

# Kadar *C-Reactive Protein* dan Laju Filtrasi Glomerulus Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Obesitas di RSUD Margono Soekarjo Purwokerto

Pugud Samodro<sup>1</sup>, Hernayanti<sup>2</sup>, Gesa Gestana A<sup>3</sup>, Agus Prastowo<sup>4</sup>

<sup>1,2,3</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Jl. Dr.Gumbreg No.1, Mersi, Purwokerto Timur, Mersi, Banyumas, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah

<sup>4</sup> RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto, Jl. Doktor Gumbreg No. 1, Purwokerto, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53146 (Email : pras\_cakeb@yahoo.co.id)

## ABSTRACT

**Background.** C-Reactive Protein, which is an acute protein as an inflammation marker, is elevated in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) with obesity. One of the complications of T2DM is diabetic nephropathy, which the kidney disorder occurs due to the atherosclerosis that would cause renal vasoconstriction and decreased Glomerula Filtration Rate (GFR).

**Objectives.** To analyze the correlation of CRP level with GFR in patients with T2DM and obesity in RSUD Margono Soekarjo Purwokerto.

**Methods.** The design of this study is observational analytic with cross sectional approach, carried out on 48 patients T2DM with obesity in Internal Clinic RSUD Margono Soekarjo, aged 35-60 years old. Subjects who use Insulin therapy, antibiotics, anti-inflammatory and diuretic medications, which suffer from kidney disease, liver disease, infection, trauma and dehydration were excluded from the study. Data were analyzed with the Pearson correlation test. Where  $p < 0,05$  indicates a significant correlation. CRP levels were tested with hs-CRP test and GFR calculate with the MDRD formula.

**Results.** Results of the analysis with the Pearson correlation test between CRP levels and GFR values obtained  $p = 0,045$  and  $r = -0,290$ . There is a significant correlation between CRP levels and GFR, with negative and moderate correlational strength.

**Conclusion.** There is a correlation between CRP levels and GFR in patients with Type 2 Diabetes and obesity in RSUD Margono Soekarjo Purwokerto.

**Keywords :** C-Reactive Protein (CRP), high sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP), Glomerular Filtration Rate (GFR), Type 2 Diabetes with Obesity.

## ABSTRAK

**Latar Belakang.** *C-Reactive Protein (CRP)* yang merupakan protein fase akut marker inflamasi meningkat pada pasien DM tipe 2 dengan obesitas. Salah satu komplikasi pasien DM tipe 2 adalah nefropathy dia dimana terjadi kerusakan ginjal karena proses aterosklerosis. aterosklerosis pada ginjal menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan penurunan *glomerulo filtration rate* (GFR).

**Tujuan.** Menganalisis hubungan kadar CRP dengan GFR pada pasien DM tipe 2 obesitas di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto

**Metode.** Penelitian ini merupakan studi obeservasional analitik dengan pendekatan studi *croos sectional*. Subjek penelitian sejumlah 48 pasien DM tipe 2 obesitas di RSUD Margono Soekarjo, umur subjek penelitian 35-60 tahun. Subjek dengan terapi insulin, antibiotik, anti-inflamasi dan pengobatan diuretik dieksklusi dari penelitian ini. Data dianalisis dengan *Pearson correlation test*. Kadar CRP diukur dengan *hs-CRP test* dan GFR dihitung dengan MDRD formula.

**Hasil.** Hasil analisis statistic menunjukkan ada hubungan kadar CRP dengan GFR pada pasien DM tipe 2 obesitas dengan  $p = 0,045$  and  $r = -0,290$ . Hasil ini menunjukkan hubungan bersifat negative dimana semakin tinggi CRP maka GFR akan menurun. Penelitian ini juga menunjukkan hubungan antar variable dengan kekuatan sedang.

**Kesimpulan.** Ada hubungan kadar CRP dengan GFR pasien DM tipe 2 obesitas di RSUD Margono Soekarjo Purwokerto.

**Kata kunci:** *C-Reactive Protein (CRP)*, *high sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP)*, *Glomerular Filtration Rate (GFR)*, *Type 2 Diabetes with Obesity*.

