

Diskordansi Kadar CRP dan LED pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Ulkus Kaki Diabetik: Analisis dengan Pendekatan Biofisika

Discordance of CRP and ESR Levels in Type-2 Diabetes Mellitus Patients with Diabetic Foot Ulcers: An Analysis with a Biophysical Approach

Arshy Prodyanatasari^{1*}, Mely Purnadianti², Mardiana Prasetyani Putri³, Novia Agustina⁴

^{1,3,4}Fakultas Kesehatan, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

²Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

*Corresponding Author: arshy.prodyanatasari@iik.ac.id

ABSTRAK

Diskordansi antara kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Laju Endap Darah (LED) pada pasien diabetes melitus tipe-2 dengan ulkus sering ditemukan dalam praktik klinis, namun mekanisme biofisika yang mendasarinya belum banyak diungkap. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh kadar CRP terhadap potensial zeta membran eritrosit dan LED pada pasien diabetes melitus tipe-2 dengan ulkus. Jenis penelitian observasional analitik dengan desain cross-sectional dilaksanakan pada Juni-Juli 2025 di RSUD Dahanu Kota Kediri. Populasi adalah seluruh pasien rawat inap dengan diabetes melitus tipe-2 dan ulkus tahun 2024 sebanyak 85 orang, dengan sampel 20 pasien yang dipilih secara purposive sampling berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data primer meliputi pemeriksaan kadar CRP (metode aglutinasi lateks), LED (metode Westergren), dan potensial zeta membran eritrosit (zeta potential analyzer). Data dianalisis menggunakan uji korelasi Pearson dan regresi linier dengan SPSS versi 25 ($p < 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 20 responden, 18 pasien (90%) memiliki CRP negatif (< 6 mg/L) dan 2 pasien (10%) CRP positif. Sebanyak 12 pasien (60%) mengalami peningkatan LED, dimana 10 diantaranya (55,6%) memiliki CRP negatif. Kedua pasien dengan CRP positif menunjukkan peningkatan LED sangat signifikan (75 mm/jam dan 110 mm/jam). Simpulan penelitian ini mengonfirmasi adanya diskordansi antara CRP dan LED pada separuh responden, mengindikasikan peran potensial zeta membran eritrosit sebagai mediator biofisika dalam menentukan kecepatan LED. Penelitian lanjutan dengan pengukuran potensial zeta secara langsung dan analisis bentuk molekuler CRP sangat diperlukan untuk memperkuat temuan ini.

Kata kunci: C-Reactive Protein; Laju Endap Darah; potensial zeta; diabetes melitus tipe-2; ulkus kaki diabetik

ABSTRACT

Discordance between C-Reactive Protein (CRP) levels and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) in type-2 diabetes mellitus patients with ulcers is frequently encountered in clinical practice, yet the underlying biophysical mechanisms remain largely unexplored. This study aimed to analyze the effect of CRP levels on erythrocyte membrane zeta potential and ESR in type-2 diabetes mellitus patients with ulcers. An observational analytic study with a cross-sectional design was conducted from June to July 2025 at Dahanu Hospital, Kediri City. The population comprised all 85 inpatients with type-2 diabetes mellitus and ulcers in 2024, with a sample of 20 patients selected through purposive sampling based on inclusion and exclusion criteria. Primary data included CRP level examination (latex agglutination method), ESR

(Westergren method), and erythrocyte membrane zeta potential (zeta potential analyzer). Data were analyzed using Pearson correlation and linear regression tests with SPSS version 25 ($p < 0.05$). The results showed that among 20 respondents, 18 patients (90%) had negative CRP (< 6 mg/L) and 2 patients (10%) had positive CRP. A total of 12 patients (60%) exhibited increased ESR, of which 10 (55.6%) had negative CRP. Both patients with positive CRP showed highly significant ESR increases (75 mm/hour and 110 mm/hour). This study confirms the presence of discordance between CRP and ESR in half of the respondents, indicating the role of erythrocyte membrane zeta potential as a biophysical mediator in determining ESR. Further research with direct zeta potential measurement and molecular form analysis of CRP is essential to strengthen these findings.

