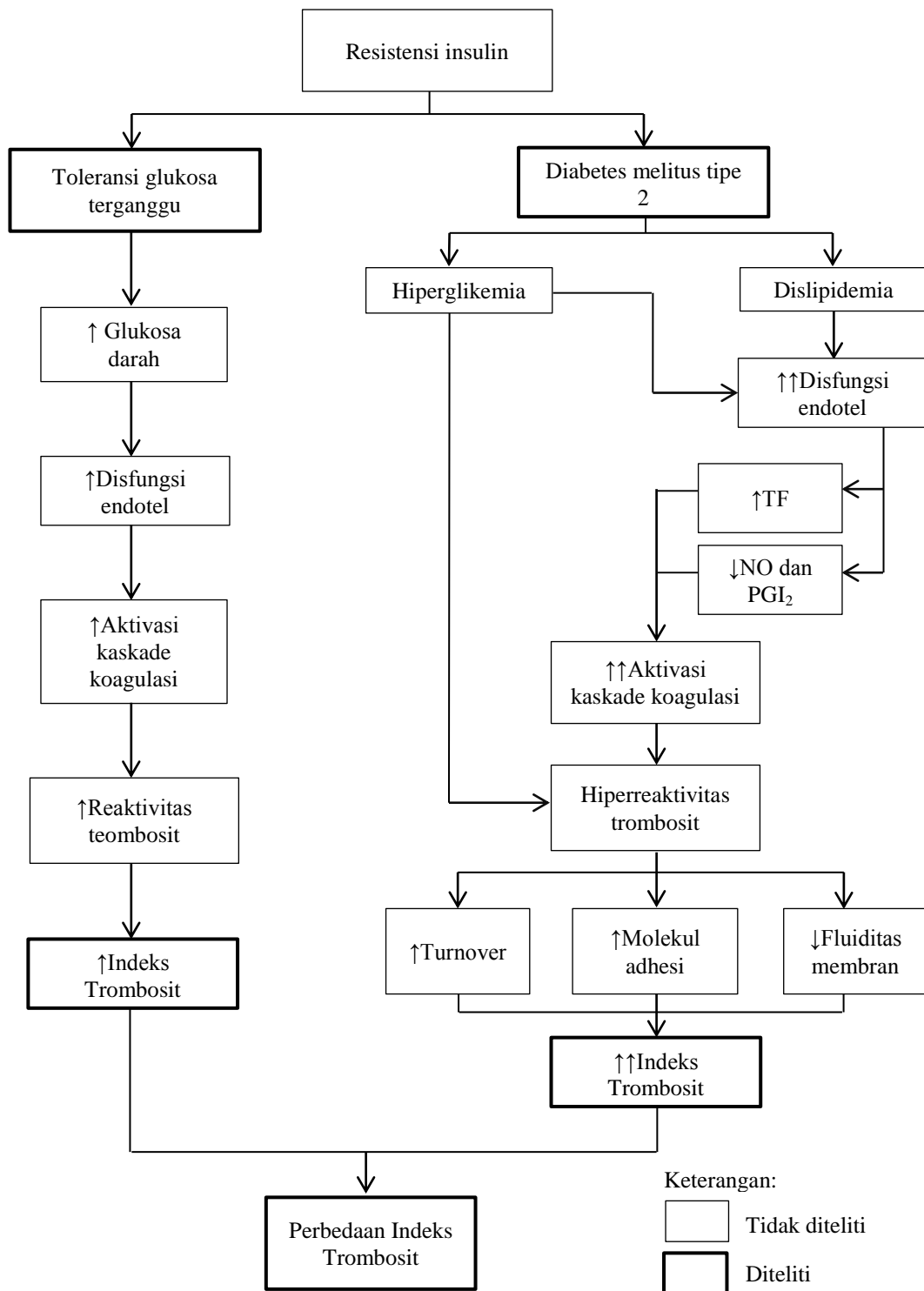
Mean platelet volume merupakan rerata ukuran trombosit pada darah dan analog dengan *mean corpuscular volume* (MCV) pada eritrosit. Nilainya berkisar antara 7.5 fL hingga 10.5. PDW menggambarkan variasi ukuran trombosit dan nilai normalnya berkisar antara 9 hingga 14 fL sedangkan P-LCR menggambarkan proporsi trombosit yang memiliki ukuran lebih dari 12 fL dan memiliki nilai normal <30%. Trombosit akan mengalami perubahan morfologi berupa perubahan bentuk menjadi sferis dan pembentukan pseudopodia saat teraktivasi. Trombosit yang membentuk pseudopodia ini akan berbeda-beda ukurannya sehingga dapat mempengaruhi PDW (Vagdatli *et al.*, 2010; Gawlita *et al.*, 2016).

