
**HUBUNGAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN DENGAN EKSPRESI SEL
POLIMORFONUCLEAR PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2
DISERTAI ULKUS DIABETIKUM**

***CORRELATION OF C-REACTIVE PROTEIN WITH POLYMORPHONUCLEAR
CELL EXPRESSION IN PATIENTS TYPE 2 DIABETES MELLITUS
ON DIABETIC ULCERS***

Info Artikel Diterima: 17 Oktober 2024 Direvisi: 18 November 2024 Disetujui: 20 Desember 2024

Nurah Syafira^{*1}, Evy Diah Woelansari², Syamsul Arifin³
^{1,2,3}Poltekkes Kemenkes Surabaya, Jawa Timur, Indonesia
(E-mail penulis korespondensi: nurahsyafira30@gmail.com)

ABSTRAK

Latar Belakang: Kondisi DM tidak terkontrol menyebabkan bertambahnya risiko terjadinya komplikasi seperti ulkus diabetikum. Ulkus diabetikum merupakan salah satu komplikasi dari DM berupa luka kronik, umumnya terjadi pada daerah dibawah pergelangan kaki dan berhubungan dengan peningkatan morbiditas, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup. *C-Reaktif Protein* dan sel *Polimorfonuklear* (PMN) merupakan biomarker inflamasi.

Metode: studi ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar C-Reactive Protein dengan jumlah sel *Polimorfonuclear* pada penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum. Jenis penelitian ini adalah *observasional* analitik dengan rancangan post-test design. Sampel ditentukan dengan teknik pengambilan sampel saturated sampling pada pasien di RSUD Syarifah Ambami Rato Ebu Bangkalan yang sesuai dengan kriteria inklusi. Sampel dianalisa dengan alat Architect plus c4000 untuk mengetahui kadar C-Reactive Protein dan dianalisa dengan alat Cell Dyn Ruby untuk mengetahui jumlah sel Polimorfonuclear.

Hasil: penelitian didapatkan 27 sampel dan di uji korelasi dengan uji Spearman menunjukkan adanya hubungan positif antara kadar C-Reactive Protein dengan sel neutrofil ($p=0,001$; $r=0,608$) dan hubungan negatif antara kadar C-Ractive Protein dengan sel eosinofil dan basofil ($p =0,001$; $r =-0,581$; $p =0,007$; $r =-0,507$)

Kesimpulan: kadar C-Reactive Protein dan ekspresi sel Polimorfonuclear yang terdiri dari sel neutrofil, sel eosinofil dan sel basofil pada penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus menunjukkan hasil terdapat korelasi searah dengan kekuatan erat antara kadar CRP dan jumlah sel neutrofil. Sedangkan kadar CRP dengan sel eosinofil dan basofil terdapat korelasi tidak searah dengan kekuatan sedang.

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, ulkus diabetikum, *c-reactive protein*, sel *polimorfonuclear*

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus type 2 also known as non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), is a disease that occurs due to insulin resistance and defects in insulin production. Uncontrolled DM conditions increase the risk of complications such as diabetic ulcers. Diabetic ulcers are a complication of DM in the form of chronic wounds, generally occurring in the area below the ankle and are associated with increased morbidity, mortality and decreased quality of life. C-Reactive Protein and Polymorphonuclear cells (PMN) are inflammatory biomarkers. The aim of this study was to determine the relationship between C-Reactive Protein levels and the number of polymorphonuclear cells in patients with type 2 diabetes mellitus accompanied by diabetic ulcers

Methods: This type of research is analytical observational with a post-test design. The sample was determined using a saturated sampling technique from patients at Syarifah Ambami Rato Ebu Bangkalan Hospital who met the inclusion criteria. The samples were analyzed using the Architect plus

c4000 tool to determine the levels of C-Reactive Protein and analyzed using the Cell Dyn Ruby tool to determine the number of Polymorphonuclear cells.