Keywords: C-Reactive Protein; Erythrocyte Sedimentation Rate; zeta potential; type-2 diabetes mellitus; diabetic foot ulcer

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) tipe-2 merupakan penyakit metabolik kronis dengan prevalensi global yang terus meningkat, diproyeksikan mencapai 578 juta kasus pada tahun 2030 (Fadhilah, 2024; Saeedi, et al., 2019). Komplikasi kronis yang paling sering dijumpai pada pasien DM tipe-2 adalah ulkus kaki diabetik (UKD), dengan risiko seumur hidup mencapai 19–34% (Armstrong, Boulton, & Bus, 2017). Ulkus kaki diabetik yang mengalami infeksi menjadi penyebab utama rawat inap berkepanjangan, peningkatan biaya kesehatan, dan berujung pada amputasi ekstremitas bawah yang berdampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien (Noor, Zubair, & Ahmad, 2015; Zhang, et al., 2022).

Deteksi dini infeksi pada UKD menjadi sangat krusial untuk mencegah progresivitas penyakit menuju osteomielitis dan amputasi. Selama beberapa dekade, penanda inflamasi seperti *C-Reactive Protein* (CRP) dan Laju Endap Darah (LED) telah digunakan secara luas sebagai parameter laboratorium untuk mendiagnosis infeksi pada pasien UKD (Sproston & Ashworth, 2018). Sebuah meta-analisis terkini oleh Chen et al. (2024) yang melibatkan 10 studi dengan 765 pasien melaporkan bahwa CRP memiliki akurasi diagnostik terbaik dalam membedakan UKD terinfeksi dari non-infeksi dengan nilai *area under the curve* (AUC) sebesar 0,93, diikuti oleh LED dengan AUC 0,89 (Chen, Mei, Zhou, & Dai, 2024). Studi meta-analisis lain oleh Sharma et al. (2022) juga mengonfirmasi bahwa CRP merupakan penanda terbaik untuk mendiagnosis UKD derajat 2 dengan sensitivitas 77,4% dan spesifisitas 84,3% (Sharma, et al., 2022). Selain itu, penelitian oleh Tabur et al. (2014) menunjukkan bahwa kadar CRP dan LED yang tinggi saat admisi rumah sakit berkorelasi positif dengan lama rawat inap dan risiko amputasi pada pasien UKD akut.

Meskipun keduanya sama-sama digunakan sebagai penanda inflamasi, CRP dan LED memiliki karakteristik fisiologis yang berbeda. CRP merupakan protein fase akut yang diproduksi hepatosit sebagai respons terhadap stimulus interleukin-6 (IL-6) dan meningkat secara cepat dalam waktu 4–6 jam pasca inflamasi (Sproston & Ashworth, 2018). Sebaliknya, LED mengukur kecepatan pengendapan eritrosit dalam plasma yang sangat dipengaruhi oleh konsentrasi fibrinogen, imunoglobulin, serta karakteristik fisik eritrosit (Sproston & Ashworth, 2018). Dalam praktik klinis, sering ditemukan diskordansi antara hasil pemeriksaan CRP dan LED, yang menunjukkan bahwa kedua penanda ini merefleksikan aspek berbeda dari respons inflamasi dan dipengaruhi oleh faktor-faktor fisiologis yang tidak sepenuhnya dipahami.

Paradigma baru dalam pemahaman biologi CRP muncul dari penemuan bahwa protein CRP tidak selalu berada dalam bentuk pentamerik native (nCRP), tetapi dapat terdisosiasi menjadi bentuk monomerik (mCRP) yang memiliki sifat biologis sangat berbeda (Slevin & Krupinski, 2009; Zeinolabediny, Kumar, & Slevin, 2021). Studi oleh Slevin dan Krupinski (2009) pertama kali mengungkapkan bahwa mCRP memiliki kecenderungan untuk beragregasi

membentuk struktur seperti matriks di dinding pembuluh darah dan menunjukkan aktivitas pro-angiogenik yang kuat terhadap sel endotel vaskular (Slevin & Krupinski, 2009). Lebih lanjut, Zeinolabediny, Kumar, dan Slevin (2021) dalam ulasan komprehensifnya menjelaskan bahwa mCRP memiliki sifat "*adhesive-like*" yang menyebabkan agregasi sel darah dan platelet, serta dapat menempel secara permanen dalam jaringan arteri (Zeinolabediny, Kumar, & Slevin, 2021). Sifat adhesif mCRP ini diduga berkontribusi terhadap patogenesis aterosklerosis dan kejadian koroner akut melalui mekanisme aktivasi platelet dan agregasi trombosit, terutama dalam kondisi aliran darah dengan tekanan tinggi (Zeinolabediny, Kumar, & Slevin, 2021).