Counter flow centrifugation dapat digunakan untuk memisahkan trombosit berdasarkan perbedaan volumenya. Variasi volume ini berkorelasi dengan perbedaan kepadatan, isi *dense granule*, aktivitas enzim *lactate dihydrogenase* (LDH), agregasi trombosit terhadap ADP, serta ambilan dan pelepasan serotonin. Perbedaan-perbedaan ini mendukung penggunaan MPV untuk mengukur kemampuan fungsional trombosit (Shah *et al.*, 2013).

Trombosit yang berukuran lebih besar memiliki isi granula yang lebih banyak sehingga lebih reaktif, memproduksi faktor protrombotik yang lebih banyak, melepaskan lebih banyak tromboksan A₂, serta menunjukkan kemampuan agregasi yang lebih besar terhadap ADP, kolagen atau adrenalin dibanding trombosit yang berukuran normal. Peningkatan ukuran trombosit dilaporkan terjadi pada pasien dengan faktor risiko penyakit vaskular, misalnya pada pasien diabetes, hiperkolesterolemia, serta sindroma metabolik. Selain itu, peningkatan volume trombosit juga dilaporkan sebagai faktor risiko dari infark miokard akut, iskemia serebral akut, *transient ischemic attack*, dan juga kematian setelah kejadian infark miokard (Shah *et al.*, 2013; Elsayed & Mohamed, 2017).

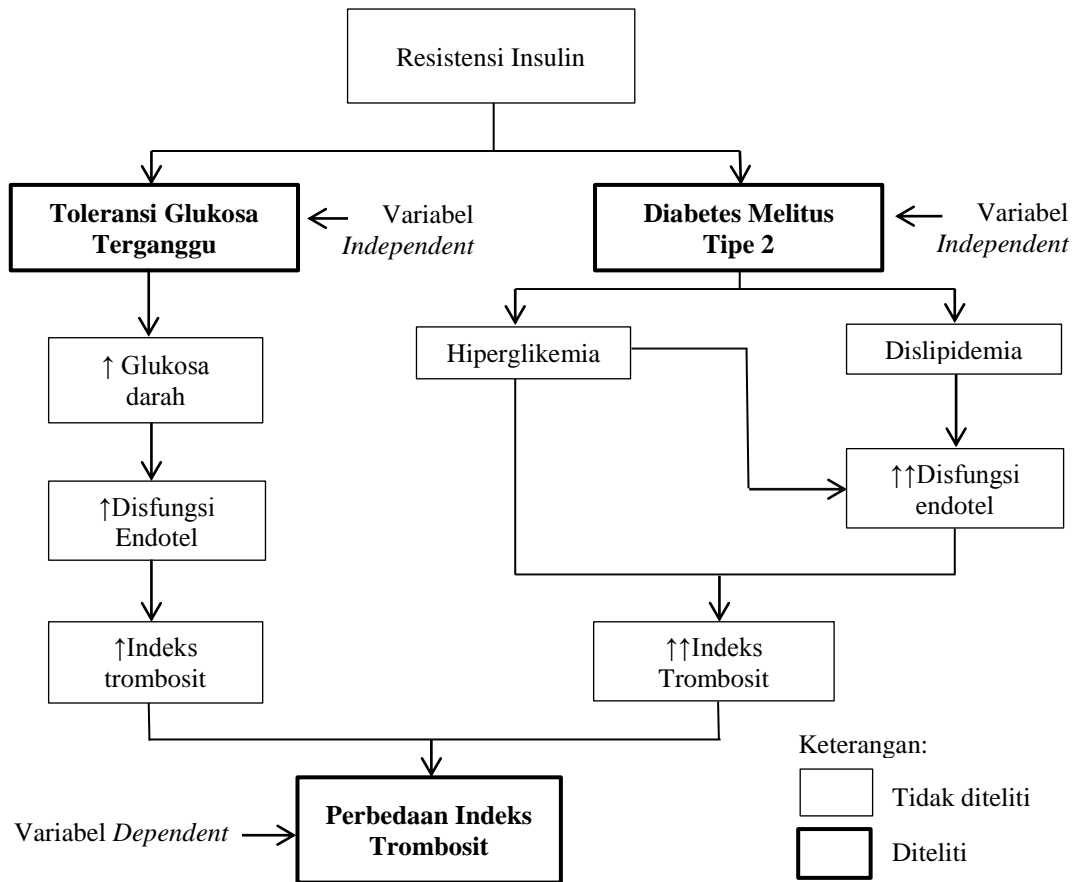
Keadaan hiperglikemik kronik pada penderita DM tipe 2 merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya aktivasi dan hiperreaktivitas trombosit. Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan nilai MPV dan fungsi trombosit pada pasien DM. Hal ini mungkin memegang peranan penting dalam perkembangan komplikasi vaskular yang dapat terjadi (Mutlu *et al.*, 2010; Radha & Selvam, 2016).

