

Korelasi Profil Darah Dengan CRP Serum pada Pasien Diabetes Mellitus dengan Ulkus Diabetikum

Andika Aliviameita¹, Puspitasari¹, Yanik Purwanti², Katerine Agivia Fani¹, Ike Desyi Darmayanti¹

¹Prodi Teknologi Laboratorium Medis

²Prodi Kebidanan

Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Sidoarjo

Correspondence to: aliviameita@umsida.ac.id

ABSTRACT

Tanggal Submit:

24 Januari 2021

Tanggal Review:

22 Februari 2021

Tanggal Publish

Online: 18 Juni 2021

Diabetes mellitus is a metabolic disorder that experiences hyperglycemia and causes various complications, including diabetic foot ulcers (DFU). Hyperglycemia can cause chronic inflammation and decreased function of immune cells. This study aims to determine the correlation between blood profiles and serum C-Reactive Protein (CRP) in diabetes mellitus patients with diabetic ulcers. A total of 30 blood samples of diabetes mellitus patients with blood tests and serum CRP. Blood profile examination used an automatic method with a hematology analyzer, erythrocyte sedimentation rate (ESR) using the Westergreen method, and serum CRP using a semi-quantitative method. In the correlation regression multiple test knowed that the parameters associated with CRP serum are hemoglobin ($b = 23.553$; $p = 0.015$), hematocrit ($b = -8.678$; $p = 0.016$), leukocyte count ($b = 2.098$; $p = 0.004$), and platelet count ($b = -0.112$; $p = 0.002$) because it has significance ($p < 0.05$). Meanwhile, the parameters of erythrocyte count ($b = -8.717$; $p = 0.359$), and ESR ($b = -0.142$; $p = 0.109$) had no effect on serum CRP levels because they had significance ($p > 0.05$). The conclusion of this study shows there is a strong correlation ($r = 0.777$) between blood profile and serum CRP in diabetes mellitus patients with diabetic foot ulcers.

Keywords: blood profile, CRP serum, diabetes mellitus, diabetic foot ulcers (DFU)

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan memicu inflamasi

kronis, serta menyebabkan berbagai komplikasi, salah satunya adalah ulkus diabetikum atau *diabetic foot ulcer*

(DFU). Penderita diabetes mellitus memiliki resiko sekitar 25% mengalami DFU selama hidupnya, dengan angka kematian yang tinggi, serta penyebab paling umum dari rawat inap dan amputasi kaki (Singh et al., 2005).

Menurut International Diabetes Federation (IDF, 2019) Indonesia menempati peringkat ke-7 di dunia dengan penderita diabetes mellitus sekitar 10,7 juta dan diperkirakan mencapai 13,7 juta pada tahun 2030 serta meningkat hingga 16,6 juta pada tahun 2045. Jawa timur menempati urutan ke-5 penderita diabetes mellitus terbanyak di Indonesia pada tahun 2018. Prevalensi penderita diabetes mellitus usia ≥ 15 tahun di Indonesia mengalami kenaikan dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Data yang sama juga menyebutkan sekitar 40-70% kasus amputasi pada ekstremitas bawah disebabkan non trauma akibat kaki diabetik (Darwis et al., 2020).

Hiperglikemia sangat berpengaruh pada respon inflamasi dan imunitas tubuh terhadap infeksi, dan menyebabkan inflamasi kronik dan penurunan fungsi sel-sel imunitas tubuh, sehingga infeksi terutama yang diakibatkan oleh virus dapat bermanifestasi lebih berat pada pasien dengan diabetes mellitus (Yang, 2006). Parameter pemeriksaan hematologi

merupakan pemeriksaan darah rutin yang dapat menggambarkan kondisi kesehatan seseorang. Adanya peningkatan atau penurunan profil darah dapat memberikan gambaran kesehatan individu sebagai penunjang diagnosis berbagai penyakit. Adanya infeksi atau inflamasi dalam tubuh dapat diketahui dengan pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) serum. CRP berada dalam darah selama 6-10 jam, dan mencapai puncaknya pada 48 sampai dengan 78 jam ketika terjadi proses peradangan akut maupun infeksi jaringan (Ermansyah et al., 2019).