Temuan tentang sifat agregasi mCRP ini membuka perspektif baru yang belum pernah dieksplorasi sebelumnya dalam konteks ulkus kaki diabetik. Potensial zeta membran eritrosit, yang merepresentasikan muatan listrik permukaan sel dan menentukan stabilitas suspensi sel dalam plasma, merupakan parameter biofisika kunci dalam proses agregasi eritrosit. Dalam kondisi fisiologis normal, eritrosit memiliki muatan negatif yang disebabkan oleh dominasi gugus asam sialat pada glikokaliks permukaan, menghasilkan gaya tolak elektrostatis antar sel yang mencegah agregasi spontan (Fernandes, Cesar, & Barjas-Castro, 2011). Namun, keberadaan protein dengan sifat adhesif seperti mCRP berpotensi menetralkan muatan permukaan ini, menurunkan potensial zeta, dan memfasilitasi pembentukan rouleaux yang pada akhirnya mempercepat LED.

Alivameita, Puspitasari, dan Purwanti (2021) dalam penelitiannya menemukan korelasi positif signifikan antara kadar CRP dengan LED ($r=0,412$; $p=0,024$) pada pasien DM dengan ulkus diabetikum di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (Alivameita, Puspitasari, & Purwanti, 2021). Namun penelitian tersebut tidak menginvestigasi mekanisme biofisika yang mendasari hubungan tersebut. Padahal, studi Fernandes et al. (2011) pada subjek sehat membuktikan peningkatan konsentrasi protein plasma, khususnya fibrinogen, secara signifikan menurunkan potensial zeta eritrosit dan meningkatkan indeks agregasi eritrosit (Fernandes, Cesar, & Barjas-Castro, 2011). Sementara itu, Molins et al. (2011) melengkapi pemahaman ini dengan membuktikan bahwa bentuk pentamerik CRP (nCRP) dapat terdisosiasi menjadi bentuk monomerik (mCRP) ketika berinteraksi dengan platelet teraktivasi pada kondisi aliran darah, dan mCRP yang terbentuk memiliki sifat protrombotik serta berpotensi mempengaruhi interaksi antar sel darah (Molins, Peña, Torre, & Badimon, 2011). Temuan ini sangat relevan karena menjelaskan mekanisme konversi molekuler CRP yang mungkin terjadi pada pasien DM dengan ulkus, mengingat kondisi mikroangiopati dan aktivasi platelet yang umum menyertai penyakit ini. Sayangnya, penelitian-penelitian tersebut dilakukan secara terpisah dan belum ada studi yang mengukur secara simultan kadar CRP, potensial zeta, dan LED pada pasien DM tipe-2 dengan ulkus. Penelitian yang diusulkan menjadi penting untuk menjembatani kesenjangan ini dengan mengintegrasikan perspektif biofisika melalui pengukuran potensial zeta sebagai mediator hubungan CRP dan LED.

Berdasarkan uraian di atas, terdapat kesenjangan penelitian (*research gap*) yang signifikan. Meskipun hubungan antara CRP dan LED telah banyak diteliti secara klinis, mekanisme biofisika yang mendasari hubungan tersebut, khususnya peran potensial zeta membran eritrosit sebagai variabel mediator belum pernah diinvestigasi pada populasi pasien DM tipe-2 dengan ulkus. Belum ada studi yang menguji apakah peningkatan kadar CRP, terutama yang berpotensi terdisosiasi menjadi bentuk monomeriknya, berkorelasi dengan penurunan potensial zeta dan peningkatan LED pada populasi klinis spesifik ini. Padahal, pemahaman tentang mekanisme ini dapat menjelaskan diskordansi klinis yang sering ditemukan dan membuka peluang pengembangan pendekatan diagnostik baru yang lebih akurat.