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit yang menjadi masalah global di masa depan, baik masalah kesehatan maupun masalah sosial ekonomi, sedangkan penanganan terhadap DM belum begitu memuaskan. Komplikasi jangka panjang DM dan penurunan kualitas hidupnya belum bisa dihentikan<sup>1</sup>. Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit kronis yang ditandai oleh hiperglikemi dan kelainan metabolik yang disebabkan oleh kerja insulin yang terganggu atau defek kerja insulin. DM terbagi menjadi dua yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2<sup>2</sup>.

PERKENI<sup>3</sup> menyatakan, berdasarkan pola pertambahan penduduk, diperkirakan jumlah penderita DM tipe 2 pada tahun 2030, dengan prevalensi di daerah urban sebesar 14,7 % akan mencapai 12 juta orang dan di daerah rural dengan prevalensi 7,2% akan mencapai sebesar 8,1 juta orang. Sementara itu prevalensi DM di Banyumas, Propinsi Jawa Tengah, menurut laporan Dinas Kesehatan Banyumas tahun 2014 yaitu sebesar 4.619 kasus<sup>4</sup>.

Obesitas merupakan peningkatan total lemak tubuh, yaitu apabila ditemukan kelebihan berat badan >20% pada pria dan >25% pada wanita karena lemak<sup>5</sup>. Obesitas itu sendiri merupakan faktor risiko terjadinya penyakit DM tipe 2. Prevalensi obesitas dan *overweight* di Indonesia sendiri masih tinggi. Menurut Himpunan Studi Obesitas Indonesia, pada tahun 2004 prevalensi obesitas sentral pada pria sebesar 41,2% dan pada wanita sebesar 53,3%<sup>6</sup>.

Salah satu komplikasi dari DM tipe 2 yang sering terjadi adalah nefropati diabetik yang merupakan komplikasi mikrovaskuler. Nefropati diabetik menduduki peringkat ketiga (16,1%) sebagai penyebab gagal ginjal terminal paling sering di Indonesia<sup>7</sup>. Salah satu cara untuk mengetahui inflamasi sistemik akut yang ditimbulkan oleh DM tipe 2 adalah dengan mengukur kadar *C-Reactive Protein* (CRP). CRP adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam serum normal dengan jumlah yang kecil, dan disintesis di hati

Pasien DM mengalami peningkatan kadar CRP yang merupakan suatu penanda adanya inflamasi dan dislipidemia yang menyebabkan terjadinya aterosklerosis.

Aterosklerosis akan menyebabkan vasokonstriksi yang pada akhirnya menyebabkan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)<sup>8,9</sup>. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Campbell yang menunjukkan bahwa pasien DM juga mengalami peningkatan kreatinin plasma dan penurunan LFG<sup>10</sup>.

## METODE

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan cross sectional, yang menghubungkan kadar CRP dan LFG pada pasien DM tipe 2 obesitas di RSUD Margono Soekarjo Purwokerto. Pasien yang didapati menggunakan terapi insulin saja, menderita gagal ginjal, liver disease, acute stress illeus, dehidrasi, infeksi, trauma dan mengkonsumsi antibiotik, anti-inflamasi dan obat diuretik akan dieksklusikan dari penelitian ini dengan menggunakan kuesioner. Penentuan obesitas menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT). Data primer berupa kadar CRP dengan pengukuran *high sensitivity* CRP (hs-CRP) didapatkan dari darah sebanyak 3 cc menggunakan tabung *plain* yang kemudian diperiksa dengan metode ELISA, dan LFG didapatkan dari darah yang sama untuk mengukur kreatinin serum yang dibaca hasilnya dengan spektrofotometer  $\lambda$  492 nm kemudian dari nilai hasil kreatinin serum dilakukan penghitungan LFG dengan rumus MDRD yaitu :

$$\text{LFG (ml/mnt/1,73m}^2\text{)} = 175 \times (\text{sCr})^{-1,154} \times (\text{Usia})^{-0,203} \times (0,742 \text{ jika perempuan})$$

Analisis bivariat dilakukan terhadap kadar CRP dan LFG yang merupakan variabel yang diduga memiliki hubungan. Uji yang digunakan adalah uji korelasi parametrik *Pearson*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilaksanakan di Klinik Penyakit Dalam dan RSUD Margono Soekarjo Purwokerto pada bulan Juli-Agustus 2015. Subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 obesitas. Pengambilan data dilakukan dengan cara wawancara dan pengisian kuesioner, pengukuran secara langsung, dan pemeriksaan laboratorium. Jumlah subjek penelitian yang diperoleh sebanyak 48 subjek.