Results: *The results of the research were 27 samples and the correlation test with the Spearman test showed that there was a positive relationship between C-Reactive Protein levels and neutrophil cells ($p = 0.001$; $r = 0.608$) and a negative relationship between C-Ractive Protein levels and eosinophil and basophil cells ($p = 0.001$; $r = -0.581$; $p = 0.007$; $r = -0.507$).*

Conclusion: *C-Reactive Protein levels and expression of polymorphonuclear cells consisting of neutrophils, eosinophils and basophils in patients with type 2 diabetes mellitus accompanied by ulcers showed that there was a unidirectional correlation with close strength between CRP levels and the number of neutrophil cells. Meanwhile, CRP levels with eosinophil and basophil cells have a unidirectional correlation with medium strength.*

Keywords: *Diabetes mellitus type 2: diabetic ulcers; C-Reactive Protein; Polymorphonuclear cells*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah masalah kesehatan global yang kejadiannya masih meningkat. Menurut data (WHO, 2022) jumlah seluruh orang di dunia yang terdiagnosa diabetes melitus adalah sebanyak 422 juta orang(1). Indonesia merupakan peringkat ke-5 di dunia dengan penderita diabetes sebanyak 8,4 juta kasus(2). Provinsi Jawa Timur dengan 2,1% populasi penderita diabetes berada di sepuluh besar provinsi Indonesia dengan penderita diabetes terbanyak(3). Prevalensi kejadian diabetes di Kabupaten Bangkalan pada tahun 2017 adalah sebanyak 76,7 ribu dan meningkat menjadi 77,1 ribu pada tahun 2019(4). Meningkatnya jumlah penderita DM akan diikuti oleh meningkatnya kejadian komplikasi DM. Salah satu penyebab utama penderita DM menjalani perawatan di rumah sakit adalah ulkus diabetikum yang dapat menyebabkan amputasi, penurunan kualitas hidup, dan kematian. Prevalensi ulkus diabetikum menjadi penyebab utama pasien ulkus diabetikum dirawat di rumah sakit di Indonesia sebesar 80%, sebanyak 15% penderita ulkus dari keseluruhan penderita DM dengan kejadian 30% amputasi dan 32% angka kematian(5).

Di dunia 90% lebih dari seluruh kejadian diabetes disebabkan oleh jenis DM yang paling umum terjadi adalah DM tipe 2. Pada DM tipe 2, ketidakmampuan sel-sel tubuh merespon insulin dengan baik menyebabkan tubuh mengalami hiperglikemia, pada kondisi ini tubuh mengalami resistensi insulin. Ketika resistensi insulin meningkat, hormon tersebut menjadi kurang efektif dan produksi insulin meningkat. Semakin berjalannya waktu tubuh kekurangan insulin karena sel beta pankreas tidak mencukupi memenuhi permintaan

insulin(6). Ulkus diabetikum dapat terjadi akibat hiperglikemia dalam jangka panjang sehingga dapat menurunkan kemampuan fagositik sel leukosit yang terkumpul di tempat terjadinya inflamasi. Hiperglikemia dapat menyebabkan meningkatnya sitokin proinflamasi, terganggunya fungsi sel PMN, fagositosis, dan pembunuhan intraseluler, respon inflamasi yang tidak tepat, dan gangguan imunitas seluler serta menghambat penyembuhan luka dengan membuat keadaan inflamasi yang berkepanjangan(7).

Terjadinya inflamasi dapat mengakibatkan meningkatnya kadar C-Reaktif Protein yang merupakan biomarker dari inflamasi. C- Reaktif Protein adalah globulin pentamer yang kadarnya akan meningkat setelah beberapa jam setelah terjadi infeksi atau terdapat kerusakan jaringan(8). Ketika penderita DM Tipe 2 mengalami ulkus dan terinfeksi atau infeksi telah menyebar ke tulang yang berada di bawah luka, CRP akan diproduksi oleh hati yang dapat ditentukan dengan pemeriksaan CRP. CRP diproduksi oleh hati selama keadaan inflamasi akut dan kronis(9). Sel leukosit terdiri dari sel PMN (polimorfonuklear) dan sel MN (mononuklear). Sel PMN terdiri dari sel neutrofil, eosinofil dan basofil.