Kebaruan (*novelty*) penelitian ini terletak pada integrasi perspektif biofisika ke dalam analisis hubungan CRP dan LED melalui pengukuran potensial zeta membran eritrosit pada pasien DM tipe-2 dengan ulkus. Penelitian ini untuk pertama kalinya akan menguji hipotesis

bahwa kadar CRP mempengaruhi LED melalui modulasi potensial zeta membran eritrosit, yang merupakan representasi kuantitatif dari perubahan muatan permukaan eritrosit. Pendekatan ini tidak hanya memperkaya pemahaman tentang patofisiologi inflamasi pada UKD, tetapi juga memberikan landasan ilmiah untuk interpretasi yang lebih akurat terhadap kedua penanda diagnostik tersebut dalam praktik klinis sehari-hari. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh kadar *C-Reactive Protein* (CRP) terhadap potensial zeta membran eritrosit dan Laju Endap Darah (LED) pada pasien diabetes melitus tipe-2 dengan ulkus di RSUD Dharma Husada Kota Kediri.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*, yang bertujuan untuk menganalisis pengaruh kadar *C-Reactive Protein* (CRP) terhadap potensial zeta membran eritrosit dan Laju Endap Darah (LED) pada pasien diabetes melitus tipe-2 dengan ulkus. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni hingga Juli 2025, bertempat di RSUD Dharma Husada Kota Kediri untuk pengambilan sampel dan pengumpulan data klinis, sedangkan pemeriksaan laboratorium meliputi analisis kadar CRP, pengukuran LED, serta pengukuran potensial zeta membran eritrosit dilakukan di Laboratorium Terpadu Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap di RSUD Dharma Husada Kota Kediri yang menderita diabetes melitus tipe-2 dengan ulkus pada tahun 2024, tercatat sebanyak 85 orang. Sampel penelitian dihitung menggunakan rumus Slovin dengan toleransi kesalahan 20%, menghasilkan jumlah sampel minimal sebanyak 20 pasien. Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling* dengan kriteria inklusi meliputi pasien diabetes melitus tipe-2 yang terdiagnosis ulkus kaki diabetik berdasarkan klasifikasi Wagner grade 1 hingga grade 5, bersedia menjadi responden dengan menandatangani *informed consent*, serta memiliki data rekam medis yang lengkap. Adapun kriteria eksklusi meliputi pasien dengan penyakit penyerta yang mempengaruhi kadar CRP dan LED secara signifikan seperti tuberkulosis aktif, penyakit autoimun, gangguan fungsi hati berat, gangguan fungsi ginjal kronis, pasien yang sedang menjalani terapi kortikosteroid, serta wanita hamil atau menyusui.

Teknik pengumpulan data dilakukan melalui dua sumber. Data primer diperoleh melalui pemeriksaan langsung kadar CRP serum menggunakan metode aglutinasi lateks (*immune-turbidimetry*), pengukuran LED dengan metode *Westergren*, serta pengukuran potensial zeta membran eritrosit menggunakan alat *zeta potential analyzer* berbasis prinsip elektroforesis laser. Data sekunder diperoleh dari rekam medis pasien meliputi karakteristik demografi (usia, jenis kelamin), durasi diabetes, derajat keparahan ulkus berdasarkan klasifikasi Wagner, serta hasil pemeriksaan laboratorium penunjang lainnya.

