

PERBEDAAN JUMLAH LEUKOSIT, NEUTROFIL DAN LIMFOSIT ABSOLUT PADA PENDERITA DM TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL

Sanjaya Santoso¹, Banundari Rachmawati², Dwi Retnoningrum²

¹ Mahasiswa Program S-1 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu masalah kesehatan yang serius dan merupakan 1 dari 4 penyakit tidak menular yang angka kejadiannya terus bertambah yang ditandai dengan inflamasi kronik karena terjadi resistensi insulin sehingga kadar glukosa darah meningkat. Kondisi glukosa darah yang tinggi menyebabkan pembentukan radikal bebas sehingga timbul stres oksidatif dan memicu proses inflamasi. Proses inflamasi yang terjadi dapat meningkatkan sitokin proinflamasi yang dapat mempengaruhi kadar leukosit, neutrofil dan limfosit dalam darah.

Tujuan : Membuktikan perbedaan jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit absolut pada penderita DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol

Metode : Jenis penelitian observasional dengan pendekatan *crosssectional*. Total sampel adalah 60 responden yang terdiri dari 30 subyek DM tipe 2 terkontrol dan 30 subyek DM tipe 2 tidak terkontrol. Sampel merupakan pasien RSUP dr.Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis yang digunakan adalah uji - *Independent T Test*.

Hasil : Rerata jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit absolut pada penderita DM tipe 2 terkontrol adalah $11,47 \pm 1,63 \times 10^3/\mu\text{l}$; $9,15 \pm 1,67 \times 10^3/\mu\text{l}$; $1,37 \pm 0,23 \times 10^3/\mu\text{l}$. Rerata jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit absolut pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol adalah $10,02 \pm 1,36 \times 10^3/\mu\text{l}$; $7,41 \pm 1,31 \times 10^3/\mu\text{l}$; $1,74 \pm 0,24 \times 10^3/\mu\text{l}$. Penderita DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki jumlah limfosit absolut yang lebih tinggi secara bermakna ($p < 0,05$) tetapi memiliki jumlah leukosit dan neutrofil absolut yang lebih rendah namun tidak bermakna ($p > 0,05$) dibanding penderita DM tipe 2 terkontrol.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan jumlah limfosit absolut pada penderita DM tipe 2 terkontrol.

Kata Kunci : DM tipe 2, leukosit, neutrofil, limfosit.

ABSTRACT

DIFFERENCES OF ABSOLUTE LEUKOCYTE, NEUTROPHILE AND LYMPHOCYTE BETWEEN CONTROLLED TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Background : Type 2 Diabetes Mellitus is one of the serious problems and include one of four non communicable diseases that the number of events continues to grow, that can be mark by chronic inflammation because of insulin resistance so the blood sugar level will elevate. High blood glucose condition will lead to the formation of free radical so the oxidative stress will arise and promote inflammation process. Inflammation process in the body will elevate proinflammatory cytokine that will influence the level of leukocyte, neutrophile and lymphocyte in the blood.

Objective : To prove the differences of absolute leukocyte, neutrophile and lymphocyte between controlled type 2 diabetes mellitus and uncontrolled type 2 diabetes mellitus.

Methods : The study is an observational research with crosssectional method. The total sample were 60, consist of 30 sample for controlled type 2 diabetes mellitus and 30 sample for uncontrolled type 2 diabetes mellitus. The sample is kariadi hospital's patient that fulfil inclusion criterias. Independent T-Test were used in statistic analysis.

Results : The average of total absolute leukocyte, neutrophile and lymphocyte count in controlled type 2 diabetes mellitus are $11,47 \pm 1,63 \times 10^3/\mu\text{l}$; $9,15 \pm 1,67 \times 10^3/\mu\text{l}$; $1,37 \pm 0,23 \times 10^3/\mu\text{l}$. The average of total absolute leukocyte, neutrophile and lymphocyte count in uncontrolled type 2 diabetes mellitus are $10,02 \pm 1,36 \times 10^3/\mu\text{l}$; $7,41 \pm 1,31 \times 10^3/\mu\text{l}$; $1,74 \pm 0,24 \times 10^3/\mu\text{l}$. People with uncontrolled type 2 diabetes mellitus has higher level of lymphocyte significantly ($p < 0,05$) but has lower level of leukocyte and neutrophile count but not significant ($p > 0,05$) compare to people with controlled type 2 diabetes mellitus.