Pada penelitian di rumah sakit Manado diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah leukosit dengan rerata glukosa darah (Kekenusa et al., 2016). Penelitian lain menunjukkan terjadinya peningkatan kadar CRP pada penderita DM tipe 2 karena adanya proses inflamasi akibat komplikasi kronik (Kalma, 2018). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di rumah sakit Medan, diperoleh hasil terdapat sebanyak 60% penderita DM tipe 2 yang mengalami peningkatan nilai Laju Endap Darah (LED) karena adanya indikasi terhadap komplikasi aterosklerosis. Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai korelasi profil darah dengan CRP serum pada

pasien diabetes mellitus dengan ulkus diabetikum.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian adalah analisis kuantitatif dengan metode ekperimental laboratorik. Populasi penelitian adalah pasien diabetes mellitus di Rumah Luka Sidoarjo. Sampel penelitian adalah 30 darah pasien diabetes mellitus yang diambil secara *purposive sampling* dengan kriteria: (1) memiliki ulkus diabetikum (2) kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dL. Penelitian dilakukan di laboratorium Hematologi Prodi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo pada bulan Desember 2020 sampai dengan Januari 2021. Pemeriksaan profil darah menggunakan metode otomatis dengan alat *hematology analyzer* (Medonic M-series M32), pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) menggunakan metode Westergreen. Penentuan kadar CRP serum dilakukan dengan metode semi kuantitatif. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji korelasi regresi berganda menggunakan SPSS 22.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa karakteristik subjek penelitian dibagi menurut jenis kelamin

dan umur. Subjek penelitian terdiri dari 76,6% perempuan dan 23,3% laki-laki. Dari segi umur, terdapat 30% pasien diabetes mellitus berumur 40-49 tahun; 53,3% pasien berumur 50-59 tahun; 13,3% pasien pasien berumur 60-69 tahun, dan hanya 3,3% pasien berumur 70-79 tahun.

Data hasil penelitian diperoleh jumlah eritrosit terendah adalah 2,66 juta sel/ μ L dan tertinggi adalah 5,38 juta/ μ L. Kadar hemoglobin berkisar antara 8,2 g/dL sampai dengan 16,0 g/dL. Nilai hematokrit sekitar 22,5% sampai dengan 45,6%. Jumlah leukosit yang diperoleh adalah antara 5.000 sel/ μ L sampai dengan 23.800 sel/ μ L. Sedangkan jumlah trombosit berkisar antara 142.000 sel/ μ L hingga 599.000 sel/ μ L. Untuk hasil pemeriksaan laju endap darah nilainya antara 5 mm/jam sampai dengan 144 mm/jam.

Untuk pemeriksaan profil darah diperoleh hasil rerata antara lain: jumlah eritrosit sebesar 4,24 juta sel/ μ L, kadar hemoglobin sebesar 12,3 g/dL, hematokrit sebesar 34,9%, jumlah leukosit sebesar 10.500 sel/ μ L, jumlah trombosit sebesar 347.000 sel/ μ L, dan LED sebesar 64 mm/jam. Rerata kadar CRP diperoleh hasil sebesar 8 mg/L. Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata jumlah leukosit, LED, dan CRP mengalami peningkatan. Sedangkan parameter pemeriksaan

lainnya seperti jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, kadar hematokrit, dan jumlah trombosit hasil reratanya masih dalam rentang normal.