Tabel 1. Karakteristik Responden

| Karakteristik | Nilai    | N (%)       | Rerata                  | SD    |
|---------------|----------|-------------|-------------------------|-------|
| Jenis Kelamin |          |             |                         |       |
| Pria          |          | 26 (54,2%)  |                         |       |
| Wanita        |          | 22 (45,8%)  |                         |       |
| Usia          |          |             |                         |       |
| 35-39         |          | 2 (4,17%)   |                         |       |
| 40-44         |          | 5 (10,42%)  |                         |       |
| 45-49         |          | 13(27,08%)  |                         |       |
| 50-54         |          | 9 (18,75%)  |                         |       |
| 55-60         |          | 19 (39,58%) |                         |       |
|               | Min : 36 |             | 51 tahun                | 6,306 |
|               | Max : 60 |             |                         |       |
| IMT           |          |             |                         |       |
| Obes 1        |          | 32 (66,7%)  | 29,26 kg/m <sup>2</sup> |       |
| Obes 2        |          | 16 (33,3%)  |                         |       |

Tabel 1 menunjukkan distribusi jenis kelamin subjek penelitian terbanyak laki-laki sebesar 54,2%. Sedangkan berdasarkan usia, rerata subjek penelitian berusia 51 tahun dengan usia termuda yaitu 36 tahun dan usia tertua yaitu 60 tahun. Berdasarkan Indeks Masa Tubuh (IMT) sebagian besar termasuk obesitas tipe 1 IMT 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> sejumlah 32 responden (66,7%) dan 16 responden (33,3%) lainnya termasuk Obes II dengan IMT >30 kg/m<sup>2</sup>.

memiliki nilai maksimum 82 mL/Min/1,73 m<sup>2</sup> dan nilai minimum 22 mL/Min/1,73 m<sup>2</sup>. Estimasi LFG memiliki rerata 54,33 mL/Min/1,73 m<sup>2</sup> dengan standar deviasi 13,933.

Nilai hs-CRP berdasarkan risikonya terhadap kelainan kardiovaskular dibagi menjadi 4 kategori, yaitu risiko rendah, sedang, tinggi dan peradangan akut non-kardiovaskuler. Proporsi nilai hs-CRP berdasarkan kategori tersebut dari 48 responden dapat dilihat pada Tabel 3 .

#### Data variabel penelitian

Variabel utama yang diteliti pada penelitian ini adalah kadar CRP dan LFG. Analisis univariat data penelitian meliputi kadar CRP dan GFR (Tabel 2).

Tabel 2. Data CRP dan GFR Subjek Penelitian.

| Variabel                                 | Maksimum | Minimum | Rerata | SD     |
|--|----------|---------|--------|--------|
| Hs-CRP (mg/l)                            | 21,20    | 0,30    | 6,0625 | 5,475  |
| Laju Filtrasi                            |          |         |        |        |
| Glomerulus (mL/Min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 82       | 22      | 54,33  | 13,933 |

Penelitian ini menunjukkan nilai maksimum kadar hs-CRP adalah 21,20 mg/l dan nilai minimum 0,30 mg/l. Kadar hs-CRP memiliki rerata 6,0625 mg/l dengan standar deviasi 5,475. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada penelitian ini

Tabel 3. Analisis hs-CRP berdasarkan kategori risiko

|                 | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-----------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Risiko Rendah   | 9         | 18,8    | 18,8          | 18,8               |
| Sedang          | 11        | 22,9    | 22,9          | 41,7               |
| Tinggi          | 16        | 33,3    | 33,3          | 75,0               |
| Peradangan Akut | 12        | 25,0    | 25,0          | 100,0              |
| Total           | 48        | 100,0   | 100,0         |                    |