2.5. Kerangka Teori



Gambar 11. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 12. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah:

H0: Tidak terdapat perbedaan indeks trombosit pada pasien DM tipe 2 dan toleransi glukosa terganggu.

H1: Terdapat perbedaan indeks trombosit pada pasien DM tipe 2 dan toleransi glukosa terganggu.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* analitik untuk mengetahui perbedaan nilai indeks trombosit pada pasien DM tipe 2 dan TGT.

3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Departemen Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dan Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung bulan Oktober hingga Desember 2017.

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi adalah setiap subyek (baik itu manusia, binatang percobaan, data laboratorium, dan lain lain) yang memenuhi karakteristik di tentukan. Populasi target dalam suatu penelitian merupakan populasi yang menjadi sasaran akhir penerapan hasil penelitian. Sedangkan populasi terjangkau adalah bagian dari populasi target yang dapat dijangkau oleh peneliti (Notoatmodjo, 2015). Populasi target pada penelitian ini adalah pasien dengan gangguan homeostasis glukosa di Provinsi Lampung dan populasi terjangkaunya adalah pasien dengan

gangguan homeostasis glukosa di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.3.2. Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang diambil dengan prosedur tertentu hingga dianggap mewakili populasinya (Notoatmodjo, 2015).

Perhitungan sampel menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n1 = n2 = 2 \left(\frac{[Z\alpha + Z\beta]S}{X1 - X2} \right)^2$$

Keterangan:

n : jumlah sampel

Z α : deviat baku alfa ditetapkan sebesar 5% maka Z α = 1,645

Z β : deviat baku beta ditetapkan sebesar 10% maka Z β = 1,282

S : standar deviasi = 0,75 (Radha & Selvam, 2016)

X1–X2 : selisih minimal rerata yang dianggap bermakna = 0,84 (Radha and Selvam, 2016).

Hasil perhitungan:

$$n1 = n2 = 2 \left(\frac{[1,645 + 1,282]0,75}{0,84} \right)^2$$

$$n1 = n2 = 13,659 \approx 14$$

Berdasarkan hasil perhitungan, maka jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 14 sampel untuk masing-masing kelompok. Untuk menghindari kesalahan dalam pemeriksaan kriteria inklusi, sampel ditambahkan 10% dari sampel yang didapatkan yaitu sebanyak 2 orang, sehingga sampel yang

digunakan sebanyak menjadi 16 orang untuk tiap kelompok.

Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*.

3.4. Kriteria Penelitian

3.4.1. Kriteria Inklusi

3.4.1.1. Pasien dengan DM tipe 2 atau memiliki TGT.

3.4.1.2. Bersedia menjadi responden penelitian dan telah menandatangani lembar informed consent.

3.4.2. Kriteria Eksklusi

3.4.2.1. Mempunyai jumlah trombosit abnormal.

3.4.2.2. Menderita penyakit keganasan atau trombotik.

3.4.2.3. Mengonsumsi obat antikoagulan dan obat antiinflamasi non-steroid.

3.5. Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1. Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah perbedaan nilai indeks trombosit antara pasien dengan DM tipe 2 dan TGT.