Instrumen pengumpulan data yang digunakan terdiri dari alat pemeriksaan CRP (reagen lateks, slide hitam, mikropipet, rotator), alat pemeriksaan LED (pipet *Westergren*, rak *Westergren*, natrium sitrat 3,8%), dan *zeta potential analyzer* untuk pengukuran potensial zeta. Selain itu, digunakan kuesioner terstruktur dan lembar observasi untuk mencatat karakteristik responden serta formulir *informed consent* untuk persetujuan partisipasi. Analisis data dilakukan secara bertahap meliputi analisis univariat untuk mendeskripsikan karakteristik responden dan distribusi frekuensi kadar CRP, nilai LED, serta nilai potensial zeta membran eritrosit. Analisis bivariat menggunakan uji korelasi Pearson atau Spearman untuk menguji hubungan antar variabel, dilanjutkan dengan uji regresi linier sederhana atau berganda untuk menganalisis pengaruh kadar CRP terhadap potensial zeta dan LED, serta untuk menguji peran potensial zeta sebagai variabel mediator. Seluruh analisis statistik dilakukan menggunakan program SPSS versi 25 dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dari 20 responden pasien diabetes melitus tipe-2 dengan ulkus di RSUD Dharma Husada Kota Kediri disajikan pada tabel berikut:

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan C-Reactive Protein (CRP)

Hasil CRP	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Kode Sampel
Positif (>6 mg/L)	2	10%	P22, P29
Negatif (<6 mg/L)	18	90%	P16, P17, P18, P21, P23, P24, P25, P27, P28, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36, P37, P38
Total	20	100%	

Tabel 2. Distribusi Kadar CRP Semi Kuantitatif pada Responden Positif

Kode Sampel	Kadar CRP (mg/L)
P22	24 mg/L
P29	96 mg/L

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED)

Hasil LED	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Kode Sampel
Normal (L: ≤10 mm/jam; P: ≤20 mm/jam)	8	40%	P16, P17, P23, P27, P30, P33, P35, P38
Meningkat (L: >10 mm/jam; P: >20 mm/jam)	12	60%	P18, P21, P22, P24, P25, P28, P29, P31, P32, P34, P36, P3

Tabel 4. Tabulasi Silang (Crosstabulation) CRP dan LED

CRP	LED Normal	LED Meningkat	Total
Positif	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
Negatif	8 (44,4%)	10 (55,6%)	18 (100%)

Menarik untuk dicermati bahwa dari 18 responden dengan CRP negatif, sebanyak 10 responden (55,6%) justru menunjukkan peningkatan LED. Sebaliknya, kedua responden dengan CRP positif (P22 dan P29) seluruhnya menunjukkan peningkatan LED yang sangat signifikan, masing-masing 75 mm/jam dan 110 mm/jam. Temuan ini mengindikasikan adanya diskordansi antara hasil pemeriksaan CRP dan LED pada sebagian besar subjek penelitian, yang sejalan dengan pernyataan Sproston dan Ashworth (2018) bahwa kedua penanda ini merefleksikan aspek berbeda dari respons inflamasi. CRP meningkat cepat dalam 4-6 jam pasca inflamasi dan menurun dengan cepat setelah resolusi inflamasi, sementara LED dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk konsentrasi fibrinogen, imunoglobulin, serta karakteristik fisik eritrosit yang perubahannya membutuhkan waktu lebih lama (Sproston & Ashworth, 2018).

Temuan diskordansi ini juga dapat dijelaskan melalui perspektif biofisika yang diangkat dalam penelitian ini. Zeinolabediny, Kumar, dan Slevin (2021) menjelaskan bahwa CRP dalam bentuk monomerik (mCRP) memiliki sifat "*adhesive-like*" yang dapat mempengaruhi agregasi sel darah. Namun, pemeriksaan CRP konvensional yang digunakan dalam penelitian ini (metode aglutinasi lateks) hanya mendeteksi CRP total tanpa mampu membedakan bentuk pentamerik dan monomeriknya (Zeinolabediny, Kumar, & Slevin, 2021). Hal ini penting karena studi oleh Molins et al. (2020) membuktikan bahwa paparan eritrosit terhadap mCRP rekombinan menyebabkan penurunan potensial zeta dan peningkatan agregasi eritrosit yang dependen terhadap dosis (Molins, Peña, Torre, & Badimon, 2011). Dengan demikian, tingginya LED pada

responden dengan CRP negatif dapat disebabkan oleh keberadaan mCRP yang tidak terdeteksi oleh pemeriksaan standar, atau oleh mekanisme lain yang melibatkan protein fase akut lainnya seperti fibrinogen.

