

Hubungan HbA1c dengan C-Reactive Protein Pada Pasien Penderita Diabetes Melitus Tipe II yang Tidak Terkontrol

*Gina Khairinisa¹⁾, CNC Alamanda²⁾, Iis Herawati¹⁾, Chaidir Ali M¹⁾

¹Prodi D3 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu & Teknologi Kesehatan UNJANI, Cimahi

² Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Jawa Barat, Bandung Indonesia

*Correspondence Author: Gina Khairinisa, ginakhairinisa14@gmail.com, Cimahi, Indonesia

Abstrak

Diabetes mellitus tipe 2 berkaitan dengan adanya kondisi inflamasi ringan vaskuler. Kadar *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang meningkat berhubungan dengan sitokin dan resiko komplikasi dari diabetes melitus tipe 2. Kadar TNF- α , metabolit dari *nitric oxide* (NO) yang meningkat menandakan adanya disfungsi endotel pada diabetes Melitus tipe 2. Hal ini akan mengakibatkan kadar CRP pada penderita diabetes melitus tipe 2 juga meningkat. CRP merupakan indikator adanya inflamasi yang berkaitan dengan kerusakan jaringan pada tubuh. Penelitian ini dilakukan dengan metode deskriptif pada 30 orang pasien dengan kadar hemoglobin A1c (HbA1c) >6,5%. Alat yang digunakan adalah penganalisa Afinion 2 dengan metode imunoturbidimetri untuk melihat kadar CRP. Berdasarkan penelitian dilakukan menggunakan uji statistik yaitu dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan untuk nilai $p = 0,026$ dan $r = 0,406$. Uji *Chi-square* digunakan untuk melihat hubungan dari dua variabel, untuk melihat ada hubungan atau tidak dari penelitian yang dilakukan. Didapatkan hasil $p < 0,05$ (0,026) maka artinya penelitian yang dilakukan terjadi hubungan kolerasi, dengan kekuatan hubungan nilai $r = 0,406$ (moderat). Terdapat hubungan hemoglobin A1c (HbA1c) yang tinggi dengan peningkatan kadar CRP pada penderita diabetes melitus tipe 2 sebagai indikator adanya proses inflamasi yang terjadi akibat komplikasi kronik penyakit diabetes melitus. Disarankan penderita DM tipe 2 melakukan pemeriksaan laboratorium yaitu kadar CRP kuantitatif sebagai penunjang diagnosis untuk pemeriksaan diabetes melitus tipe 2 bersama dengan pemeriksaan HbA1c.

Kata Kunci : Diabetes Melitus tipe 2, CRP, HbA1c

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is associated with a mild vascular inflammatory condition. Elevated levels of tumor necrosis factor- (TNF- α) are associated with cytokines and the risk of complications of type 2 diabetes mellitus. Elevated levels of TNF-, a metabolite of nitric oxide (NO) indicate endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. This will result in CRP levels in patients with type 2 diabetes mellitus also increasing. CRP is an indicator of inflammation associated with tissue damage in the body. This study was conducted using a descriptive method on 30 patients with hemoglobin A1c (HbA1c) >6.5%. The tool used is the Afinion 2 analyzer with the immunoturbidimetric method to see CRP levels. Based on the research conducted using statistical tests, namely by using the Chi-square test was obtained for the value of $p = 0.026$ and $r = 0.406$. the Chi-square test used to see the relationship of two variables, to see whether there is a relationship or not from the research conducted. The result is $p < 0.05$ (0.026) which means that the research conducted has a correlation relationship, with the strength of the relationship with the value of $r = 0.406$ (moderate). There is a relationship between high hemoglobin A1c (HbA1c) and increased levels of CRP in patients with type 2 diabetes mellitus as an indicator of an inflammatory process that occurs due to chronic complications of diabetes mellitus. It is recommended for patients with type 2 diabetes mellitus to carry out laboratory examinations, namely quantitative CRP levels as a diagnostic support for the examination of type 2 diabetes mellitus together with HbA1c examination.