Sel PMN dibentuk dalam sumsum tulang dan sebelum memasuki jaringan sel PMN dalam darah berumur pendek(10). sel neutrofil meningkat pada penderita diabetes melitus dengan inflamasi. Saat terjadi inflamasi akut, tubuh akan mengaktifasi sel neutrofil terlebih dahulu karena konsentrasi neutrofil lebih tinggi dalam darah dibandingkan dengan sel PMN lainnya. sel eosinofil akan terlibat ketika terjadi inflamasi, kerusakan jaringan, alergi, infeksi cacing dan imunitas pada tumor(11). Sel basofil

adalah sel granulosit yang berperan penting dalam respon alergi dan inflamasi terutama dalam reaksi hipersensitivitas dan anafilaksis. Sel basofil diaktifasi oleh berbagai sitokin, protease, antibodi, TLR ligan, dan faktor komplemen. Selain itu, sel basofil adalah sumber utama infeksi parasit IL-4 dan IL-13, yang berperan penting dalam inflamasi alergi(12). Susunan dalam sel PMN sebagai sel peradangan berbeda sesuai dengan reaksi sel eosinofil, neutrofil dan basofil saat terjadi penyakit. Ekspresi PMN adalah reaksi dari sel neutrofil, sel eosinofil dan sel basofil pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus diabetikum.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian *observational* analitik dengan rancangan *post-test design*. Populasi yang digunakan yaitu semua pasien terkonfirmasi Diabetes Melitus disertai ulkus diabetikum di rumah sakit. Sampel diambil dengan Teknik *saturated sampling* yaitu teknik sampling non-random. Sampel yang diambil dari semua anggota populasi pasien diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum pada periode dan memiliki karakteristik yang telah ditentukan. Karakteristik sampel ditentukan berdasarkan pertimbangan peneliti, sebagai berikut: 1) Penderita terkonfirmasi diabetes melitus tipe 2,

HASIL

Penelitian ini mendapatkan hasil data kadar CRP yang diambil dengan pemeriksaan darah dengan alat Architect plus c4000 dan data jumlah sel PMN yang dianalisa dengan alat Celldyn Ruby pada sampel penelitian mendapatkan jumlah 27pasien yang merupakan pasien DM tipe 2 disertai Ulkus Diabetikum di RSUD Syarifah Ambami Rato Ebu Bangkalan (Tabel 1.)

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Jumlah	%
JenisKelamin		
Laki – laki	17	62,96
Perempuan	10	37,04
Umur		
17 – 25	0	0
26 – 35	0	0
36 - 45	2	7,4
46 – 55	13	48,1
56 – 65	7	25,9
65 – 70	5	18,5

2) Penderita terkonfirmasi diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus diabetikum, 3) Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL atau kadar glukosa darah acak ≥ 200 mg/dL, 4) Berusia 20-70 tahun.

Variabel pada penelitian ini adalah kadar C-Reaktif Protein (CRP) dan jumlah sel polimorfonuklear (sel neutrofil, sel eosinofil, sel basofil). Pemeriksaan kadar CRP menggunakan alat Architect plus c4000 dengan hasil pemeriksaan dalam satuan mg/dL. Nilai rujukan kadar CRP adalah 0,3-1 mg/L(13). Pemeriksaan jumlah sel PMN dengan alat Hematology Analyzer bermerk Abbot Ceelldyn Ruby dan hasil pemeriksaan dalam satuan (%). Nilai normal sel neutrofil dalam darah adalah 33-66%(14), nilai normal sel eosinofil 1-3% dan nilai normal sel basofil 0,1%(15).

Alat yang digunakan Tourniquet, alat *Architect plus c4000* untuk pemeriksaan kadar *C-Reaktif Protein* (CRP), alat *Hematology Analyzer Cell Dyn Ruby* untuk pemeriksaan sel *polimorfonuklear* (PMN), tabung vacum berwarna merah dan ungu, rak tabung, *needle vacutainer*, *holder vacutainer*, kapas alkohol, kapas kering, plesterin, dan darah vena. penelitian ini menggunakan bahan seperti serum penderita untuk dilakukan pemeriksaan kadar *C-Reaktif Protein* dan *whole blood* untuk dilakukan pemeriksaan jumlah sel *polimorfonuklear* (PMN).

Berdasarkan tabel 1. didapatkan data pasien diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum dengan jenis kelamin Perempuan sebanyak (62,96%). Sampel pasien diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum paling sering terjadi di usia dengan rentang 36 – 45 tahun sebanyak 48,1% pasien (13 orang).