3.5.2. Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah DM tipe 2 dan TGT.

3.6. Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Indeks Trombosit	Merupakan volume rata-rata trombosit yang diukur menggunakan darah vena pasien.	<i>Automated hematology analyzer</i>	Fl	Numerik
	MPV				
	PDW-CV	Merupakan pengukuran yang menunjukkan variabilitas ukuran trombosit yang diukur menggunakan darah vena pasien.	<i>Automated hematology analyzer</i>	%	Numerik
2.	DM tipe 2	Merupakan pasien yang terdiagnosis DM selama 2-3 tahun yang ditunjukkan berdasarkan pemeriksaan GDP, GD 2 jam pasca TTGO, atau HbA1c di rekam medis.	<i>Automated biochemistry analyzer</i>	(1) DM: GDP ≥ 126 mg/dL GD 2 jam pasca TTGO ≥ 200 mg/dL HbA1c $\geq 6,5\%$ Gejala klasik DM dengan GDS ≥ 200 mg/dL (2) Non-DM GDP < 126 mg/dL GD 2 jam pasca TTGO < 200 mg/dL HbA1c $< 6,5\%$ GDS < 200 mg/dL	Kategorik
3.	Toleransi glukosa terganggu	Merupakan keturunan derajat satu pasien DM dengan glukosa darah 2 jam pasca TTGO antara 140-199 mg/dL	<i>Automated biochemistry analyzer</i>	(1) TGT: GD 2 jam pasca TTGO antara 140-199 mg/dL (2) Non-TGT: GD 2 jam pasca TTGO ≥ 200 mg/dL atau < 140 mg/dL.	Kategorik

3.7. Alat, Bahan, dan Cara Penelitian

3.7.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medik, lembar observasi, alat tulis, kapas alkohol, kapas kering, tabung SST, *automated biochemistry analyzer* Horiba ABX Pentra 400, *vacutainer needle*, tabung EDTA, *handschoen*, plester, dan *automated hematology analyzer* Horiba ABX Micros 60.

3.7.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah glukosa anhidrat 75 gram, darah vena pasien sebanyak 3 cc untuk pemeriksaan glukosa, dan darah vena pasien sebanyak 3 cc untuk pemeriksaan indeks trombosit.

3.7.3. Cara Kerja Alat

Pemeriksaan glukosa untuk skrining TGT pada penelitian ini menggunakan alat *automated biochemistry analyzer* Horiba ABX Pentra 400. Sebagian besar pengukuran glukosa menggunakan metode enzimatik. Enzim yang sudah biasa digunakan untuk mengukur glukosa adalah *glucose dehydrogenase*, *glucose oxidase*, dan *hexokinase*. Reaksi-reaksi ini menghasilkan arus listrik yang proporsional dengan konsentrasi glukosa pada darah, atau produk hasil reaksi enzim yang kemudian diukur secara spektrofotometri

sebanding dengan konsentrasi glukosa awal (Nadkarni & Weinstock, 2016).

Indeks trombosit pada penelitian ini diukur dengan *automated hematology analyzer* Horiba ABX Micros 60. Horiba ABX Micros 60 merupakan alat dengan teknik *electrical impedance* untuk membedakan trombosit berdasarkan volumenya (Sysmex UK, 2016; Horiba, 2017).

Metode tradisional untuk menghitung sel adalah *electrical impedance*, yang dikenal pula sebagai metode Coulter. Darah utuh akan dialirkan diantara dua elektroda melalui celah sempit yang hanya dapat dilalui satu-persatu sel. Impedensinya akan berubah bersamaan dengan lewatnya sel. Perubahan impedensi ini sesuai dengan perubahan volume sel, sehingga didapatkan hasil berupa perhitungan jumlah dan volume sel (Sysmex Europe, 2017).

3.7.4. Prosedur Skrining TGT

Skrining TGT dilakukan dengan pemeriksaan TTGO dengan langkah-langkah berikut:

- 1) Melakukan *informed-consent* kepada subjek penelitian.
- 2) Meminta subjek untuk tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa selama 3 hari sebelum pemeriksaan serta

meminta subjek untuk tetap beristirahat dan tidak merokok selama pemeriksaan.