#### Analisis Bivariat

Sebelum dilakukan analisis bivariat dengan uji *Pearson* maka terlebih dahulu dilakukan uji normalitas untuk melihat apakah data sudah terdistribusi normal atau tidak (Tabel 4.4.). Uji normalitas yang digunakan adalah *Shapiro Wilk*. Data yang dilakukan uji normalitas adalah data variabel kadar hs-CRP dan data variabel Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Tabel 4. Hasil Uji Normalitas

|                                  | Kolmogorov-Smirnov |    |         | Shapiro-Wilk |    |      |
|----------------------------------|--------------------|----|---------|--------------|----|------|
|                                  | Statistic          | df | Sig.    | Statistic    | df | Sig. |
| Hs-CRP (mg/L)                    | ,111               | 48 | ,181(*) | ,954         | 48 | ,051 |
| LFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | ,074               | 48 | ,200(*) | ,987         | 48 | ,867 |

\*This is a lower bound of the true significance a. Lilliefors Significance Correction

Hasil uji korelasi variabel hs-CRP terhadap LFG menunjukkan hubungan bermakna ( $p = 0,045$ ) dengan korelasi cukup ( $r = -0,290$ ) dan memiliki arah korelasi negatif.

Tabel 5. Uji Korelasi hs-CRP dan LFG

|        |                     | Hs-CRP | LFG   |
|--------|---------------------|--------|-------|
| hs-CRP | Pearson Correlation | 1      | -,290 |
|        | Sig. (2-tailed)     |        | ,045  |
|        | N                   | 48     | 48    |
| LFG    | Pearson Correlation | -,290  | 1     |
|        | Sig. (2-tailed)     | ,045   |       |
|        | N                   | 48     | 48    |

Jenis kelamin bukan merupakan faktor risiko dari DM tipe 2 namun secara epidemiologi jumlah penderita DM tipe 2 lebih banyak pada laki-laki. Pada penelitian ini didapatkan bahwa jumlah responden yang berjenis kelamin laki-laki sedikit lebih banyak dibandingkan dengan yang berjenis kelamin perempuan.

Penelitian yang dilakukan oleh Sattar<sup>11</sup> dari *Institute of Cardiovascular and Medical Sciences* menunjukkan bahwa pria cenderung sudah terkena DM saat IMT-nya belum sebesar para wanita dengan penyakit yang sama. Penelitian ini juga menunjukkan lebih banyak subjek termasuk kategori Obes I atau dengan IMT 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>. Pada penelitian Wild<sup>12</sup> yang mengkaji prevalensi Diabetes secara global, menunjukkan bahwa prevalensi DM lebih tinggi pada pria, namun lebih banyak kasus DM baru ditemukan pada wanita dibandingkan pria. Himpunan Studi Obesitas Indonesia pada tahun 2004 juga menyatakan prevalensi obesitas sentral pada pria lebih kecil dibandingkan pada wanita<sup>6</sup>.

Usia merupakan salah satu faktor risiko dari DM tipe 2, angka kejadian DM tipe 2 meningkat pada usia > 45 tahun. Hal ini disebabkan karena terjadinya penurunan fungsi fisiologis tubuh<sup>13</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Wild<sup>12</sup> menunjukkan bahwa di negara berkembang mayoritas penderita DM berusia 35 – 60 tahun.

Penelitian ini dilakukan pengukuran 2 variabel yaitu kadar CRP dengan mengukur hs-CRP dan LFG. Frekuensi kadar CRP berdasarkan risiko relatifnya

terhadap kelainan kardiovaskular terbanyak pada risiko tinggi, yaitu sebanyak 16 responden memiliki risiko tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kabo<sup>8</sup> yang menunjukkan bahwa pada pasien DM akan terjadi peningkatan kadar CRP yang merupakan suatu penanda inflamasi dan dislipidemia yang menjadi penyebab terjadinya aterosklerosis. Penelitian Shahedi<sup>14</sup> juga menunjukkan hal yang sama, yaitu kadar CRP pada pasien DM tipe 2 lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat. Pada penelitian ini paling banyak responden memiliki risiko tinggi terhadap kelainan kardiovaskular, hal ini dipengaruhi oleh faktor komorbiditas dan waktu insidensi DM tipe 2 pada tiap responden. Kadar hs-CRP meningkat pada pasien DM/sindroma metabolik, peningkatan tekanan darah, peningkatan IMT, kadar HDL yang rendah dan kadar trigliserid yang tinggi<sup>15</sup>.