Keywords: *Type 2 Diabetes Mellitus, CRP, HbA1c*

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik dengan karakteristik kadar gula darah yang tinggi karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin atau gabungan dari kedua kelainan tersebut. DM merupakan penyakit dengan prevalensinya yang semakin meningkat setiap tahunnya dan penyumbang angka kematian terbanyak di Indonesia. Penyakit tidak menular dengan urutan lima tertinggi penyebab kematian di Indonesia adalah stroke, hipertensi, diabetes, kanker, dan penyakit paru obstruktif kronis. Penyakit DM yang tidak langsung ditangani dengan tepat akan mengakibatkan berbagai komplikasi kronis salahsatunya komplikasi vaskular (Kalma 2018).

Indonesia berada di posisi kedua terbanyak di kawasan Asia Tenggara. Menurut IDF (2014) angka kejadian diabetes melitus di Indonesia sebesar 9,116.03 kasus (Pranata, Indrayanti and Daeli 2020). Menurut Riskesdas tahun 2018, sebanyak 10.9 % prevalensi diabetes melitus pada penduduk di Indonesia terdapat di kelompok umur ≥ 15 tahun. Provinsi Jawa Barat menduduki peringkat ke 17 penyandang diabetes dengan prevalensi di angka 1.5%. Kota Bandung merupakan salah satu kota di Jawa Barat dimana 10% penduduknya terkena penyakit diabetes melitus. Menurut data Dinas Kesehatan Kota Bandung tahun 2019, terdapat 22.996 orang dengan diagnosa diabetes melitus di kota Bandung (Mega, et al. 2021).

Penyebab utama pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 adalah pengendalian kadar glukosa darah yang tinggi atau Diabetes Melitus Tipe 2 yang tidak terkontrol lebih dari 200 mg/dl akibat kurangnya kadar hormon insulin yang menyebabkan glukosa tidak dapat di ubah menjadi energi (Betteng, 2014). Kondisi gula darah yang tidak terkontrol tersebut membuat tubuh akan memproduksi energi dari sumber lain seperti lemak sehingga resiko terjadinya komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler akan berpotensi lebih besar (Wahyudi and Arlita 2019).

Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 umumnya dalam mengontrol kadar glukosa darah hanya melakukan tindakan pencegahan seperti diet, konsumsi obat dan pemeriksaan glukosa darah saja dengan mengabaikan aktifitas fisik ataupun olahraga hal ini dikarenakan khawatir untuk berolahraga karena akan menyebabkan kadar glukosa darah menjadi turun secara

drastis, padahal pada prinsipnya olahraga atau aktifitas fisik bagi penderita Diabetes Melitus Tipe 2 tidak jauh berbeda dengan orang yang sehat (Wahyudi and Arlita 2019).

Diabetes adalah salah satu penyakit yang tidak bisa diketahui secara langsung sehingga tidak semua orang langsung menyadari bahwa seseorang tersebut sudah terkena penyakit DM tersebut dan ada juga yang menyadari namun sudah terlambat. Rata-rata keterlambatan sejak saat onset hingga diagnosis ditegakan diperkirakan kurang lebih sekitar 7 tahun. Adanya pemeriksaan Hemoglobin HbA1c dilakukan untuk diagnosis diabetes melitus tipe 2 secara spesifik. HbA1c selama ini dikenal untuk menilai kualitas pengendalian glikemik jangka Panjang dan menilai efektifitas terapi. *C-Reactive Protein* merupakan suatu alfa-globulin yang diproduksi di hepar dan kadarnya akan meningkat tinggi pada proses peradangan serta kerusakan jaringan (Yekti, Rochmah dan Mujayanto 2014).