Tabel 2. karakteristik hasil pemeriksaan CRP dan Sel *Polimorfonuclear*

Pemeriksaan	Rata-rata	Nilai Normal
CRP	98 mg/dL	0,3 – 1 mg/dL
Neutrofil	82,5 %	35-66%
Eosinofil	0,6 %	1-3%
Basofil	0,5 %	0-1%
GDP/GDA	353,1 mg/dL	70-125 mg/dl

Tabel 2. didapatkan hasil kadar CRP dengan rata-rata 98 mg/dl dan termasuk pada rentang kadar CRP tinggi. Rata-rata jumlah neutrofil yang didapatkan sebesar 82,5% sehingga jumlah tersebut termasuk kategori tinggi. Rata-rata eosinofil dan basofil masing-masing jumlahnya adalah 0,6 dan 0,5, hasil tersebut termasuk kategori normal.

PEMBAHASAN

Data dalam penelitian ini mendapatkan pasien penyakit diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 62,96% (17 orang) dan laki – laki sebanyak 37,03% (10 orang). Responden dengan jenis kelamin perempuan lebih mendominasi dengan perbedaan persentase sebesar 25,93%. Perempuan memiliki kecenderungan tidak bergerak lebih banyak, tidak menggunakan glukosa untuk aktivitas fisik. Selain itu, perempuan mempunyai komponen resistensi insulin yang dapat meningkat ketika hamil(16). Faktor lainnya yang menjadi penyebab angka diabetes melitus perempuan lebih tinggi karena tidak stabilnya hormon estrogen yang menyebabkan tubuh resisten terhadap insulin dan kadar LDL yang lebih tinggi(17).

Usia penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum dalam studi ini didapatkan rentang usia terbanyak adalah 46 – 55 tahun yaitu sebanyak 48,1% pasien. Pada rentang usia tersebut termasuk kelompok umur lansia awal menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2009. Usia tersebut merupakan kelompok usia yang berisiko terjadi diabetes melitus dengan komplikasi ulkus diabetikum disebabkan oleh penurunan fisiologis fungsi tubuh yang terjadi proses degenerative sekresi atau resistensi insulin(16). Proses penurunan tersebut juga dapat disebabkan oleh pola hidup tidak sehat, merokok, kurang beraktivitas, obesitas dan pengaruh budaya(18). Menurut Lestari (2021) diabetes melitus umumnya terdiagnosa pada usia 30 tahun. Penelitian lainnya menyebutkan

Tabel 3. Uji korelasi Spearman

		Neutrofil	Eosinofil	Basofil
CRP	Koefisien korelasi	0,608	-0,581	-0,507
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,001	0,007
	N	27	27	27

Berdasarkan Tabel 3. hasil uji korelasi *Spearman* diatas, didapatkan nilai Sig. (2-tailed) pada neutrofil, eosinofil dan basofil berturut - turut 0,001, 0,001 dan 0,007. Hasil tersebut memiliki nilai signifikansi > 0,05 yang menandakan adanya hubungan antara kadar CRP dengan sel neutrofil, eosinofil dan basofil.

risiko terkena diabetes melitus tipe 2 di negara berkembang diusia 45 tahun dan di negara maju usia 65 tahun(19).

Berdasarkan hasil data rata – rata CRP pada penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum menunjukkan hasil 98mg/dL yang menunjukkan hasil CRP meningkat. Hasil tersebut ini sejalan dengan studi sebelumnya menjelaskan bahwa hasil CRP yang meningkat pada penderita ulkus diabetikum(20). Inflamasi yang terjadi memicu meningkatnya sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan aktifnya reaktan fase akut seperti CRP. CRP merupakan protein polipeptida protein fase akut yang disintesis oleh hati. Saat terjadi inflamasi, CRP akan meningkat 4-6 jam kemudian, volume CRP akan naik setiap 8 jam menjadi 2 kali lipat kemudian dalam 36-50 jam akan sampai puncaknya. CRP juga dapat melonjak hingga 100x sebagai respon yang disebabkan oleh kerusakan jaringan atau inflamasi baik disebabkan oleh virus atau non-infeksi. Meskipun CRP merupakan protein dalam fase akut, namun proses peradangan kronis juga dapat berpengaruh pada konsentrasi CRP(21). Salah satu penyebab ulkus diabetikum adalah bakteri yang memicu respon imun innate dengan memproduksi sitokin proinflamasi. IL-6 merupakan salah satu sitokin yang diproduksi saat keadaan inflamasi. IL-6 merupakan stimulus kuat dalam proses aktivasi CRP oleh hepatosit. Kadar CRP akan mengalami penurunan dalam 18-20 jam setelah penghentian stimulasi. Namun, setelah kerusakan jaringan yang signifikan (kronis)