Hasil penghitungan LFG dari 48 responden diperoleh gambaran penurunan LFG. Penderita DM dapat mengalami kerusakan struktur pembuluh darah akibat disfungsi endotel pembuluh darah. Keadaan ini menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah organ salah satunya adalah ginjal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Campbell<sup>10</sup> yang menunjukkan bahwa pasien DM dapat mengalami peningkatan kreatinin plasma dan penurunan LFG.

Penelitian ini menunjukkan hasil analisis data dengan uji korelasi *Pearson* menyatakan terdapat hubungan antara kadar CRP dengan LFG pada pasien DM tipe 2 Obes. Hal ini sesuai dengan hipotesis awal. Hubungan kadar CRP dengan LFG menunjukkan hubungan yang bermakna ( $p = 0,045$ ) dengan kekuatan hubungan yang cukup dan arah korelasi negatif ( $r = -0,290$ ). Semakin tinggi kadar CRP maka semakin rendah LFG atau sebaliknya.

Pasien DM tipe 2 obesitas mengalami peningkatan jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat hiperglikemia kronis. Peningkatan jumlah ROS akan menyebabkan stress oksidatif dan aktivasi *Protein Kinase-C* (PKC) *pathway*. Keadaan stres oksidatif akan menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid kemudian peningkatan dari peroksida lipid akan menyebabkan disfungsi sel f3. Kadar CRP meningkat karena terjadi disfungsi sel f3. Terjadinya disfungsi sel f3 akan menghambat glikolisis dan selanjutnya akan terjadi penurunan produksi ATP dan peningkatan asam lemak bebas, hal ini yang menandakan terjadinya dislipidemia<sup>16</sup>.

Aktivasi PKC *pathway* berefek pada aktivasi salah satu gen yaitu *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF-K3). Gen NF-K3 ini akan meningkatkan jumlah sitokin pro-inflamasi yang mengakibatkan hati merespon dengan mensintesis CRP. Hal ini yang menyebabkan pada penderita DM terjadi peningkatan kadar CRP disertai dengan peningkatan IL-6. Peningkatan kadar CRP dan IL-6 merupakan suatu penanda peradangan dan dislipidemia yang turut memacu proses aterosklerosis<sup>17</sup>.

Adanya lesi aterosklerotik, serotonin *Adenosine Diphosphate* (ADP) dan asetilkolin merangsang

pelepasan *Endothelial Derived Constricting Factor* (EDCP) yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah termasuk pembuluh darah ginjal<sup>13</sup>. Aterosklerosis, inflamasi, aktivasi saraf simpatis endotel pembuluh darah dan kerusakan struktur endotel pembuluh darah akan menurunkan produksi NO sebagai vasodilator dan terganggunya sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAA) ditandai dengan meningkatnya kadar Angiotensin II. Pembuluh darah terutama di ginjal akan mengalami konstriksi dan akan menyebabkan penurunan LFG<sup>8,9,17</sup>.