- 3) Meminta subjek untuk berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, namun tetap memperbolehkan subjek untuk minum air putih tanpa gula.
- 4) Memberikan glukosa anhidrat 75 gram yang sudah dilarutkan dalam air sebanyak 250 ml kepada subjek dan meminta untuk meminum larutan tersebut dalam waktu 5 menit.
- 5) Meminta subjek untuk berpuasa lagi selama 2 jam setelah meminum larutan glukosa.
- 6) Membersihkan daerah yang akan diambil darahnya dengan kapas alkohol.
- 7) Mengaspirasi darah sebanyak 3 ml pada vena mediana cubiti dengan *vacutainer needle*.
- 8) Menulis identitas responden pada tabung SST.
- 9) Memasukkan sampel darah ke dalam tabung.
- 10) Mengirimkan sampel darah ke laboratorium patologi klinik.

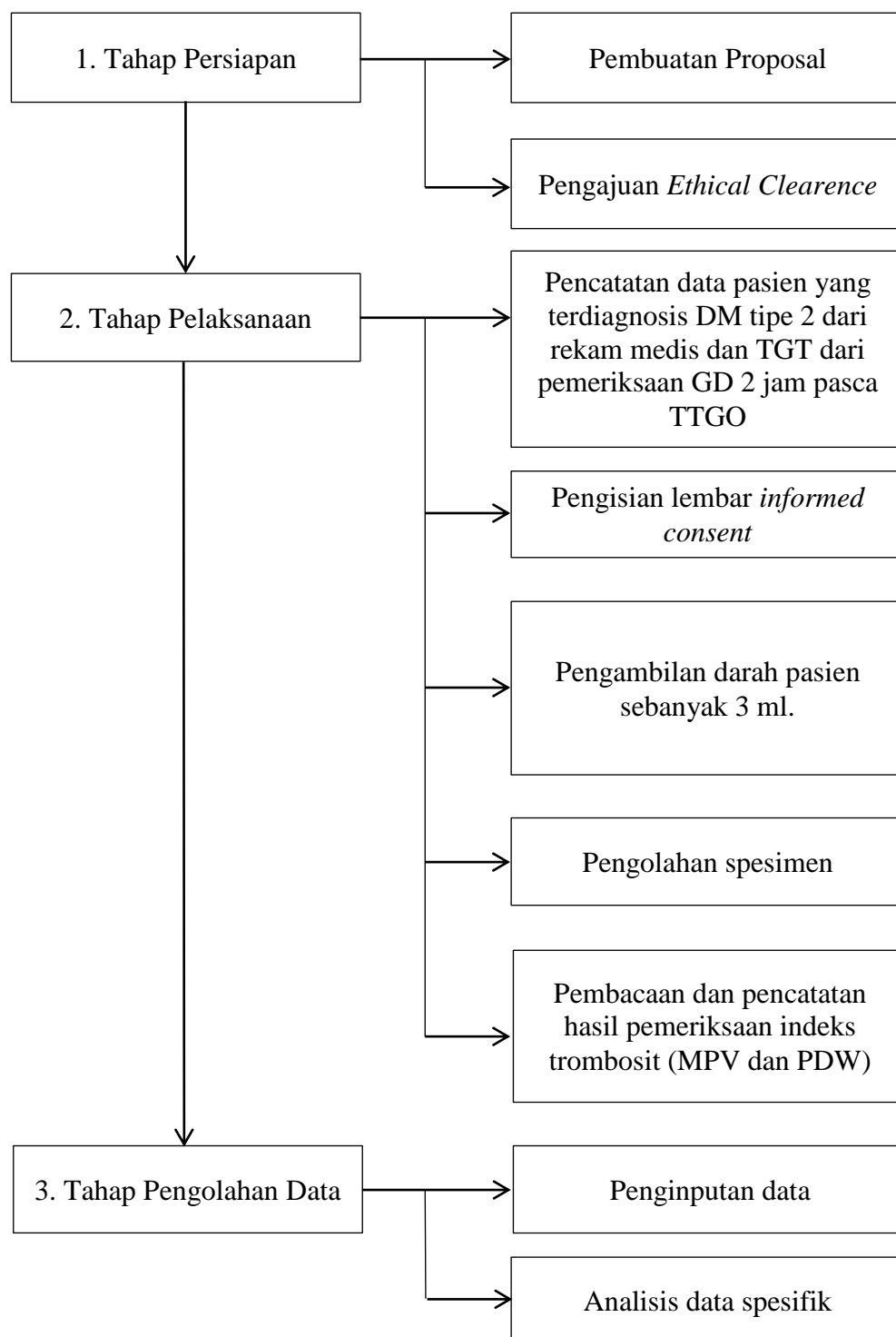
3.7.5. Prosedur Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel darah dari subjek pasien DM tipe 2 maupun toleransi glukosa terganggu dilakukan sebanyak satu kali dengan cara berikut:

- 1) Melakukan *informed-consent* kepada subjek.
- 2) Mencuci tangan dan menggunakan *handschoen*.

- 3) Membersihkan daerah yang akan diambil darahnya dengan kapas alkohol.
- 4) Mengaspirasi darah sebanyak 3 ml pada vena mediana cubiti dengan *vacutainer needle*.
- 5) Menulis identitas responden pada tabung EDTA.
- 6) Memasukkan sampel darah ke dalam tabung.
- 7) Mengirimkan sampel darah ke laboratorium patologi klinik.

3.8. Alur Penelitian



Gambar 13. Alur Penelitian

3.9. Pengolahan dan Analisis Data

3.9.1. Pengolahan Data

Data yang didapatkan dari proses pengumpulan data akan diubah ke dalam bentuk tabel untuk kemudian diolah menggunakan program pengolahan data statistik. Proses pengolahan data menggunakan komputer ini terdiri dari beberapa langkah (Notoatmodjo, 2015):

- 1) *Editing*, kegiatan pengecekan dan perbaikan isian formulir atau kuesioner.
- 2) *Coding*, untuk mengonversi data yang dikumpulkan selama penelitian ke dalam simbol yang sesuai untuk keperluan analisis.
- 3) *Data entry*, memasukkan data ke dalam program komputer.
- 4) *Cleaning*, pengecekan ulang data dari setiap sumber data atau responden untuk melihat kemungkinan adanya kesalahan kode, ketidaklengkapan, dan kemudian dilakukan koreksi.
- 5) *Output computer*.

3.9.2. Analisis Data

1. Analisis Univariat

Analisis Univariat bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik tiap variabel penelitian. Bentuk analisis univariat tergantung dari jenis datanya. Untuk data numerik digunakan nilai mean atau rata-rata, nilai minimum dan maksimum dan standar deviasi. Pada umumnya dalam analisis

ini hanya menghasilkan distribusi frekuensi dan persentasi dari tiap variabel (Notoatmodjo, 2015).

2. Analisis Bivariat

Hasil analisis univariat yang menggambarkan karakteristik atau distribusi setiap variabel dapat dilanjutkan dengan analisis bivariat. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah *unpaired t-test*. Uji ini dipilih karena peneliti akan membandingkan dua kelompok variabel yang tidak berpasangan yaitu nilai indeks trombosit pada kelompok pasien DM tipe 2 dan kelompok pasien dengan toleransi glukosa terganggu. Dalam penelitian ini jumlah sampel adalah sebesar 32 sampel, sehingga uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* (Notoatmodjo, 2015).

3.10. Etika Penelitian

Peneliti mengajukan *ethical clearance* kepada tim ahli etik FK Unila dan telah disetujui dalam Persetujuan Etik No: 3657/UN26.8/DL/2017.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Dari hasil penelitian perbedaan indeks trombosit pada pasien DM tipe 2 dan TGT di poli penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2017, didapatkan simpulan sebagai berikut:

1. Rerata nilai MPV pada pasien DM tipe 2 adalah 9,375fL sedangkan rerata nilai PDW-CV pada pasien DM tipe 2 adalah 18,1 %
2. Rerata nilai MPV pada subyek dengan TGT adalah 9,194 fL sedangkan rerata nilai PDW-CV pada subyek dengan TGT adalah 17,2 %.
3. Tidak terdapat perbedaan antara MPV maupun PDW pada pasien DM tipe 2 dan subyek dengan TGT.