kadar CRP dalam plasma akan meningkat dalam 24-72 jam(22).

Pada hasil uji korelasi Spearman didapatkan bahwa kadar CRP dengan jumlah sel neutrofil memiliki hubungan kuat ($p=0,001$, $r=0,608$) dan searah yang menandakan apabila kadar CRP meningkat maka jumlah sel neutrofil juga meningkat. Hasil ini sejalan dengan studi sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar CRP meningkat pada penderita diabetes melitus tipe 2 sebagai akibat dari respon inflamasi yang disebabkan oleh komplikasi diabetes(20). Menurut peneliti lainnya menyatakan bahwa antara CRP dan ulkus diabetikum terdapat korelasi yang jelas dan memiliki hasil sensitivitas yang kuat(23). Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memiliki jumlah sel neutrofil yang lebih tinggi dari nilai normal(24). Pada penderita diabetes melitus tipe 2 disertai komplikasi ulkus diabetikum, tubuh akan mengalami kenaikan sitokin proinflamasi yang disebabkan oleh hiperglikemia dan resistensi terhadap insulin. Sitokin proinflamasi akan memicu aktifnya IL-6 dan IL-8 sehingga IL-8 mengaktivasi sel neutrofil terlebih dahulu(25). Sitokin IL-6 dan IL-8 juga berperan dalam merangsang produksi CRP sebagai respon adanya inflamasi (9). Oleh karena itu saat terjadi komplikasi ulkus diabetikum, sitokin IL-6 dan IL-8 akan mengaktivasi sel neutrofil dan CRP. Sehingga, ketika kadar sel neutrofil meningkat diikuti oleh kadar CRP yang meningkat. Peningkatan kadar CRP juga dapat menunjukkan tingkat keparahan atau meluasnya inflamasi pada ulkus diabetikum. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa CRP merupakan diagnostik terbaik untuk membedakan adanya infeksi atau tidak pada ulkus diabetikum (26).

Pada variabel kadar CRP dengan sel eosinofil didapatkan hasil adanya hubungan sedang dan tidak searah ($p=0,001$, $r=-0,581$), sehingga dapat diartikan apabila kadar CRP meningkat maka jumlah sel eosinofil menurun.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kadar C-Reactive Protein dan ekspresi sel Polimorfonuclear yang terdiri dari sel neutrofil, eosinofil dan basofil pada penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus menunjukkan hasil terdapat korelasi positif

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya yang menyatakan bahwa jumlah eosinofil pada penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum normal dengan rata – rata 1%. Pada penderita ulkus diabetikum eosinofil berfungsi sebagai fagositosis dan akan aktif ketika adanya inflamasi(25). Peningkatan eosinofil akan terjadi ketika adanya infeksi dan nekrosis jaringan. Peningkatan eosinofil pada penderita ulkus diabetikum umumnya disebabkan oleh adanya kerusakan jaringan (nekrosis) yang ditandai dengan menghitamnya warna kulit akibat inflamasi ataupun disebabkan oleh kondisi diabetes melitus yang tidak terkontrol (26). Eosinofil juga dapat meningkat ketika terjadi pembuangan fibrin saat proses peradangan. Jangka hidup eosinofil adalah 8-12 jam (10). Berdasarkan hasil penelitian ini jumlah eosinofil penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum tidak meningkat melainkan dalam kadar normal dengan rata - rata jumlah eosinofil 0,6%.

