

The Relation Between ABI Score with Platelet Count in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Dhanita Issanti Putri¹, Agus Widyatmoko²

¹ *Faculty of Medicine, University of Muhammadiyah Yogyakarta*

² *Department of Internal Medicine Faculty of Medicine and Health Sciences University of Muhammadiyah Yogyakarta*

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is one of the most common chronic disease in almost all. Globally it is estimated that 382 million people suffer from diabetes mellitus (8.3%) and the prevalence of diabetes mellitus that occur in the productive age in the country of Indonesia is 4.6%. The nature of the progression of diabetes mellitus is very fast, the examination should be performed to screen for complications. To determine the risk of complications of the large blood vessels (Peripheral Artery Disease) can be checked using the Ankle Brachial Index (ABI). Several biomarkers in inflammatory pathway also plays a role in determining susceptibility to diabetes complications, and therefore examination of blood parameters, such as leukocytes, platelets, hematocrit, and others are also important. This study was conducted to determine whether there is a relationship between ABI Score with platelet levels in patients with diabetes mellitus type II.

Methods: Cross sectional study with purposive sampling was conducted on all samples. Collected 30 samples with inclusion criteria, ie men and women who have a history of type 2 diabetes mellitus aged 45-70 and exclusion criteria for patients with diabetes mellitus type II with dengue infection, typhoid infection, dehydration, diarrhea. Subject measured ABI Score and platelet levels.

Results: From these studies found patients with borderline ABI Score as many as 7 samples (23.333%) and ABI normal scores are as many as 23 samples (76.667%). While the total patients platelet levels with the lowest levels 190000 / mm³ and the highest levels of 320000 / mm³. Dari correlation analysis ABI score with platelet levels, figures obtained significance correlation of 0.000 ($p < 0.05$), which means there is a significant correlation between ABI score with platelet levels. Also obtained the test results with the Pearson correlation coefficient of correlation is -0.692, which means there is a correlation between the decrease in ABI score with elevated levels of platelets.

Conclusion: From the research that has been done can be concluded that there is a relationship ABI score with platelet levels in patients with diabetes mellitus type II with the results of the significance of the correlation coefficient of 0.000 and the correlation is -0, 692 which means that the direction of the correlation is negative and the strength of the correlation is strong. This means that individuals with high scores ABI has tended to increase platelet levels (thrombocytosis).

Keywords: Diabetes mellitus, increased ABI score, thrombocytosis.

INTISARI

Latar Belakang: Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis yang paling umum di hampir semua. Secara global diperkirakan bahwa 382.000.000 orang menderita diabetes melitus (8,3%) dan prevalensi diabetes mellitus yang terjadi pada usia produktif di negara Indonesia adalah 4,6%. Sifat progresifitas dari diabetes mellitus ini sangat cepat, maka pemeriksaan untuk skrining komplikasi harus dilakukan. Untuk mengetahui adanya resiko komplikasi pada pembuluh darah besar (*Peripheral Artery Disease*) dapat diperiksa menggunakan *Ankle Brachial Index* (ABI). Beberapa biomarker pada jalur inflamasi juga berperan dalam menentukan kerentanan terhadap komplikasi diabetes, maka dari itu pemeriksaan parameter darah, misalnya leukosit, trombosit, hematokrit, dan lain-lain juga penting dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara ABI Score dengan kadar trombosit pada pasien diabetes mellitus tipe II.

Metode: Cross sectional dengan purposive sampling dilakukan terhadap seluruh sampel. Terkumpul 30 sampel dengan kriteria inklusi yaitu laki-laki dan perempuan yang mempunyai riwayat diabetes mellitus tipe 2 dengan usia 45-70 dan kriteria eksklusi penderita diabetes mellitus tipe II dengan infeksi dengue, infeksi tifus, dehidrasi, diare. Subjek diukur ABI Score dan kadar trombosit.