Pada Tabel 3 diketahui bahwa nilai koefisien regresi antara jumlah eritrosit dengan CRP bernilai negatif 8,717 dengan nilai $p = 0,359$ yang secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$). Peningkatan kadar CRP sebesar 1 mg/L dapat menurunkan jumlah eritrosit sebesar $8,717 \times 10^6/\mu\text{L}$. Nilai koefisien regresi antara hemoglobin dengan CRP bernilai positif 23,553 dengan nilai $p = 0,015$ yang berarti signifikan ($p < 0,05$). Peningkatan kadar CRP sebesar 1 mg/L dapat menaikkan hemoglobin sebesar 23,553 g/dL. Nilai koefisien regresi antara hematokrit dengan CRP bernilai negatif 8,678 dengan nilai $p = 0,016$ yang berarti signifikan ($p < 0,05$). Peningkatan kadar CRP sebesar 1 mg/L dapat menurunkan hematokrit sebesar 8,678 %. Nilai koefisien regresi antara jumlah leukosit dengan CRP bernilai positif 2,098 dengan nilai $p = 0,004$ yang secara statistik signifikan ($p < 0,05$). Peningkatan kadar CRP sebesar 1 mg/L dapat menaikkan jumlah leukosit sebesar $2,098 \times 10^3/\mu\text{L}$. Nilai koefisien regresi antara jumlah trombosit dengan CRP bernilai negatif 0,112 dengan nilai $p = 0,002$ yang secara statistik signifikan ($p < 0,05$). Peningkatan kadar CRP sebesar 1 mg/L dapat menurunkan

jumlah trombosit sebesar $0,112 \times 10^3/\mu\text{L}$. Nilai koefisien regresi antara jumlah LED dengan CRP bernilai negatif 0,142 dengan nilai $p = 0,002$ yang secara statistik signifikan ($p < 0,05$). Peningkatan kadar CRP sebesar 1 mg/L dapat menurunkan jumlah trombosit sebesar 0,142 mm/jam.

Berdasarkan Tabel 3 diketahui nilai R-Square yaitu sebesar 0,604 atau 60,4%. Ini berarti kadar CRP serum dipengaruhi oleh variabel profil lipid sebesar 60,4%, sedangkan 39,6 % dipengaruhi oleh variabel lainnya yang tidak diteliti. Hasil statistik nilai F_{hitung} adalah 5,847 (Sig F=0,005), sehingga $F_{\text{hitung}} > F_{\text{tabel}}$ ($5,847 > 2,62$). Artinya profil lipid memiliki pengaruh secara simultan terhadap kadar CRP serum. Nilai t_{hitung} untuk variabel jumlah eritrosit adalah -0,937 ($p = 0,359$) sehingga $t_{\text{hitung}} < t_{\text{tabel}}$ ($0,937 < 2,0639$) menunjukkan tidak ada hubungan antara jumlah eritrosit dengan kadar CRP. Nilai t_{hitung} untuk variabel hemoglobin yaitu 2,615 ($p = 0,015$) sehingga $t_{\text{hitung}} > t_{\text{tabel}}$ ($2,615 > 2,0639$) menunjukkan adanya hubungan antara hemoglobin dengan kadar CRP. Nilai t_{hitung} untuk variabel hematokrit yaitu -2,605 ($p = 0,016$) sehingga $t_{\text{hitung}} > t_{\text{tabel}}$ ($2,605 > 2,0639$) menunjukkan adanya hubungan antara hematokrit dengan kadar CRP. Nilai t_{hitung} untuk variabel jumlah leukosit yaitu 3,217 ($p = 0,004$) sehingga $t_{\text{hitung}} >$

t_{tabel} (3,217 > 2,0639) menunjukkan adanya hubungan antara jumlah leukosit dengan kadar CRP. Nilai t_{hitung} untuk variabel jumlah trombosit adalah -3,496 ($p = 0,002$) sehingga $t_{\text{hitung}} > t_{\text{tabel}}$ (3,496 > 2,0639) menunjukkan adanya hubungan antara jumlah trombosit

dengan kadar CRP. Nilai t_{hitung} untuk variabel LED adalah -1,668 ($p = 0,109$) sehingga $t_{\text{hitung}} < t_{\text{tabel}}$ (1,668 < 2,0639) menunjukkan tidak ada hubungan antara LED dengan kadar CRP.