Pada variabel kadar CRP dengan sel basofil didapatkan hasil adanya hubungan sedang dan tidak searah ($p=0,007$, $r=-0,507$), sehingga dapat diartikan apabila kadar CRP meningkat maka jumlah sel basofil menurun. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa jumlah basofil pada penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum dalam jumlah normal dengan rata – rata jumlah basofil 0%(25). Pada penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus diabetikum, jumlah basofil dapat berguna untuk mengetahui adanya inflamasi kronis. Basofil berfungsi sebagai sel fagosit yang jumlahnya kecil yaitu 0 – 1%. Umumnya basofil banyak ditemukan sirkulasi darah perifer, basofil juga dapat memasuki kelenjar getah bening dan limpa. Basofil memiliki peran yang sangat penting dalam respon inflamasi. Pada penelitian ini, jumlah basofil pada penderita diabetes melitus disertai ulkus diabetikum tidak mengalami kenaikan dan berada dalam kadar normal dengan rata – rata 0,5%.

dengan kekuatan erat antara kadar CRP dan jumlah sel neutrofil. Sedangkan kadar CRP dengan sel eosinofil dan basofil terdapat korelasi negatif dengan kekuatan sedang. Berdasarkan hasil penelitian diatas sebaiknya lebih mengklasifikasikan berbagai faktor yang mempengaruhi kejadian ulkus pada Perempuan

dan mengklasifikasikan Tingkat keparahan ulkus

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Kepala ruangan dan Manajemen RSUD Syarifah Ambami Rato Ebu Bangkalan yang telah mengizinkan pelaksanaan penelitian dan pengambilan data penelitian di Laboratorium RSUD Syarifah Ambami Rato Ebu Bangkalan serta Terima kasih kepada dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan serta arahnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Ringkasan Gejala Pencegahan dan pengobatan. :1–13. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
2. Rahmatulloh YY, Saefulloh A. Hubungan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kejadian Tuberkulosis Paru di RSUD Al-Ihsan Bandung. 2022;480–6. Available from: <https://proceedings.unisba.ac.id/index.php/BCSMS/article/view/1019/912>
3. Hasina, Siti Nur, Shodiq, M. , Ikwan, Mochamad, Aditya Putri, Rahmadanar, Noventi, Iis, Masithah D. Pengaruh Edukasi Kesehatan Terapi Buerger Allen Exercise Terhadap Pengetahuan Penderita Diabetes Mellitus Dalam Upaya Menurunkan Resiko Gangguan Perfusi Jaringan Perifer. J Ilm Permas J Ilm STIKES Kendal [Internet]. 2022;12(4):1–6. Available from: [http://repository.unusa.ac.id/9097/20/Pengaruh Edukasi Kesehatan Terapi Buerger Allen Exercise Terhadap Pengetahuan Penderita Diabetes Mellitus Dalam Upaya Menurunkan Resiko Gangguan Perfusi Jaringan Perifer.pdf](http://repository.unusa.ac.id/9097/20/Pengaruh%20Edukasi%20Kesehatan%20Terapi%20Buerger%20Allen%20Exercise%20Terhadap%20Pengetahuan%20Penderita%20Diabetes%20Mellitus%20Dalam%20Upaya%20Menurunkan%20Resiko%20Gangguan%20Perfusi%20Jaringan%20Perifer.pdf)
4. Amin R. Perbedaan Kadar Glukosa Darah Sebelum Dan Sesudah Di Berikan Intervensi Senam Kaki Diabetik Pada Pasien Dengan Dm Type 2. 2023; Available from: <https://repository.stikesnhm.ac.id/id/eprint/1440/2/17.19142010032-2023-MANUSKRIP.pdf>
5. Oktorina R, Wahyuni A, Harahap EY. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Pencegahan Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Mellitus. REAL Nurs J [Internet]. 2019;2(3):108. Available from: <https://ojs.fdk.ac.id/index.php/Nursing/article/view/570/156>
6. Nofiyanti. FAKTOR-FAKTOR Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ulkus Diabetikum Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Dr. Suyoto Pusrehab Kemhan Jakarta. Diploma thesis, Univ Nas [Internet]. 2023; Available from: <http://repository.unas.ac.id/8031/>
7. Ali AA. Korelasi jumlah leukosit PMN Pewarnaan Gram Terhadap Derajat Ulkus Diabetes dan Derajat Sepsis. 2023;31–41. Available from: http://repository.unissula.ac.id/30639/2/30101900028_fullpdf.pdf
8. Sears BW, Spear L, Saenz R. INTISARI MIKROBIOLOGI & IMUNOLOGI. Hernisa, Latifa, Haniyarti S, editor. Jakarta: Kedokteran EGC; 2016.
9. Aliviameita A, Puspitasari, Purwanti Y, Fani KA, Darmayanti ID. Analisis C-Reaktif Protein dan Jumlah Leukosit pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Santa Elisabeth Medan. MAHESA Malahayati Heal Student J [Internet]. 2023;3(8):2355–65.
10. Hoffbrand AV, Moss Pah. Kapita Selekta Hematologi. 7th Ed. Hartanto H, Lestari Wa, Iskandar M, Editors. Jakarta: Buku Kedokteran Egc; 2016.
11. Jatmiko Sw. Eosinofil Sel Penyaji Antigen. Bioeksperimen J Penelit Biol. 2015;1(1):18–23.
12. Levani Y. Fungsi Dan Peran Sel Mast Dan Basofil. Anat Med J [Internet]. 2023;6(2):105–20.
13. Bastian B, Sari I, Pratama Fp. Analysis Of C-Reactive Protein (Crp) Levels In Venous And Capillary Blood Samples With Immunoturbidimetric Methods. Medica (Journal Med Lab Sci [Internet]. 2022;5(1):1–5.
14. Ayuningrum Cj, Woelansary Ed, Suhariyadi. Kadar Hba1c, Kadar Tsh Dan Jumlah Sel Neutrofil Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. 2023;14(April):375–82.
15. Arianda D, Putri D. Buku Saku Analisis Kesehatan Revisi Ke-7. Bekasi: Am-Publishing; 2019. 30–31 P.