5.2. Saran

1. Penelitian selanjutnya dilakukan dengan sampel yang lebih besar.
2. Penelitian selanjutnya mempertimbangkan jenis pengobatan serta status kontrol pasien DM.
3. Kontrol glikemik perlu dilakukan sejak fase prediabetes untuk mencegah berbagai komplikasi yang dapat terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 37(1): 81–90.
- American Diabetes Association. 2016. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 40(1): 1–100.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, Laporan Nasional 2013. Jakarta: Kemenkes RI.
- Bostan F, Coban E. 2011. The relationship between levels of von Willebrand factor and mean platelet volume in subjects with isolated impaired fasting glucose. *Med Sci Monit*. 17(6): 1-4.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. 2010. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 8(1):148–56.
- Coban, E., Kucuktag, S. and Basyigit, S. 2007. Platelet activation in subjects with impaired glucose tolerance. *Platelets*. 18(8): 591–4.
- Colwell JA, Nesto RW. 2003. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*. 26(7): 2181–88.
- Crandall J, Shamon H. 2016. Diabetes mellitus. Dalam: Goldman L, Schafer AI, penyunting. *Goldman-Cecil Medicine*. Edisi ke-25. Philadelphia: Elsevier Saunders. hlm. 1542–48.
- Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. 2003. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part 1. *J Am Heart Assoc*. 108(12):1527–32.
- Davì G, Patrono C. 2007. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Z Med J*. 357(24): 2482–2494.
- Demirtas, L., Degirmenci, H., Akbas, E. M., Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, Ozcicek F. 2015. Association of hematological indices with diabetes, Impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 8(7): 11420–7.

- Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. 2009. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 23(2): 89–94.
- Dolasik I, Sener SY, Celebi K, Aydin ZM, Korkmaz U, Canturk Z. 2013. The effect of metformin on mean platelet volume in diabetic patients. *Platelets*. 24(2): 118–21.
- Elsayed AM, Mohamed GA. 2017. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio as a risk stratification tool in the assessment of severity of acute ischemic stroke. *Alexandria Med J*. 53(2): 67–70.
- Ferreiro JL, Gómez-hospital JA, Angiolillo DJ. 2010. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 7(4): 251-9.
- Gawlita M, Wasilewski J, Osadnik T, Reguła R, Bujak K, Gonera M. 2016. Mean platelet volume and platelet-large cell ratio as prognostic factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *Folia Cardiol*. 10(6): 418–22.
- Gokulakrishnan K, Deepa R, Mohan V, Gross MD. 2006. Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome. *Metabolism*. 55(2): 237–42.
- Grant PJ. 2007. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 262(2): 157–72.
- Guyton AC, Hall JE. 2015. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Edisi ke-13. Philadelphia, PA: Saunders. hlm. 983-92.
- Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. 1988. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 5(1): 63–9.
- Horiba. 2017. Horiba micros 60. Tersedia di: <http://www.horiba.com/us/en/medical/products/hematology/abx-micros/abx-micros-60-details/abx-micros-60-905/> (Diakses pada: 14 Desember 2017).
- IDAI. 2015. *Konsensus nasional pengelolaan diabetes mellitus tipe 2*. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia. hlm. 5-6.
- International Diabetes Federation. 2015. *IDF diabetes atlas*. Edisi ke-7. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. hlm. 47-98.
- Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, Alvi F. 2013. Role of platelet indices, glycemic control and hs-crp in pathogenesis of vascular complications in type-2 diabetic patients. *Pak J Med Sci*. 29(1): 152–6.