Hasil: Dari penelitian tersebut didapatkan pasien dengan ABI Score borderline sebanyak 7 sampel (23,333%) dan ABI Score normal adalah sebanyak 23 sampel (76,667%). Sedangkan total pasien kadar trombosit dengan kadar terendah 190000/mm³ dan kadar tertinggi 320000/mm³. Dari analisis korelasi ABI score dengan kadar trombosit, didapatkan angka signifikansi korelasi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat korelasi yang signifikan antara ABI score dengan kadar trombosit. Diperoleh juga hasil uji korelasi Pearson dengan koefisien korelasi yaitu -0,692 yang berarti terdapat hubungan antara penurunan ABI score dengan peningkatan kadar trombosit.

Kesimpulan: Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan ABI score dengan kadar trombosit pada penderita diabetes mellitus tipe II dengan hasil signifikansi korelasi 0,000 dan koefisien korelasinya yaitu -0,692 yang berarti arah korelasinya adalah negatif dan kekuatan korelasinya kuat. Ini berarti individu dengan ABI score tinggi memiliki kadar trombosit yang cenderung meningkat (trombositosis).

Kata kunci: Diabetes mellitus, peningkatan ABI score, trombositosis.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik tingginya kadar gula darah melebihi normal (hiperglikemia) yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun kedua-duanya yang menyebabkan abnormalitas lemak, karbohidrat dan protein di dalam tubuh. Menurut organisasi kesehatan dunia yaitu *World Health Organization* (WHO) 177 juta penduduk dunia yang menderita diabetes mellitus, sekitar 80% diantaranya diduduki oleh negara-negara berkembang. *World Health Organization* juga melaporkan, Indonesia menempati urutan ke empat terbesar dari jumlah penderita diabetes melitus dengan prevalensi 8,6% dari total penduduk, lalu posisi urutan di atas Indonesia yaitu negara India, China dan Amerika Serikat. Diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia mencapai 21,3 juta orang. Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol pada pasien diabetes melitus akan menyebabkan berbagai komplikasi, baik yang bersifat akut maupun yang kronik, Komplikasi akut meliputi ketoasidosis diabetik, hiperosmolar non ketotik dan hipoglikemia. Sedangkan komplikasi kronik meliputi makroangiopati, mikroangiopati dan neuropati.

Peripheral Artery Disease atau biasa disebut kaki diabetik bentuk yang sering dari *Peripheral Vaskular Disease* (PVD) yang termasuk dalam komplikasi makrovaskuler diabetes melitus. *Peripheral Artery Disease* adalah infeksi, ulkus, dan atau kerusakan pada jaringan yang berhubungan dengan gangguan pada saraf dan aliran darah pada kaki. Gangguan pada saraf dan aliran darah ini disebabkan karena hiperglikemia dan diabetes melitus yang tidak terkontrol.

Ankle Brachial Index (ABI) adalah salah satu pemeriksaan untuk mendiagnosis penyakit arteri perifer secara sederhana, non-invasif, objektif, murah, serta memiliki keakuratan yang tinggi dengan sensitivitas 95% dan spesifisitas 94-100%. Diagnosis *Peripheral Artery*

Disease (PAD) ditetapkan berdasarkan nilai ABI $<0,90$ (*cut of point 0,9*) pada kedua tungkai dengan kesensitifitas 95% dan spesifitas 99% signifikan dengan PAD menggunakan angiografi. ABI ditentukan dengan menggunakan alat *spygmanometer*. Nilai ABI kanan dan kiri dihitung dengan membagi tekanan sistolik pada dorsalis pedis dan posterior tibia atau pergelangan kaki (*ankle*) pada masing masing tungkai dengan tekanan sistolik tertinggi pada kedua lengan atas (*brachial*). Dua nilai terburuk menentukan ABI pada tiap pasien.