Terdapatnya hubungan antara kadar CRP dengan LFG pada penelitian ini, sesuai dengan penelitian Angela<sup>18</sup> yang menganalisis hubungan antara kadar CRP dengan LFG tetapi dilakukan pada pasien peritoneal dialisis. Penelitian Angela menyatakan terdapat hubungan bermakna antara CRP dengan LFG dengan kekuatan korelasi yang cukup dan dengan arah korelasi negatif. Penelitian Yeo<sup>19</sup> terhadap pasien DM tipe 2 menunjukkan bahwa kadar CRP dan TNF- $\alpha$  diperkirakan dapat menjadi faktor risiko terhadap kejadian penyakit ginjal kronis pada penderita DM tipe 2. Penelitian yang dilakukan oleh Bhowmick<sup>16</sup> menunjukkan bahwa CRP sebagai penanda adanya mikroalbuminuria pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang buruk. Penelitian Setianto<sup>20</sup> juga menunjukkan hal yang sama yaitu CRP memiliki hubungan dengan mikroalbuminuria dengan kekuatan korelasi kuat dan arah korelasi positif. Mikroalbuminuria digunakan sebagai penanda adanya gangguan fungsi ginjal, dalam hal ini sama seperti penurunan LFG.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan antara kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada pasien DM tipe 2 obes di RSUD Margono Soekarjo. Semakin tinggi kadar CRP maka semakin rendah LFG, dan sebaliknya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gustaviani R. 2006. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus*. Dalam: Sudoyo AW, Sctiyohadi B, Aiwi I, Simadibrata M, Setiati S (ed). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jakarta. Balai Penerbit FKUI : 1879-1881.
- Nathan DM dan Delahanty LM. 2009. *Menaklukkan Diabetes*. Jakarta: Gramedia, Hal : 7.
- PERKENI. 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB Perkeni.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Banyumas. 2010. *Profil Kesehatan Kabupaten Banyumas*.
- Ganong, WF. 2003. *Buku Ajar Fisiologi Keokdteran Ganong*. Edisi 22, Jakarta:EGC.
- Hadi, H. 2005. *Beban Ganda Masalah Gizi dan Implikasinya terhadap Kebijakan Pembangunan Kesehatan Nasional*. Pidato Pengukuhan Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Roesli R, Susalit E, Djafaar J. 2001. *Nefropati Diabetik*. Dalam: Suyono S, ed. *Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. Edisi 3. Jakarta. Balai Penerbit FK UI : 356-65
- Kabo, P. 2010. *Bagaimana Menggunakan obat-obatan kardiovaskular secara rasional*. Jakarta : Balai Penerbit Universitas Indonesia.
- Guyton AC & Hall JE. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta : EGC.
- Campbell DJ, Somaratne J, Jenkins AJ, Prior DL, Yii M, Kenny JF. 2011. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and myocardiovasculature of men with coronary artery disease. Available at : <http://www.cardiab.com/content/10/1/80>. Diakses pada 4 Oktober 2012.
- Thang SH, Ken W, Naveed S, Kelly JII, Michael EJC, Steven MH. 2002. Analysis of Obesity and Hyperinsulinemia in the Development of Metabolic Syndrome : San Antonio Heart Study. *Obesity Research* Vol.10 (9) : 923-31.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicrec R, King H. 2004. *Global Prevalence of Diabetes Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030*. *Diabetes Care* 27 : 1047-1053.
- Kemenkes, 2013. *Profil kesehatan Indonesia 2013*. Jakarta; Depkes RI
- Shahedi V, Elzadi M, Imanipour V, Seyedhoserni MA. 2011. Association of C Reactive Protein with Insulin Resistance ini Type 2 Diabetic. *International Conference on Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, vol 5.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. Jan 28 2003;107(3):499-511.
- Bhowmick K, Kuty AV, Shetty HV. 2007. Glycemic Control Modifies The Association Between Microalbuminuria and C-Reactive Protein in Type 2 Diabetes Mellitus. Available at : <http://medind.nic.in/iqf/r07/i2/iqft07/i2p53.pdf>. Diakses pada tanggal 20 Agustus 2013.
- Kabo, P. 2008. *Mengungkap pengobatan penyakit jantung koroner*. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama.
- Angela YW, Mei W, Jean W, Christopher WL, Siu FL, Philip KT, Joha ES. 2004. Inflammation, Residual Kidney Function, and Cardiac Hypertrophy are Interrelated and Combine Adversely to Enhance Mortality and Cardiovascular Death Risk of Peritoneal Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology* (15) : 2186-2194.
- Yeo ES, Hwang JY, Park JE, Choi YJ, Huh KB, Kim WY. 2010. Tumor Necrosis factor (TNF-alpha) and

C-Reactive Protein (CRP) are positively associated with the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Yonsei Medical Journal* 51(4): 519-25.

20. Setianto dan Budi Y. 2007. Hubungan antara C-Reactive Protein dan Microalbuminuria pada sindroma Koroner Akut. *Berkala Kesehatan Klinik* vol XIII (2) : 89-94.