C- reactive protein merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hepar . Peningkatan Kadar *C-Reactive Protein* menunjukkan adanya inflamasi di dalam tubuh, sehingga CRP sering digunakan sebagai penanda adanya inflamasi pada tubun. Terdapat peningkatan ringan kadar CRP pada kondisi inflamasi kronis seperti diabetes melitus. Pada pasien DM tipe 2 peningkatan kadar CRP dapat menyebabkan stress oksidatif yang memicu penyakit komplikasi seperti retinopati, neuropati nefropati, atau penyakit kardiovaskuler yaitu jantung dan stroke. Hubungan antara HbA1c dengan CRP pada penderita diabetes melitus tipe 2 telah dilakukan oleh (Elimam, et al. 2019). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar HbA1c yang tinggi juga diikuti oleh kadar CRP yang tinggi ($r=0,761$; $p<0,005$). Penelitian yang dilakukan oleh (Sashidran, et al. 2016) menunjukkan terdapat korelasi positif antara CRP dengan HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 ($r=0,66$, $p<0,005$) . Oleh karena itu, pada penelitian ini bertujuan untuk memberikan bukti ilmiah terkait hubungan HbA1c dengan CRP pada pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol.

METODE PELAKSANAAN

Metode penelitian ini menggunakan metode deskriptif, untuk melihat adanya hubungan HbA1c dengan CRP pada pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol. Populasi penelitian ini adalah pasien penderita DM tipe 2. Sampel penelitian ini yaitu pasien penderita DM tipe II

yang tidak terkontrol gula darahnya di Rumah Sakit X dengan kriteria memiliki kadar HbA1c > 6.5% dan tidak sedang melakukan pengobatan lebih dari 3 bulan sebanyak 30 pasien.

Sampel berupa sel plasma darah dan masukkan ke dalam *catridge* uji afinion CRP dan beri label. Sampel akan dilakukan pemeriksaan CRP Kuantitatif menggunakan Afinion 2 dengan metode Imunoturbidimetri. Penganalisis Afinion mengukur intensitas warna membran, yang sebanding dengan jumlah CRP dalam sampel. Konsentrasi CRP ditampilkan pada layar penganalisis. Interpretasi hasil jika sampel kadar CRP <5 dinyatakan normal atau tidak terjadi inflamasi dan kadar >5 terjadi inflamasi.

Pengumpulan data didapat dari hasil pemeriksaan laboratorium yang telah dilakukan. Data yang diperoleh akan disajikan dalam bentuk tabel serta diolah secara deskriptif dengan menganalisis CRP kuantitatif pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol dengan kadar HbA1c kemudian dikategorikan dan dilakukan analisa statistik menggunakan uji chi square untuk melihat hubungan hasil CRP kuantitatif dan kadar HbA1c.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Karakteristik Sampel Penelitian

Penderita DM Tipe 2 tidak terkontrol berdasarkan usia

Hasil pada Tabel 1 menunjukkan bahwa penderita DM tipe 2 tidak terkontrol pada kelompok usia berdasarkan rentang usia. Pada kelompok usia 30-40 tahun sebanyak 2 orang (6,7 %), 41-50 tahun sebanyak 7 orang (23,3 %), 51-60 tahun sebanyak 10 orang (33,3 %), 61-70 tahun sebanyak 8 orang (26,7 %), 71-80 tahun sebanyak 3 orang (10 %)

Tabel 1. Karakteristik Penderita DM Tipe 2 Tidak Terkontrol Berdasarkan Kelompok Usia

Usia (Tahun)	Jumlah (n)	Persentase (%)
30-40	2	6,7
41-50	7	23,3
51-60	10	33,3
61-70	8	26,7
71-80	3	10
Total	30	100

Penderita DM Tipe 2 tidak terkontrol berdasarkan Kadar HbA1c

Hasil pada Tabel 2 menunjukkan bahwa penderita DM tipe 2 tidak terkontrol berdasarkan Kadar HbA1c menggunakan Afinion 2 dengan metode Imunoturbidimetri. Kadar HbA1c tidak terkontrol sedang 6,5%-8,0% sebanyak 11 orang (36,7%) dan kadar HbA1c tidak terkontrol >8,0% sebanyak 19 orang (63,3%).