Pada diabetes melitus terjadi hiperkoagulabilitas dengan aktivasi trombosit yang bersifat kronik, pengaktifan sistem koagulasi dan penurunan fibrinolisis. Terjadi perubahan fungsi trombosit pada penderita DM, yaitu : (1) trombosit yang immatur, lebih besar dan lebih reaktif disintesis dari sumsum tulang, (2) trombosit teraktivasi ketika terpajan pada *metabokic mileu* pada DM dan yang (3) trombosit teraktivasi karena kerusakan pembuluh darah. Sel endotel mensintesis substansi-substansi yang dapat menghambat trombosit dan juga sebagai vasodilator pembuluh darah seperti NO dan PG12, sel endotel juga mensintesis substansi-substansi yang dapat mengaktifkan trombosit dan juga sebagai vasokonstriktor pembuluh darah seperti endotelin dan angiotensin II. Pada penderita DM terjadi ketidakseimbangan antara dua komponen tersebut yaitu terjadi peningkatan substansi yang mengaktifkan trombosit dan substansi yang menyebabkan vasokonstriksi. Apabila penderita diabetes melitus Tipe II mengalami komplikasi makrovaskuler yaitu *peripheral artery disease* dan mengalami cedera serta inflamasi yang terus berlanjut maka akan terjadi peningkatan agregasi trombosit dan mulai terbentuk bekuan darah (trombus). Sebagian dinding pembuluh darah diganti dengan jaringan parut yang mengubah struktur pembuluh darah. Hasil akhirnya adalah pembentukan deposit jaringan parut, pembentukan bekuan yang berasal dari trombosit dan proliferasi otot polos

BAHAN DAN CARA

Desain penelitian ini menggunakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. *Cross sectional* adalah jenis penelitian yang menekankan waktu pengukuran atau observasi data variabel independen dan dependen hanya satu kali pada satu saat dan tidak ada tindak lanjut. Teknik yang digunakan adalah *Purposive sampling* yaitu mengambil sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah Pasien yang terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Karanganyar, pasien yang memiliki riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dengan usia antara 45- 70 tahun dan bersedia menjadi responden penelitian dengan mengisi *informed consent*. Sedangkan untuk kriteria eksklusi adalah pasien dengan riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan disertai infeksi sekunder dengue, pasien dengan riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan disertai infeksi sekunder tifus, pasien dengan riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dengan keluhan dehidrasi dan pasien dengan riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dengan keluhan diare. Untuk menentukan besar sampel tunggal minimal pada uji hipotesis dengan menggunakan korelasi (r) dipergunakan rumus.

$$N = [(Z\alpha + Z\beta) / C]^2 + 3$$

Keterangan :

N = jumlah sampel

C = $0,5 \ln [(1 + r) / (1 - r)]$

r = koefisien korelasi dari penelitian sebelumnya

bila $r = 0,5$; ditetapkan $Z\alpha = 1,960$; $Z\beta = 0,842$; maka dari perhitungan dengan rumus diatas didapatkan jumlah sampel minimal sebanyak 30 orang karena r didapatkan dengan nilai 0,5 dari keaslian penelitian penulis yaitu

''Study of the association of adrenomedullin and basic-fibroblast growth factors with the peripheralarterial blood flow and endothelial dysfunction biomarkers in type 2 diabetic patients with peripheral vascular insufficiency''

Pengukuran *Ankle Brachial Index Score* dan darah rutin dilakukan secara langsung terhadap pasien. Pengukuran *ABI Score* dilakukan menggunakan *sphygmomanometer* dan stetoskop, dilakukan pemeriksaan pada lengan kanan dan kaki kanan secara bersamaan kemudian lengan kiri dan kaki secara bersamaan. Sebelum pemeriksaan berlangsung terlebih dahulu menjelaskan dan meminta ijin kepada pasien bila bersedia menjadi responden dengan mengisi *informed consent*. Setelah itu dilakukan pengambilan darah rutin yaitu trombosit secara langsung kepada pasien yang di lakukan oleh petugas Puskesmas Karanganyar Kebumen. Kami memilih sampel berjumlah 30 sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan subyek penelitian sebanyak 30 pasien yang memiliki riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 yang ada di Puskesmas Karanganyar. Subyek penelitian ini dinyatakan masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi.

1. Data Deskriptif Subjek Penelitian

Tabel 1. Deskripsi Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Kelompok	Sampel
Laki-Laki	11 (36,667%)
Perempuan	19 (63,333%)
Jumlah	30

Tabel diatas menjelaskan bahwa kebanyakan pasien pada keseluruhan sampel adalah perempuan yaitu sebanyak 19 orang (63,333%) sedangkan laki-laki sebanyak 11 orang (36,667%).