Conclusions : There are differences of total absolute lymphocyte count between controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus and there are no differences of total absolute leukocyte and neutrophile count between controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus

Keywords : Type 2 diabetes mellitus, leukocyte, neutrophile, lymphocyte.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan yang serius. Diabetes melitus adalah penyakit kronik yang terjadi, baik akibat pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup maupun tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dibutuhkan untuk mengatur kadar glukosa dalam darah. Diabetes melitus merupakan 1 dari 4 penyakit tidak menular yang serius dan angka kejadiannya terus bertambah. Menurut data World Health Organization (WHO), pada tahun 2012 terjadi 1,5 juta kematian yang disebabkan oleh DM. WHO memperkirakan terdapat 422 juta orang dewasa dengan usia lebih dari 18 tahun yang menderita DM, dengan

jumlah terbesar adalah di Asia Tenggara dan Pasifik bagian barat.¹

Diabetes melitus dapat didiagnosis berdasarkan kriteria A1C atau kriteria glukosa plasma, baik dengan GDP, glukosa darah 2 jam post prandial (GD2PP) atau tes toleransi glukosa oral (TTGO) setelah pemberian 75-g glukosa. Seseorang dikatakan DM apabila pada pemeriksaan GDP didapatkan hasil $\text{GDP} \geq 126 \text{ mg/dL}$, definisi puasa adalah tidak ada konsumsi kalori selama 8 jam sebelum tes dilakukan, atau pada pemeriksaan GD2PP didapatkan hasil $\text{GD2PP} \geq 200 \text{ mg/dL}$ atau pasien dengan gejala klasik hiperglikemi dengan gula darah sewaktu $\geq 200 \text{ mg/dL}$. Penderita DM perlu melakukan manajemen kadar glukosa darah dengan melakukan pemeriksaan laboratorium rutin.

Pemeriksaan HbA1c telah direkomendasikan oleh American Diabetes Association (ADA) untuk memantau hiperglikemia pada penderita DM. Batas nilai HbA1c terkontrol adalah <7% karena dapat menurunkan resiko komplikasi vaskuler dan tidak terkontrol apabila nilai HbA1c $\geq 7\%$.²

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemi dan memicu inflamasi kronis. Kondisi hiperglikemi ini menyebabkan pembentukan radikal bebas melalui proses non enzymatic glycation dari protein, oksidasi glukosa dan meningkatkan peroksidasi lipid yang memicu perusakan dari enzim-enzim, sehingga menyebabkan jaringan rentan terhadap stres oksidatif dan meningkatkan resistensi insulin akibat stres oksidatif tersebut.³ Inflamasi yang terjadi pada tubuh dapat diukur menggunakan biomarker tertentu, salah satunya adalah sel darah putih atau leukosit. Hitung jumlah sel darah putih merupakan salah satu yang memegang peranan penting dalam patogenesis resistensi insulin. Penderita DM mengalami peningkatan sitokin proinflamasi, seperti interleukin 6 (IL-6) dan interleukin 8 (IL-8) yang kemudian akan memacu produksi sel darah putih.⁴ Beberapa penelitian tentang hubungan sel darah putih pada penderita

DM telah dilakukan, seperti penelitian oleh Moradi S, et al (2012) mengatakan bahwa terjadi peningkatan hitung sel darah putih meskipun masih dalam skala normal pada penderita DM tipe 2 dengan komplikasi (albuminuria dan retinopati) sehingga hitung sel darah putih dapat dipertimbangkan sebagai diagnosis awal dan pencegahan dari komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas DM.⁵ Penelitian oleh Borne Y, Smith J, et al(2016) mengatakan bahwa terdapat hubungan antara jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit terhadap risiko terjadinya DM.⁶

METODE

Penelitian observasional analitik dengan pendekatan crossectional. Penelitian dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode April-Mei 2017. Kriteria inklusi penelitian ini laki-laki dan perempuan usia 30-75 tahun menderita DM tipe 2 yang ditegakkan dari pemeriksaan glukosa darah puasa dan HbA1c. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan status infeksi, leukemia, asidosis dan sedang minum obat kortikosteroid dan adrenalin.