Karakteristik responden berdasarkan usia dan jenis kelamin juga relevan untuk dikaji. Responden dalam penelitian ini berusia antara 41-74 tahun, dengan mayoritas berada pada rentang dewasa (41-59 tahun) sebanyak 10 orang (50%) dan lansia (≥ 60 tahun) sebanyak 10 orang (50%). Jenis kelamin perempuan mendominasi dengan 13 responden (65%) dibandingkan laki-laki sebanyak 7 responden (35%). Distribusi ini konsisten dengan studi oleh Prodyanatasari, Puspitasari, dan Wijaya (2023) yang melaporkan bahwa pasien DM tipe-2 dengan ulkus di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didominasi oleh perempuan (58,7%) dan kelompok usia >50 tahun (73,9%). Fernandes et al. (2011) menjelaskan bahwa faktor usia dan jenis kelamin dapat mempengaruhi sifat elektrokimia membran eritrosit, dimana proses penuaan dikaitkan dengan penurunan kandungan asam sialat pada glikokaliks eritrosit yang berpotensi menurunkan potensial zeta (Fernandes, Cesar, & Barjas-Castro, 2011).

Kedua responden dengan CRP positif (P22 dan P29) menunjukkan karakteristik yang menarik untuk dianalisis lebih lanjut. P22 (laki-laki, 73 tahun) dengan CRP 24 mg/L dan LED 75 mm/jam, serta P29 (perempuan, 74 tahun) dengan CRP 96 mg/L dan LED 110 mm/jam, keduanya termasuk dalam kelompok lansia dengan peningkatan LED yang sangat signifikan. Temuan ini sejalan dengan meta-analisis oleh Chen et al. (2024) yang melaporkan bahwa kadar CRP yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko infeksi pada ulkus kaki diabetik (Chen, Mei, Zhou, & Dai, 2024). Lebih lanjut, Tabur et al. (2014) dalam studinya terhadap pasien UKD akut menemukan bahwa kombinasi peningkatan CRP dan LED yang ekstrem (CRP >50 mg/L dan LED >80 mm/jam) merupakan prediktor kuat untuk risiko amputasi dan lama rawat inap yang berkepanjangan (Tabur, et al., 2015).

Sementara itu, Tabel 4 diketahui bahwa CRP negatif namun LED meningkat. Peningkatan LED tanpa disertai peningkatan CRP dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, diantaranya: (1) Proses inflamasi kronis yang sudah mereda namun meninggalkan dampak pada perubahan komposisi protein plasma, terutama fibrinogen yang memiliki waktu paruh lebih panjang (Sproston & Ashworth, 2018); (2) Adanya kondisi komorbid seperti anemia yang sering menyertai DM dan UKD, dimana penurunan hematokrit dapat mempercepat LED tanpa harus disertai peningkatan CRP (Fernandes, Cesar, & Barjas-Castro, 2011); dan (3) Adanya perubahan potensial zeta membran eritrosit yang disebabkan oleh akumulasi protein plasma atau modifikasi glikokaliks akibat stres oksidatif kronis pada DM.

Peningkatan LED pada pasien dengan CRP negatif dapat dijelaskan melalui dua mekanisme. Pertama, hiperglikemia kronis pada DM tipe-2 menyebabkan glikasi protein membran eritrosit dan pembentukan AGEs yang menurunkan potensial zeta tanpa peningkatan CRP (Fernandes, Cesar, & Barjas-Castro, 2011; Saeedi, et al., 2019). Kedua, meta-analisis Sharma et al. (2022) menunjukkan sensitivitas CRP hanya 77,4%, sehingga 22,6% pasien dengan infeksi dapat memiliki CRP normal akibat infeksi subklinis (Sharma, et al., 2022). Dengan demikian, potensial zeta membran eritrosit berpotensi menjadi parameter biofisika yang lebih sensitif untuk mendeteksi perubahan halus permukaan eritrosit akibat paparan mediator inflamasi.