Tabel 2. Deskripsi Subjek Penelitian Berdasarkan Usia

Kelompok	Sampel	<i>Shapiro Wilk</i>
Rata-rata usia pada subjek laki-laki	54,454 ± 6,548 (45-65)	$p = 0,470$
Rata-rata usia pada subjek perempuan	57,632 ± 6,793 (46-69)	$p = 0,470$

Keterangan: Rerata ± SD (minimal-maksimal)

Tabel diatas menjelaskan bahwa rata-rata usia subjek laki-laki pada keseluruhan sampel adalah 54,454 tahun, standar deviasi (SD) 6,548 tahun dengan usia termuda 45 tahun dan usia tertua 65 tahun. Pada subjek perempuan rata-rata usianya adalah 57,632 tahun, standar deviasi (SD) 6,793 tahun dengan usia termuda 46 tahun dan usia tertua 69 tahun.

2. Data Kadar Gula Darah Sewaktu, Kadar Hematokrit dan Kadar Trombosit

Tabel 3. Rata-rata GDS, Hematokrit, Leukosit

Rerata kadar GDS	273,333 ± 106,685 (118-473)	$p = 0,076$
Rerata kadar Hematokrit	30,113 ± 4,289 (20-36)	$p = 0,093$
Rerata kadar Leukosit	8658,333 ± 1782,002 (5500-12550)	$p = 0,098$

Keterangan: Rerata ± SD (minimal-maksimal)

Tabel diatas menjelaskan tentang kadar GDS, kadar hematokrit dan kadar leukosit. Rata-rata kadar GDS subjek adalah 273,333 mg/dL, SD 106,685 mg/dL dengan kadar GDS terendah 118 mg/dL dan kadar GDS tertinggi 473 mg/dL. Rata-rata kadar hematokrit 30,113%, SD 4,289% dengan kadar terendah 20% dan kadar tertinggi 36%. Rata-rata kadar leukosit 8658,333/mm³ SD 1782,002/mm³ dengan kadar terendah 5500/mm³ dan kadar tertinggi 12550/ mm³.

3. Data Hubungan Kadar Trombosit dan ABI Score

Tabel 4. Rata-rata Trombosit

Rerata kadar Trombosit	236666,667± 39942,487 (190000-320000)	$p = 0,061$
------------------------	--	-------------

Keterangan: Rerata ± SD (minimal-maksimal)

Tabel diatas menjelaskan bahwa rata-rata kadar trombosit pada seluruh sampel adalah 236666,667/mm³, SD 39942,487/mm³ dengan kadar terendah 190000/mm³ dan kadar tertinggi 320000/ mm³. Uji normalitas Saphiro Wilk menunjukkan $p= 0,061$ ($p>0,05$) maka dengan demikian sampel berasal dari populasi yang berdistribusi normal.

Tabel 5. Rata-rata ABI

Rerata kadar ABI Normal	1,026 ± 0,026 (1,000-1,100)	$p = 0,072$
Rerata kadar ABI Borderline (0,900-0,999)	0,936 ± 0,039 (0,871-0,987)	$p = 0,072$

Keterangan: Rerata ± SD (minimal-maksimal)

Tabel diatas menjelaskan bahwa rata-rata ABI *Score* pada 23 sampel (76,667%) yang mempunyai ABI normal adalah 1,026, SD 0,026 dengan *score* terendah 1,000 dan *score* tertinggi 1,100. Rata-rata ABI *Score* pada 7 sampel (23,333%) yang mempunyai ABI borderline adalah 0,936, SD 0,039 dengan *score* terendah 0,871 dan *score* tertinggi 0,987. Uji normalitas Saphiro Wilk menunjukkan $p= 0,072$ ($p>0,05$) maka dengan demikian sampel berasal dari populasi yang berdistribusi normal.