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling* dan dibagi menjadi

kelompok DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan minimal 30 sampel tiap kelompok. Sampel didiagnosis DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol berdasarkan pemeriksaan HbA1c, sampel kemudian dilakukan pemeriksaan hematologi lengkap untuk mendapatkan data jumlah leukosit total, neutrofil dan limfosit absolut. Variabel bebas penelitian ini adalah status DM tipe 2 sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah jumlah leukosit, neutrofil absolut dan limfosit absolut.

Pada kedua kelompok dilakukan uji normalitas data dengan uji Saphiro-

Wilk dan menunjukkan distribusi data tidak normal dengan uji Saphiro-Wilk, sehingga selanjutnya dilakukan transformasi data. Hasil transformasi data berdistribusi normal sehingga selanjutnya dilakukan uji hipotesis menggunakan Uji *Independen T-test*.

HASIL

Pengambilan data penelitian dilakukan April-Mei 2017. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 30 subjek untuk masing-masing kelompok.

Tabel 1. Karakteristik Responden

	DM Terkontrol				DM Tidak Terkontrol			
	Median	Min	Max	Rerata±SD	Median	Min	Max	Rerata±SD
Usia (Tahun)		32	74	59,07±4,96		33	68	52,73±3,77
Leuko (x10 ³ /µl)	10,87	4,69	20,85	11,47±1,63	10,18	4,1	21,5	10,02±1,36
Neutro (x10 ³ /µl)	8,43	3,09	19,58	9,15±1,67	7,07	2,08	17,56	7,41±1,31
Limfo (x10 ³ /µl)	1,4	0,44	2,94	1,37 ±0,23	1,8	0,53	4,48	1,74±0,24

Pada tabel 1 didapatkan pada subjek kelompok DM tipe 2 terkontrol rerata leukosit yaitu 11,47±1,63 x10³/µl dengan jumlah minimum 4,69x10³/µl dan jumlah maksimum adalah 20,85x10³/µl,

rerata neutrofil yaitu 9,15±1,67 x10³/µl dengan jumlah minimum 3,09x10³/µl dan jumlah maksimum adalah 19,58x10³/µl, rerata limfosit yaitu 1,37±0,23 x10³/µl

dengan jumlah minimum $0,44 \times 10^3/\mu\text{l}$ dan jumlah maksimum adalah $2,94 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Sedangkan pada subjek kelompok DM tipe 2 tidak terkontrol rerata leukosit yaitu $10,2 \pm 1,36 \times 10^3/\mu\text{l}$ dengan jumlah minimum $4,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ dan jumlah maksimum adalah $21,5 \times 10^3/\mu\text{l}$, rerata neutrofil yaitu $7,41 \pm 1,31 \times 10^3/\mu\text{l}$ dengan jumlah minimum $2,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ dan jumlah maksimum adalah $17,56 \times 10^3/\mu\text{l}$, rerata limfosit yaitu $1,74 \pm 0,24 \times 10^3/\mu\text{l}$ dengan jumlah minimum $0,53 \times 10^3/\mu\text{l}$ dan jumlah maksimum adalah $4,48 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Hasil Perbedaan Jumlah Leukosit, Neutrofil dan Limfosit

Tabel 2. Perbedaan Jumlah Leukosit, Neutrofil dan Limfosit

	Independent T-Test		
	Mean \pm SD		P
	DM Terkontrol	DM Tidak Terkontrol	
Leukosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	$11,47 \pm 4,36$	$10,02 \pm 3,65$	0,167
Neutrofil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	$9,15 \pm 4,46$	$7,40 \pm 3,52$	0,97
Limfosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	$1,37 \pm 0,63$	$1,79 \pm 0,78$	0,026