TABEL 1. Karakteristik Subjek Penelitian

No.	Variabel	Kategori	Jumlah	Persentase (%)	Total (%)
1.	Jenis kelamin	Laki-laki	7	23,3	100
		Perempuan	23	76,7	
2.	Umur	40-49 tahun	9	30	100
		50-59 tahun	16	53,3	
		60-69 tahun	4	13,3	
		70-79 tahun	1	3,3	

TABEL 2. Rerata ± SD Kadar Profil Darah dan CRP

Jumlah eritrosit ($10^6/\mu\text{L}$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)	Jumlah Leukosit ($10^3/\mu\text{L}$)	Jumlah Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	Laju Endap Darah (mm/jam)	CRP serum (mg/L)
4,24±0,70	12,3±1,91	34,9±5,82	10,5±4,86	347±102,26	64±38,26	8±20,26

TABEL 3. Analisis Regresi Linier Berganda Korelasi Profil Darah Dengan CRP Serum Pada Pasien Diabetes Mellitus Dengan Ulkus Diabetikum

Variabel Independen	b	t hitung	p
Jumlah eritrosit ($10^6/\mu\text{L}$)	-8,717	-0,937	0,359
Hemoglobin (g/dL)	23,553	2,615	0,015
Hematokrit (%)	-8,678	-2,605	0,016
Jumlah Leukosit ($10^3/\mu\text{L}$)	2,098	3,217	0,004
Jumlah Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,112	-3,496	0,002
Laju Endap Darah (mm/jam)	-0,142	-1,668	0,109
t tabel	= 2,0639		
R	= 0,777		
R-square	= 0,604		
Adj. R-square	= 0,501		
F hitung	= 5,847		
Sig. F	= 0,001		
F tabel	= 2,62		

PEMBAHASAN

Sebagian besar pasien yang mengalami DM dengan ulkus diabetikum adalah perempuan (76,7%), sedangkan laki-laki sebesar 23,3%. Hal ini disebabkan karena secara fisik perempuan berpeluang lebih besar mengalami peningkatan indeks massa tubuh. Sindrom siklus bulanan dan pasca menopause mengakibatkan distribusi lemak tubuh mudah terakumulasi karena proses hormonal sehingga beresiko menderita diabetes tipe 2 (Wahyuni & Alkaff, 2013).

Usia terbanyak pasien DM dengan ulkus diabetikum adalah 50-59 tahun (53,3%). Usia merupakan faktor yang mempengaruhi kejadian diabetes mellitus tipe 2. Usia berkaitan dengan peningkatan kadar glukosa darah dan profil lipid. Semakin tua usia maka prevalensi mengidap diabetes mellitus tipe 2 semakin tinggi. Resiko terkena diabetes mellitus setelah usia 40 tahun disebabkan adanya intoleransi glukosa dan proses penuaan mengakibatkan berkurangnya sel beta pankreas dalam memproduksi insulin. Hal ini dikarenakan terjadinya perubahan anatomi, fisiologis dan biokimia dalam tubuh (Damayanti, 2015).

Data penelitian menunjukkan rerata jumlah leukosit, LED, dan CRP melebihi nilai normal. Ini menunjukkan

bahwa pasien dengan ulkus diabetikum mengalami peningkatan kadar profil darah dan CRP. Sesuai dengan penelitian di Iran bahwa kadar prokalsitonin, laju endap darah, dan CRP mampu memprediksi secara akurat tingkat keparahan ulkus diabetikum (Hadavand et al., 2019). Dari penelitian lain juga diketahui bahwa sebanyak 73,3% pasien diabetes mellitus mengalami peningkatan limfosit, laju endap darah, CRP, albumin, dan glikemia ketika mengalami komplikasi *Diabetic Foot Osteomyelitis* (Garcia et al., 2020).