Tabel 6. Uji Statistik *Pearson Correlation*

	<i>Coefficient</i>	<i>Sig. (2-tailed)</i>
<i>Pearson Correlation Test</i>	-0,692	$p = 0,000$

Dari hasil uji *Pearson Correlation* didapatkan angka koefisien korelasi sebesar -0,692 dan p value 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa secara statistik terdapat hubungan antara nilai trombosit dengan ABI *Score* pada penderita Diabetes Mellitus Tipe II karena nilai $p<0,05$ dengan koefisien korelasi -0,692 menunjukkan bahwa arah hubungan kedua variabel adalah

negatif (kenaikan suatu variabel diikuti oleh penurunan variabel lain) dengan kekuatan korelasinya kuat (0,60-0,799).

PEMBAHASAN

Pada Diabetes Mellitus terjadi disfungsi dari trombosit, aktivasi abnormal trombosit yang menyebabkan mikroangiopati atau makro-angiopati dan hiperaktivitas trombosit (A. Yilmaz *et al*, 2010) Trombosit memainkan peran integral dalam hubungan antara fungsi pembuluh darah dan trombotik, kelainan dalam biologis trombosit tidak hanya meningkatkan aterosklerosis tetapi juga mempengaruhi akibat dari gangguan plak dan atherotrombotik. Tiga perubahan utama dari fungsi trombosit pada penderita Diabetes Mellitus yaitu (1) trombosit yang imatur, lebih besar dan lebih reaktif disintesis dari sumsum tulang, (2) trombosit teraktivasi ketika terpajan pada *metabolic milieu* pada Diabetes Mellitus, dan (3) trombosit teraktivasi karena kerusakan pembuluh darah (Yngen, 2005). Pada Diabetes Mellitus tipe 2 terjadi penurunan waktu hidup trombosit dan peningkatan pergantian trombosit (*platelet turnover*). Ketika pergantian trombosit meningkat, terjadi peningkatan ukuran trombosit yang lebih besar dan reaktif pada proses hemostasis yang memproduksi banyak trombosit A2 (T. Dogru *et al*, 2007). Fungsi trombosit yang abnormal pada penderita Diabetes Mellitus berhubungan dengan beberapa perubahan interaseluler pada trombosit. Trombosit pada penderita Diabetes Mellitus mengalami penurunan aktivasi Na^+/K^+ ATPase dan peningkatan aktivasi Ca^{2+} ATPase sebagai akibat dari peningkatan konsentrasi ion kalsium intraseluler dan trombosit yang hiperaktif. Terdapat juga penurunan Mg^{2+} intraseluler pada trombosit penderita Diabetes Mellitus yang menyebabkan peningkatan aktivitas trombosit (Galang, 2006). Pada penderita Diabetes Mellitus juga terjadi ketidakseimbangan antara dua komplemen yaitu peningkatan substansi yang mengaktivasi trombosit dan substansi yang menyebabkan vasokonstriksi. Perubahan-perubahan pada sel

endotel tersebut akan menyebabkan peningkatan produksi dari tissue factor (TF), substansi prokoagulan utama yang ditemukan plak aterosklerotik, juga berhubungan dengan aktivasi dan agresi dari trombosit (Yngen, 2005).

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna secara statistika antara trombosit dengan ABI Score pada penderita Diabetes Mellitus Tipe II, dimana arah hubungan tersebut adalah negatif yang berarti peningkatan trombosit berhubungan dengan penurunan ABI Score. Peningkatan trombosit pada penelitian ini secara statistik berhubungan penurunan ABI Score pada penderita Diabetes Mellitus Tipe II ($p < 0,05$). Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya, yakni penelitian Sensitivitas dan spesifisitas *Ankle Brachial Index* Indeks untuk mendiagnosa penyakit arteri perifer, dengan hasil Nilai ABI menunjukkan kecenderungan menurun dengan peningkatan tingkat keparahan stenosis pada pasien dengan PAD (Guo X *et. al.*, 2008) Kekuatan hubungannya dapat dikatakan kuat, karena koefisien korelasinya berada dalam rentang 0,60-0,799 ($r : -0,692$). Hasil yang diperoleh peneliti mungkin juga dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu pengukuran ABI Score mungkin terlalu subjektif karena menggunakan tensimeter manual yang dilakukan oleh peneliti sendiri dan juga terdapat variasi usia pasien dan berapa lama pasien tersebut sudah menderita Diabetes Mellitus Tipe II.