Pada tabel 2 didapatkan penurunan jumlah rerata leukosit dan neutrofil, dan didapatkan peningkatan jumlah rerata limfosit pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol dibandingkan dengan DM tipe 2

terkontrol. Berdasarkan uji statistik didapatkan perbedaan jumlah limfosit antara dua kelompok subjek bermakna, yaitu $p < 0,05$ dan perbedaan jumlah leukosit dan neutrofil tidak bermakna, yaitu $p > 0,05$.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan 18 orang (60%) subyek DM tipe 2 terkontrol dan 10 orang (33%) subyek DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki jumlah leukosit lebih tinggi dari range normal, 12 orang (40%) subyek DM tipe 2 terkontrol dan 20 orang (67%) subyek DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki jumlah leukosit dalam range normal. Hasil penelitian didapatkan hasil yang relatif tinggi pada rerata jumlah leukosit baik pada subyek DM tipe 2 terkontrol maupun DM tipe 2 tidak terkontrol. Jumlah minimum leukosit pada DM tipe 2 terkontrol adalah $4,69 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan masih dalam jumlah normal dan jumlah maksimum adalah $20,85 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan peningkatan yang tinggi dan melebihi batas atas jumlah normal. Jumlah minimum leukosit pada DM tipe 2 tidak terkontrol adalah $4,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan masih dalam jumlah normal dan jumlah maksimum adalah $21,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan peningkatan yang tinggi dan

melebihi batas atas jumlah normal leukosit. Rerata leukosit pada DM tipe 2 terkontrol adalah $11,47 \times 10^3/\mu\text{l}$, dimana jumlah ini melebihi dari batas jumlah normal leukosit, sedangkan pada DM tipe 2 tidak terkontrol didapatkan rerata $10,02 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang berarti masih dalam jumlah normal. Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah leukosit pada subyek DM tipe 2 terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan subyek DM tipe 2 tidak terkontrol, namun perbedaannya tidak signifikan karena nilai $p > 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan 18 orang (60%) subyek DM tipe 2 terkontrol dan 14 orang (47%) subyek DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki jumlah neutrofil lebih tinggi dari range normal, 12 orang (40%) subyek DM tipe 2 terkontrol dan 16 orang (53%) subyek DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki jumlah neutrofil dalam range normal. Hasil penelitian pada rerata jumlah neutrofil absolut didapatkan hasil yang relatif tinggi juga pada subyek DM tipe 2 terkontrol dan subyek DM tipe 2 tidak terkontrol. Jumlah minimum neutrofil pada DM tipe 2 terkontrol adalah $3,09 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan hasil masih dalam jumlah normal dan jumlah maksimum adalah $19,58 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan terjadi peningkatan sangat tinggi dan melebihi batas atas jumlah

normal neutrofil. Jumlah minimum neutrofil pada DM tipe 2 tidak terkontrol adalah $2,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan jumlah masih dalam batas normal dan jumlah maksimum adalah $17,56 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan terjadi peningkatan yang sangat tinggi dan melebihi batas atas jumlah normal neutrofil. Hasil rerata neutrofil pada subyek DM tipe 2 terkontrol adalah $9,15 \times 10^3/\mu\text{l}$, jumlah ini melebihi batas normal neutrofil, sedangkan pada DM tipe 2 tidak terkontrol didapatkan jumlah rerata $7,41 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang berarti jumlah masih dalam batas normal tetapi relatif tinggi. Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah rerata neutrofil pada subyek DM tipe 2 terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan subyek DM tipe 2 tidak terkontrol, namun perbedaannya tidak signifikan karena nilai $p > 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan 1 orang (3%) subyek DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki jumlah limfosit lebih tinggi dari range normal, 19 orang (63%) subyek DM tipe 2 terkontrol dan 24 orang (80%) subyek DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki jumlah limfosit dalam range normal, 11 orang (37%) subyek DM tipe 2 terkontrol dan 5 orang (17%) subyek DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki jumlah limfosit lebih rendah dari range normal. Hasil penelitian pada rerata jumlah limfosit

absolut didapatkan hasil di dalam batas normal pada subyek DM tipe 2 terkontrol dan subyek DM tipe 2 tidak terkontrol. Jumlah minimum limfosit pada DM tipe 2 terkontrol adalah $0,44 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang berarti berada di bawah batas normal jumlah limfosit dan jumlah maksimum adalah $2,94 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan data masih berada dalam batas jumlah normal. Jumlah minimum limfosit pada DM tipe 2 tidak terkontrol adalah $0,53 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang berarti berada di bawah jumlah normal dan jumlah maksimum adalah $4,48 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan dan jumlah berada di atas jumlah limfosit normal. Hasil rerata limfosit pada subyek DM tipe 2 terkontrol adalah $1,37 \times 10^3/\mu\text{l}$, hasil ini menunjukkan jumlah masih dalam batas normal dan pada subyek DM tipe 2 tidak terkontrol didapatkan jumlah rerata $1,74 \times 10^3/\mu\text{l}$ yang menunjukkan bahwa jumlah juga masih berada dalam batas normal. Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah rerata limfosit pada subyek DM tipe 2 terkontrol lebih rendah dibandingkan dengan subyek DM tipe 2 tidak terkontrol dan perbedaan ini signifikan karena nilai $p < 0,05$.