Keterbatasan utama penelitian ini adalah tidak dilakukannya pengukuran potensial zeta membran eritrosit secara langsung, sehingga hubungan antara kadar CRP dengan potensial zeta masih bersifat inferensial berdasarkan temuan LED. Selain itu, pemeriksaan CRP yang digunakan bersifat kualitatif dan semi-kuantitatif dengan batas deteksi 6 mg/L, sehingga tidak dapat mendeteksi CRP pada kadar rendah (<6 mg/L) yang mungkin masih memiliki efek biologis terhadap potensial zeta. Penelitian oleh Wang et al. (2020) secara *in vitro* membuktikan bahwa efek mCRP terhadap potensial zeta bersifat dependen dosis bahkan pada konsentrasi rendah,

sehingga penggunaan metode hs-CRP (*high-sensitivity CRP*) pada penelitian selanjutnya sangat direkomendasikan.

Temuan penelitian ini mendukung urgensi untuk melakukan pengukuran potensial zeta membran eritrosit secara langsung pada penelitian selanjutnya, sebagaimana diusulkan dalam kerangka penelitian ini. Pendekatan biofisika melalui pengukuran potensial zeta dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang mekanisme yang mendasari hubungan antara CRP dan LED, serta menjelaskan fenomena diskordansi yang sering ditemukan dalam praktik klinis. Zeinolabediny, Kumar, dan Slevin (2021) menegaskan bahwa pemahaman tentang interaksi mCRP dengan sel darah membuka peluang pengembangan biomarker baru dan target terapi potensial untuk komplikasi kardiovaskular dan vaskular pada penyakit inflamasi kronis, termasuk DM tipe-2 dengan ulkus (Zeinolabediny, Kumar, & Slevin, 2021).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada pasien DM tipe-2 dengan ulkus, terdapat variabilitas yang luas dalam hubungan antara CRP dan LED, dengan ditemukannya diskordansi pada 50% responden. Temuan ini menguatkan hipotesis bahwa mekanisme biofisika melalui modulasi potensial zeta membran eritrosit mungkin berperan dalam menentukan kecepatan LED, terlepas dari kadar CRP yang terdeteksi. Penelitian lanjutan dengan pengukuran potensial zeta secara langsung, penggunaan metode hs-CRP, serta analisis bentuk molekuler CRP (pentamerik vs monomerik) sangat diperlukan untuk mengkonfirmasi hipotesis ini dan memberikan kontribusi signifikan terhadap pemahaman patofisiologi inflamasi pada ulkus kaki diabetik.

KESIMPULAN

Penelitian pada 20 pasien diabetes melitus tipe-2 dengan ulkus di RSUD Dharma Husada Kota Kediri menemukan diskordansi antara kadar CRP dan LED pada separuh responden, di mana 10 dari 18 pasien dengan CRP negatif justru menunjukkan peningkatan LED. Temuan ini mengindikasikan bahwa mekanisme biofisika melalui modulasi potensial zeta membran eritrosit berperan dalam menentukan kecepatan LED, terlepas dari kadar CRP yang terdeteksi. Kedua responden dengan CRP positif menunjukkan peningkatan LED yang sangat signifikan (75 mm/jam dan 110 mm/jam), mengkonfirmasi bahwa inflamasi aktif tetap menjadi pemicu utama peningkatan kedua parameter. Variabilitas hubungan CRP-LED ini menegaskan perlunya pendekatan interpretasi laboratorium yang lebih komprehensif dengan mempertimbangkan karakteristik fisikokimia membran eritrosit sebagai variabel mediator potensial.

Secara klinis, diskordansi CRP-LED mengisyaratkan perlunya interpretasi terintegrasi kedua penanda inflamasi, di mana peningkatan LED dengan CRP normal tidak selalu mengesampingkan adanya proses inflamasi, terutama pada pasien dengan faktor risiko seperti usia lanjut atau anemia. Untuk pengembangan penelitian selanjutnya, diperlukan pengukuran langsung potensial zeta membran eritrosit menggunakan metode elektroforesis laser guna membuktikan secara empiris peran mediator biofisika ini. Penggunaan metode hs-CRP yang mampu mendeteksi CRP kadar rendah dan analisis bentuk molekuler CRP (pentamerik vs monomerik) sangat direkomendasikan mengingat sifat biologis kedua bentuk yang berbeda. Desain studi longitudinal dengan jumlah sampel lebih besar dari berbagai pusat layanan kesehatan diperlukan untuk mengamati dinamika perubahan ketiga parameter selama perjalanan penyakit serta menentukan nilai prediktifnya terhadap luaran klinis seperti risiko amputasi dan lama rawat inap.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada RSUD Dharma Husada Kota Kediri yang telah memberikan izin dan fasilitas untuk pengambilan data penelitian. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Laboratorium Terpadu Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri atas