KESIMPULAN

Dalam penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan ABI score terhadap nilai trombosit pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan hubungan yang negatif yaitu terjadi peningkatan nilai *Ankle Brachial Index* maka akan terjadi peningkatan nilai trombosit

SARAN

Beberapa hal yang dapat dilakukan baik untuk perbaikan dalam penelitian selanjutnya sebagai berikut :

1. Untuk perbaikan penelitian, sebaiknya peneliti menggunakan alat Doppler untuk mengukur ABI Score agar mendapatkan hasil yang lebih akurat.
2. Dalam penelitian ini, peneliti tidak memperhatikan makanan yang di konsumsi sehari-hari (makanan yang mengandung kolesterol) dan gaya hidup (merokok, konsumsi alkohol dan olahraga) oleh para sampel, mengingat gaya hidup dan makanan sehari-hari menjadi faktor resiko terjadinya peningkatan ABI Score. Kedepannya di harapkan ada penelitian yang mengkaitkan gaya hidup dan pola makan.
3. Bagi peneliti selanjutnya desain penelitian dapat dilakukan dengan menggunakan prospektif research sehingga dapat mengetahui akibat yang dapat ditimbulkan variabel bebas terhadap variabel terikat secara nyata.

Beberapa saran yang dapat dilakukan untuk penderita Diabetes Melitus Tipe II adalah sebagai berikut :

1. Penderita diabetes sebaiknya rutin melakukan diet dengan benar untuk menjaga kebugaran tubuh dan mengontrol kadar gula darah.
2. Penderita diabetes sebaiknya rutin melakukan senam kaki sebanyak 2 kali sehari untuk melancarkan peredaran darah pada kaki.

.DAFTAR PUSTAKA

1. Adhiarta. *Penatalaksanaan Kaki Diabetik. Artikel dalam Forum Diabetes Nasional V.* Diterbitkan oleh Pusat Informasi Ilmiah Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unpad. Bandung 2011 : 34-5
2. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 30:S4-S41,2007

3. Carr, M.E. Diabetes mellitus; *A hypercoagulate state*. Journal Diabetes Complications, 2001, 44-54.
4. Dogru T, Tasci I, Naharcı MI, Sönmez A, Erdem G, Kılıç S. *Mean Platelet Volume Levels in Metabolic Syndrome. The Anatolian Journal of Clinical Investigation*. 2007;1(2):99- 105.
5. Güven FMK, Yılmaz A, Aydın H, Korkmaz I, Eren SH. *Platelet aggregation responses in type 2 diabetic patients. Health*. 2010;2:708-12.
6. International Diabetes Federation. (2005) *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.Brussels: IDF,2005*.
7. L, Portier., C, Khalil, Abi., Rousel *et al*. *Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes*. Eur J Vasc Endovasc Surg. European Society for Vascular Surgery, Paris,2011;110-16
8. Nursalam, dan Efendi, F. *Pendidikan dalam Keperawatan*. Salemba Medika, Jakarta, 2013; 46-52
9. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, *Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia*. Perkeni Jakarta , 2011.
10. Sastroasmoro, P, Sarwono. *Dasar- Dasar Metodologi Penelitian Kini Edisi 2 (ed-2)*. Jakarta,2000;115-120
11. Suyono, Slamet.,2009. Diabetes Melitus di Indonesia. In Aru W.S., Bambang S., Idrus A., Marcellus S.K., (*Eds.*), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (pp.1873 - 1883)
12. Waspadji, S., *Diabetes Melitus : Apakah itu. Dalam Hidup Sehat dengan Diabetes*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Pusat Penerbitan Departement Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta, 2006 pp.1911-14
13. Yngen M. Platelet hyperactivity in diabetes melitus. Eur J Cardiol. 2005;1-4.
14. Yngen, M., *Platelet function in diabetes mellitus, Thesis, Stockholm* : Karolinska University Press, 2005.