- Kaku K. 2010. Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *Japan Med Assoc J.* 60(5–6): 361–8.
- Kumar S, Das A. 2011. Diabetes, platelet dysfunction and cardiovascular events. *Medicine Update.* hlm. 121.
- Kurt H, Demirkiran D, Sari Y, Toprak O, Kara H, Caner B. 2017. The increment of mean platelet volume in early stages of prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res.* 28(4): 1633–7.
- Maitra A. 2015. The endocrine system. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, penyunting. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* Edisi ke-9. Philadelphia: Elsevier Saunders. hlm. 1073–140.
- Masharani U, German MS. 2011. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Dalam: Gardner DG, Shoback D, penyunting. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology.* Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Medical. hlm. 573–656.
- Miller JL, Rao AK. 2016. Platelet disorders and von willebrand disease. Dalam: Henry JB, McPherson RA, Pincus MR, penyunting. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* Edisi ke-23. Philadelphia: Saunders Elsevier. hlm. 812-33.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. 2013. *Clinically Oriented Anatomy.* Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. hlm. 265-8.
- Mutlu F, Güven K, Yilmaz A, Aydin H, Korkmaz I. 2010. Platelet aggregation responses in type 2 diabetic patients. *Health.* 2(7): 708–12.
- Nadkarni P, Weinstock RS. 2016. Carbohydrates. Dalam: Henry JB, McPherson RA, Pincus MR, penyunting. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* Edisi ke-23. Philadelphia: Saunders Elsevier. hlm. 205-21.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, Kahn R. 2007. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diabetes Care.* 30(3): 753–9.
- Notoatmodjo S. 2015. *Metodologi penelitian kesehatan.* Jakarta: Rineka Cipta. hlm. 171-87.
- Ozder A, Eker HH. 2014. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose : a cost-effective tool in primary health care. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(8): 2292–7.

- Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. 2015. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* 11: 133–48.
- Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. 2004. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets.* 15(8): 475–8.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2015. Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI. hlm. 11-4.
- Powers AC. 2015^a. Diabetes mellitus: complications. Dalam: in Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, Hauser SL, Jameson JL, penyunting. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi ke-19. New York: McGraw-Hill Education. hlm. 2422–30.
- Powers AC. 2015^b. Diabetes mellitus: diagnosis, classification, and pathophysiology. Dalam: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, Hauser SL, Jameson JL, penyunting. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi ke-19. New York: McGraw-Hill Education. hlm. 2399–407.
- Radha RKN, Selvam D. 2016. MPV in uncontrolled and controlled diabetics its role as an indicator of vascular complication. *J Clin Diagn Res.* 10(8): 22–6.
- Purnamasari, D. 2014. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. Dalam: Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., K, M. S., Setiyohadi, B., and Syam, A. F., penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-6. Jakarta: Intrna Publishing. hlm. 2325–9.
- Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. 2011. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J.* 32(22): 2748–57.
- Schneider DJ. 2009. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care.* 32(4): 525–7.
- Shah PA, Mir RA, Kamili MMA, Bardi GH, Masoodi ZA. 2013. Role of mean platelet volume in ischemic stroke. *JKScience.* 15(35): 136-9.
- Sherwood L. 2014. *Human Physiology: from Cells to Systems*. Edisi ke-9. Belmont, CA: Brooks Cole. hlm. 405-12.
- Smyth SS. 2013. Platelet structure and function in hemostasis and thrombosis. Dalam: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RTJr, Paraskevas F, et al, penyunting. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Edisi ke-13. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. hlm. 389-410.

- Smyth SS, Whiteheart S, Italiano JEJ, Bray P, Collier BS. 2015. Platelet morphology, biochemistry, and function. Dalam: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al, penyunting. Williams Hematology. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Medical. hlm. 1829-1913.
- Su Y, Liu XM, Sun YM, Jin HB, Fu R, Wang YY, Wu Y, Luan Y. 2008. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes. *Int J Clin Pract.* 62(6): 877–82.
- Sysmex Europe. 2017. Fluorescence flow cytometry. Tersedia di: <http://www.sysmex-europe.com/academy/knowledge-centre/measurement-technologies/fluorescence-flow-cytometry.html> (Diakses pada: 28 Maret 2017).
- Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. 2010. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia.* 14(103): 28–32.
- Vernekar PV. 2013. Comparison of Mean Platelet Volume in Type 2 Diabetics on Insulin Therapy and on Oral Hypoglycaemic Agents. *J Clin Diagn Res.* 7(12): 2839-40.
- Vizioli L, Muscari S, Muscari A. 2009. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.* 63(10): 1509–15.
- WHO. 2015. Indonesia: WHO statistical profile. Tersedia di: <http://www.who.int/countries/idn/en/> (Diakses pada: 14 Maret 2017).
- Wu J, Lei MX, Liu L, Huang YJ. 2007. Changes of endothelium-dependent vasodilation in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 32(4): 609–14.
- Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. 2015. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 31(4): 402–10.