Berdasarkan data yang diperoleh menunjukkan adanya korelasi antara jumlah leukosit dengan CRP serum, ini sesuai dengan penelitian lain dimana terdapat korelasi sedang antara jumlah leukosit ($p = 0,058$; $r = 0,350$) dengan luka pada kaki diabetik. Peningkatan kadar CRP merupakan pertanda adanya proses inflamasi yang parah, komplikasi maupun infeksi (Darwis et al., 2020). Peningkatan eritropoiesis dan inflamasi subklinis dinyatakan sebagai jumlah leukosit dalam darah tepi, juga bisa menjadi bagian dari sindrom metabolik (Mardi et al., 2005). Penderita DM mengalami peningkatan sitokin proinflamasi, seperti interleukin 6 (IL-6) dan interleukin 8 (IL-8) yang dapat menstimulasi produksi leukosit (Farhangi et al., 2013).

Data hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi antara jumlah trombosit dan kadar CRP serum. Hal ini disebabkan karena trombosit merupakan salah satu faktor yang berperan dalam sistem koagulasi. Pada pasien DM terjadi perubahan sistem koagulasi dan mengalami perubahan patologis (Kakouros et al., 2011). Oleh karena itu terjadi percepatan trombopoiesis, peningkatan pergantian trombosit, dan penurunan masa hidup trombosit (Palimbunga et al., 2013).

Data hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar CRP serum tidak berkaitan dengan LED. Hal ini sesuai dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa LED dan CRP bersifat kurang sensitif atau spesifik pada penyakit inflamasi kronis karena dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis, termasuk kondisi non-infeksi dan resolusi inflamasi dapat berkontribusi pada hasil pemeriksaan LED maupun CRP rendah yang abnormal atau sebaliknya. Parameter LED dan CRP merupakan pemeriksaan laboratorium yang dapat membantu mendiagnosis secara akurat adanya inflamasi mengikuti keadaan penyakit yang kompleks. Namun LED dan CRP memiliki spesifisitas yang rendah dan dipengaruhi oleh berbagai faktor penyakit. Tetapi dapat pula memberikan informasi tambahan yang penting saat

digunakan bersamaan dengan data diagnostik klinis lainnya (Bray et al., 2016).

Hasil pemeriksaan jumlah eritrosit diketahui tidak berhubungan dengan kadar CRP serum. Sedangkan kadar hemoglobin dan hematokrit berkaitan dengan kadar CRP dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena hiperglikemia dapat memberikan efek pada semua jaringan tubuh, termasuk sumsum tulang. Efek ini berkaitan dengan glikasi protein dan perubahan eritrosit lainnya secara kimiawi dan fisiologis. Berdasarkan penelitian Alamri et al., (2019) menunjukkan bahwa hiperglikemia pada DM meningkatkan jumlah eritrosit, *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), *Red blood cell distribution width* (RDW) berkorelasi negatif dengan kontrol glikemik yang buruk. Hiperglikemia memperpendek umur eritrosit, dan memiliki efek yang besar pada jumlah eritrosit serta fungsi fisiologisnya, namun dapat dinormalisasi secara efektif dengan kontrol glikemik yang baik (Alamri et al., 2019)

KESIMPULAN

Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah terdapat korelasi yang kuat ($r = 0,777$) antara profil darah dengan CRP

serum pada pasien diabetes mellitus dengan ulkus diabetikum.