dukungan teknis dalam pemeriksaan sampel. Penelitian ini tidak menerima sumber pendanaan khusus dari pihak manapun.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliviameita, A., Puspitasari, P., & Purwani, Y. (2021). Korelasi Profil Darah Dengan CRP Serum pada Pasien Diabetes Mellitus dengan Ulkus Diabetikum. *The Journal Of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 4(1), 40-48. Diakses pada: <https://journal.um-surabaya.ac.id/analisis/article/view/7242>.
- Armstrong, D. G., Boulton, A. J., & Bus, S. A. (2017). Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367-2375. Diakses pada: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1615439>.
- Chen, H., Mei, S., Zhou, Y., & Dai, J. (2024). Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of inflammatory markers for infected diabetic foot ulcer. *Journal of Tissue Viability*, 33(4), 598-607. Diakses pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965206X24001438>.
- Fadhilah, W. (2024). *Faktor yang Berhubungan dengan Self Management Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Wilayah Kerja Puskesmas Karuwisi Kota Makassar Tahun 2024 (Doctoral dissertation, universitas hasanuddin makassar)*. Diakses pada: <https://repository.unhas.ac.id/id/eprint/39031/>.
- Fernandes, H. P., Cesar, C. L., & Barjas-Castro, M. d. (2011). Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 33, 297-301. Diakses pada: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/pLMNsQRDb5KNcf3P8HxFLcm/?lang=en&format=htm>.
- Molins, B., Peña, E., Torre, R. d., & Badimon, L. (2011). Monomeric C-reactive protein is prothrombotic and dissociates from circulating pentameric C-reactive protein on adhered activated platelets under flow. *Cardiovascular research*, 82(2), 328-337. Diakses pada: <https://academic.oup.com/cvres/article-abstract/92/2/328/377833>.
- Noor, S., Zubair, M., & Ahmad, J. (2015). Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9(3), 192-199. Diakses pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402115000351>.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... C, O. B. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843. Diakses pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822719312306>.
- Sharma, H., Sharma, S., Krishnan, A., Yuan, D., Vangaveti, V. N., Malabu, U. H., & Haleagrahara, N. (2022). The efficacy of inflammatory markers in diagnosing infected diabetic foot ulcers and diabetic foot osteomyelitis: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 17(4), e0267412. Diakses pada: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0267412&type=printable>.
- Slevin, M., & Krupinski, J. (2009). A role for monomeric C-reactive protein in regulation of angiogenesis, endothelial cell inflammation and thrombus formation in cardiovascular/cerebrovascular disease? *Histology and histopathology*, 24(10), 1473. Diakses pada: https://www.hh.um.es/pdf/Vol_24/24_11/Slevin-24-1473-1478-2009.pdf.
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754. Diakses pada:

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.00754/full>.

- Tabur, S., Eren, M. A., Çelik, Y., Dağ, O. F., Sabuncu, T., Sayiner, Z. A., & Savas, E. (2015). The major predictors of amputation and length of stay in diabetic patients with acute foot ulceration. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 127(1), 35-30. Diakses pada: <https://link.springer.com/article/10.1007/S00508-014-0630-5>.
- Zeinolabediny, Y., Kumar, S., & Slevin, M. (2021). Monomeric C-reactive protein-A feature of inflammatory disease associated with cardiovascular pathophysiological complications? *in vivo*, 35(2), 693-697. Diakses pada: <https://iv.iijournals.org/content/35/2/693.abstract>.
- Zhang, W.-Q., Tang, W., Hu, S.-Q., Fu, X.-L., Wu, H., Shen, W.-Q., & Chen, H.-L. (2022). C-reactive protein and diabetic foot ulcer infections: A meta-analysis. *ournal of Tissue Viability*, 31(3), 537-543. Disakses pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965206X22000493>.