Tabel 2. Karakteristik Penderita DM Tipe 2 Tidak Terkontrol Berdasarkan Kadar HbA1c

HbA1c (%)	Jumlah (n)	Persentase (%)
6,5-8,0	11	36,7
>8,0	19	63,3

Hasil Analisis kadar HbA1c dan CRP Kuantitatif

Hasil pada Tabel 3 menunjukkan gambaran hasil rata-rata pemeriksaan kadar HbA1c adalah 8,67; median 8,5; kadar HbA1c yang sering muncul yaitu 7,0%; SD 1,66; kadar HbA1c terendah 6,7% dan kadar tertinggi 13,7%. Rata-rata pemeriksaan kadar CRP adalah 16,6; median 6,0; kadar CRP yang sering muncul yaitu 5,0 mg/L; SD 41,32; kadar CRP terendah 5,0 mg/L dan kadar tertinggi 214,7 mg/L.

Tabel 3. Rerata, Median, Modus, SD dan rentang kadar HbA1c dan CRP Kuantitatif pada Penderita DM Tipe 2 Tidak Terkontrol

	Rata-Rata	Median	Modus	SD	Rentang
HbA1c (%)	8,67	8,5	7,0	1,66	6,7 – 13,7
CRP (mg/L)	16,63	6,0	5,0	41,32	5,0 – 214,7

Hubungan kadar HbA1c dan CRP Kuantitatif

Berdasarkan Tabel 4 menggunakan uji statistik yaitu dengan menggunakan uji *Chi square*. Didapatkan untuk nilai $p = 0,026$ dan $r = 0,406$. Didapatkan hasil $p < 0,05$ (0,026) maka artinya penelitian yang dilakukan terjadi hubungan kolerasi, dengan kekuatan hubungan nilai ($r = 0,406$).

Tabel 4. Hubungan kadar HbA1c dan CRP Kuantitatif

	p value	Nilai r
HbA1c (%)		
CRP (mg/L)	0,026	0,406

Pembahasan

Penelitian ini membahas tentang gambaran hasil CRP pada lansia pada 22 responden didapatkan *C-Reactive Protein* positif sebanyak 16 responden (72,7%) dan *C-Reactive Protein* negatif sebanyak 6 responden (27,3%). Lansia memiliki gambaran CRP positif sebagai petanda terjadinya proses inflamasi.

Kadar *C-Reactive Protein* yang meningkat ini menandakan adanya inflamasi di dalam tubuh. Terdapat peningkatan ringan kadar CRP pada kondisi inflamasi kronis seperti diabetes melitus. Kadar CRP pada pasien DM tipe 2 yang meningkat dapat menyebabkan stress oksidatif yang memicu timbulnya penyakit komplikasi seperti retinopati, neuropati nefropati, atau penyakit kardiovaskuler yaitu jantung dan stroke. Penelitian terkait Hubungan antara HbA1c dengan CRP pada penderita diabetes melitus tipe 2 telah dilakukan oleh (Elimam, et al. 2019).

CRP merupakan marker adanya inflamasi sistemik secara akut yang dihasilkan oleh hati dan sering ditemukan banyak penyakit dan berhubungan dengan kejadian DM dan *cardiovascular event*. Terjadinya peningkatan kadar CRP pada penderita DM tipe 2 tersebut disebabkan respons inflamasi akibat komplikasi dari DM. Beberapa penelitian lainnya menunjukkan bahwa kelainan vaskuler terjadi karena adanya *lowgrade chronic inflammation* pada endotelium. Kondisi ini diperkuat dengan peningkatan beberapa marker inflamasi kronis seperti IL-6 dan CRP. Sehingga CRP merupakan marker yang cukup sensitif untuk mendeteksi adanya inflamasi subklinis tersebut. Pada penderita DM Tipe 2, keadaan Hiperglikemia intrasel menyebabkan kerusakan mitokondria yang mengakibatkan timbulnya peningkatan ROS dan stres oksidatif sehingga radikal bebas meningkat dalam tubuh. Mekanisme kerusakan jaringan tubuh pada DM melalui jalur biokimia seperti jalur reduktase aldose, jalur stres oksidatif sitoplasmik, jalur pleiotropik PKC dan terbentuknya spesies glikosilasi lanjut intraseluler. Peningkatan aktivitas PKC mengakibatkan peningkatan Nf-KB yang merupakan faktor transkripsi untuk mengaktifkan gen-gen proinflamasi dalam pembuluh darah yang disebut *proinflammatory gene expression*. Aktivasi NF-kB ini akan menimbulkan jumlah sitokin proinflamasi dalam tubuh antara lain IL6 dan TNF- α meningkat, maka hepar akan merespon dengan mensintesis CRP. Hal ini menandakan bahwa pada pasien DM tipe 2 terjadi peningkatan kadar CRP (Kalma 2018).