Saran dalam penelitian ini adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menambahkan parameter pemeriksaan lainya yang berhubungan dengan inflamasi pada pasien diabetes mellitus dengan ulkus diabetikum.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat (DRPM) Universitas Muhammadiyah Sidoarjo dan Rumah Luka Sidoarjo yang telah memfasilitasi pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alamri, B. N., Bahabri, A., Aldereihim, A. A., Alabduljabbar, M., Alsubaie, M. M., Alnaqeb, D., Almogbel, E., Metias, N. S., Alotaibi, O. A., & Al-Rubeaan, K. 2019. Hyperglycemia effect on red blood cells indices. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Vol. 23: 2139-2150.
- Bray, C., Bell, L. N., Liang, H., Haykal, R., Kaiksow, F., Mazza, J. J., & Yale, S. H. 2016. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*, 115(6): 317-321.
- Damayanti S. 2015. *Diabetes Mellitus & Penatalaksanaan Keperawatan*. Cetakan 1. Nuha Medika. Yogyakarta.
- Darwis, P., Putra, J. C., Pratama, D., & Kekalih, A. 2020. Relationship Between Leukocyte, ESR, and CRP Infection Markers with Changes in Wound Wagner 2 and 3 Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Indonesian Society for Vascular and Endovascular Surgery*, 1(2): 26-29.
- Ermansyah. T., Humaedi, A., & Sarkosih. 2019. Hubungan CRP dengan Kadar Hemoglobin dan Hematokrit, serta Jumlah Trombosit dan Leukosit pada Pasien Febris. *Binawan Student Journal*, 1(2): 59-62.
- Farhangi, M. A., Keshavarz, S. A., Eshraghian, M., Ostadrahimi, A., Saboor- Yaraghi, A. A. 2013. White blood cell count in women: relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors. *J Health Popul Nutr*, 31(1): 58-64.
- Garcia, A. T., Alvarez, Y. G., Morales, E. G., Afonso, F. J. A., Corbalan, I. S., & Martinez, J. L. 2020. Utility of Blood Parameters to Detect Complications during Long-Term Follow-Up in Patients with Diabetic Foot Osteomyelitis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11): 1-13.
- Hadavand, F., Amouzegar, A., & Amid, H. 2019. Pro-Calcitonin, Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Predicting Diabetic Foot Ulcer Characteristics; a Cross Sectional Study. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 7(1): 1-6.

- International Diabetes Federation. 2019. *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition*.
https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf
- Kakouros, N., Rade, J., Kourliouros, A., & Resar J. R. 2011. Platelet Function in Patients with Diabetes Mellitus: From a Theoretical to a Practical Perspective. *International Journal of Endocrinology*, Vol 2011: 1-14.
- Kalma. 2018. Studi Kadar C-Reactive Protein (CRP) pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, 1(1): 62-68.
- Kekenusa, G. C., Pandelaki, K., & Haroen, H. 2016. Gambaran hematologi rutin dan hubungannya dengan rerata gula darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Poliklinik Endokrin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal e-Clinic (eCI)*, 4(2): 1-6.
- Kemenkes RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar: Riskesdas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Mardi, T., Toker, S., Melamed, S., Shirom, A., Zeltser, D., Shapira, I., Berliner, S., & Rogowski, O. 2005. Increased erythropoiesis and subclinical inflammation as part of the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 69(2005): 249–255.
- Palimbunga, D. P., Pandelaki, K., Mongan A. E., & Manoppo, F. 2013. Perbandingan Jumlah Trombosit Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Yang Menggunakan Aspirin Dan Tidak Menggunakan Aspirin. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, 1(1): 202-209.
- Singh, N., Armstrong, D. G., & Lipsky, B. A. 2005. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*, 293(2): 217-228.
- Wahyuni, S., & Alkaff, R. N. 2013. Diabetes Mellitus pada Perempuan Usia Reproduksi di Indonesia Tahun 2007. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, 3(1): 46-51.
- Yang, J. K., Feng, Y., Yuan, M. Y., Yuan, S. Y., Fu, H. J., Wu, B. Y., Sun, G. Z., Yang, G. R., Zhang, X. L., Wang, L., Xu, X., Xu, X. P., Chan, J. C. N. 2006. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine*, 23(6): 623-8.