Penelitian Donath Marc Y dkk mengatakan sitokin pro inflamasi yang meningkat kadarnya dalam darah pada subyek DM tipe 2 adalah IL-1, IL-6 dan

akan memicu aktivasi imunitas namun tidak bisa digunakan untuk menentukan derajat inflamasi suatu jaringan.⁷ Penelitian De Rekeneire Nathalie dkk menyebutkan bahwa peningkatan sitokin (IL-6, TNF- α , CRP) berhubungan dengan kontrol glikemik yang buruk.⁸ Penelitian Kaplanski G dkk mengatakan IL-6 merupakan regulator untuk transisi dari aktivasi neutrofil ke limfosit pada proses inflamasi. Pada proses inflamasi akut, neutrofil akan diaktivasi terlebih dahulu karena konsentrasinya yang lebih tinggi dalam darah dibanding mononuklear dan gaya kinetic leuko-endothelial adhesion. Tahap awal inflamasi akan meningkatkan produksi IL-8 untuk memproduksi dan mengaktivasi neutrofil, tetapi pada tahap lebih lanjut IL-6 akan mengatur produksi sitokin inflamasi dari IL-8 menjadi monocyte chemotactic protein -1 (MCP-1) yang akan mengaktivasi mononuklear sel. Transisi aktivasi dari neutrofil ke limfosit juga diikuti dengan proses apoptosis dan fagositosis neutrofil karena neutrofil yang terlalu tinggi akan bersifat toxic bagi jaringan sekitar dan menginduksi inflamasi.⁹ Apoptosis dan fagositosis neutrofil akan menurunkan IL-1 β , TNF- α , IL-8, GCS-F meskipun secara statistik tidak signifikan dan meningkatkan TGF- β .³³ Penurunan mediator-mediator

proinflamasi ini disebabkan bukan karena kurangnya stimulus tetapi karena efek supresi dari TGF- β .¹⁰ Penurunan dari IL-1 β , TNF- α , IL-8, GCS-F akan menyebabkan penurunan produksi dan aktivasi neutrofil sehingga pada penelitian ini terdapat penurunan jumlah neutrofil dan leukosit pada DM tipe 2 tidak terkontrol dibandingkan dengan terkontrol meskipun secara statistik tidak bermakna.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah leukosit antara subyek DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol, tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah neutrofil absolut antara subyek DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol dan terdapat perbedaan bermakna jumlah limfosit absolut antara subyek DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol

Saran

Perlu diketahui kapan mulai dan lama responden menderita DM, perlu kriteria diagnosis lebih ketat pada proses infeksi yang asimtomatis dan perlunya ruang lingkup penelitian yang lebih luas selain di RSUP Dr. Kariadi.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn. 2016;978:88.
2. American Diabetes Assosiation. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010;33(SUPPL. 1).
3. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress - A concise review. Saudi Pharm J. 2016;24(5):547–53.
4. Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Saboor-Yaraghi AA. White blood cell count in women: relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors 8. J Heal Popul. 2013;31(1606–0997 (Print)):58–64.
5. Moradi S, Kerman SRJ, Rohani F, Salari F. Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients. J Inflamm Res. 2012;5(1):7–11.
6. Borné Y, Smith JG, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B, Engström G. Total and differential leukocyte counts in relation to incidence of diabetes mellitus: A prospective population-based cohort study. PLoS One. 2016;11(2).
7. Xia C, Rao X, Zhong J. Role of T

- Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1–6.
8. De Rekeneire N, Peila R, Ding J, Colbert LH, Visser M, Shorr RI, et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: The Health, Aging and Body Composition study. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1902–8.
 9. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: A regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol.* 2003;24(1):25–9.
 10. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE₂, and PAF. *J Clin Invest.* 1998;101(4):890–8.