16. Detty Au, Fitriyani N, Prasetya T, Florentina B. Karakteristik Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus. *J Ilm Kesehat Sandi Husada* [Internet]. 2020;11(1):258–64.
17. Rif'at Id, N Yh, Indriati G. Gambaran Komplikasi Diabetes Melitus Pada Penderita Diabetes Melitus. *J Keperawatan Prof* [Internet]. 2023;11(1):1–18.
18. Nuraisyah F. Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2. *J Kebidanan Dan Keperawatan Aisyiyah*. 2018;13(2):120–7.
19. Lestari, Zulkarnain, Sijid Sa. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan Dan Cara Pencegahan. *Uin Alauddin Makassar* [Internet]. 2021;(November):237–41.
20. Ismawati. Gambaran C-Reactive Protein (Crp) Berdasarkan Onset Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe Ii Laboratorium Maxima Kota Kendari. Karya Tulis Ilm Thesis, Poltekkes Kemenkes Kendari [Internet]. 2022; A
21. Hofer F, Perkemann T, Gager G. Comparison of high-sensitivity C-reactive protein vs. C-reactive protein for diagnostic accuracy and prediction of mortality in patients with acute myocardial infarction. *Ann Biochem Int J Lab Med* [Internet]. 2021.
22. Pancarani M, Hafy Z, Sari NP. Faktor Risiko Yang Mempengaruhi Peningkatan Kadar Crp Dan Interleukin-6 Pada Pasien Dengan Operasi Katarak: Study Literature. *J Keperawatan* [Internet]. 2023;15:111–6.
23. Zhang WQ, Tang W, Hu SQ, Fu XL, Wu H, Shen WQ, et al. C-reactive protein and diabetic foot ulcer infections: A meta-analysis. *J Tissue Viability* [Internet]. 2022;31(3):537–543.
24. Santoso S, Rachmawati B, Retnoningrum D. Perbedaan Jumlah Leukosit, Neutrofil dan Limfosit Absolut Pada Penderita DM Tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol. *J Kedokt Diponegoro* [Internet]. 2018;7(2). Available from:
25. Tiana C, Hadi S, Purnomo FO, Studi P, Laboratorium T, Binawan U, et al. RELATIONSHIP BETWEEN LEUKOCYTES WITH BLOOD. 2021;3:24–8.
26. Arisandi D, Amaludin M, Alfikrie F, Akbar A. Hubungan C-Reaktif Protein Terhadap Proses Penyembuhan Luka Kaki Diabetik: Pilot Study. 2023;14(1):89–94.