Peningkatan TNF- α , metabolit dari nitric oxide (NO) dan lemak sebagai tanda terjadinya disfungsi endotel pada DM tipe 2. Diabetes mellitus tipe 2 dibagi dalam dua kelompok yakni DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Terjadinya komplikasi ini sangat erat berhubungan dengan kontrol glukosa darah. Pada DM tipe 2 ditandai dengan hiperglikemia, yang dapat mengakibatkan terjadinya suatu inflamasi akan merangsang respon imun non spesifik sehingga makrofag akan teraktifasi untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi TNF- α . Kadar TNF- α yang tinggi pada penderita DM tipe 2 ini dapat menyebabkan parahnya resistensi insulin sehingga menimbulkan disfungsi endotel yang berakibat munculnya komplikasi penyakit seperti kebutaan, kerusakan ginjal, stroke, amputasi, dan lainlain. Oleh karena itu dengan mengetahui kadar TNF- α pada penderita DM tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol bisa menjadi upaya preventif dini untuk komplikasi penyakit sehingga progresifitas penyakit DM bisa terkendali (Yuniarti 2017),

Pada penelitian (Kalma 2018) dijelaskan CRP dengan kadar yang tinggi pada pasien dengan resistensi insulin. Kandungan makrofag di dalam lesi aterosklerosis pada pasien DM mengalami peningkatan, yang disebabkan peningkatan rekrutmen makrofag di dalam dinding pembuluh darah karena pengaruh tingginya konsentrasi sitokin. Peningkatan oxidized LDL pada pasien DM akan meningkatkan aktivasi sel T yang akan meningkatkan pelepasan IFN- γ . Pelepasan IFN- γ akan menyebabkan gangguan homeostasis sel-sel pembuluh darah. Aktivasi sel T juga akan menghambat proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah dan biosintesis kolagen, yang akan menimbulkan vulnerable plaque, sehingga menimbulkan komplikasi Sindrom Koroner Akut. Hal ini sesuai dengan penelitian ini yang menunjukkan adanya hubungan, maka dapat disimpulkan bahwa kadar CRP pada penderita DM tipe 2 akan meningkat yaitu >5 mg/L sebagai akibat respon inflamasi yang timbul akibat komplikasi dari DM yang akan disebabkan oleh keadaan hiperglikemia secara kronis. Pada penderita DM tipe 2 diawali oleh keadaan hiperglikemia yang disebabkan oleh insensitivitas seluler terhadap insulin. Selain itu, terjadi defek sekresi insulin akibat ketidakmampuan pankreas untuk menghasilkan insulin yang cukup untuk mempertahankan glukosa plasma yang normal. Hiperglikemia kronik pada DM memberikan pengaruh terjadinya komplikasi kronik yang berhubungan dengan perubahan dasar pada sistem vaskular, terutama pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah maupun mesangial ginjal yang menyebabkan perubahan

pada pertumbuhan dan kesintasan sel kemudian menyebabkan terjadinya komplikasi vaskular diabetes yang mengarah ke proses aterosklerosis.

Komplikasi kronik DM terbentuk melalui berbagai mekanisme dasar antara lain beberapa jalur biokimia seperti jalur reduktase aldosa, jalur stres oksidatif sitoplasmik, jalur pleiotropik protein kinase C dan terbentuknya glikosilasi lanjut intraselular. Kemudian adanya disfungsi endotel, mengganggu dan mengubah sifat berbagai protein penting lalu membentuk faktor pertumbuhan dan sitokin proinflamasi di dalam darah antara lain IL-6 dan TNF- α yang memacu hepar untuk menghasilkan CRP. Sehingga kadar CRP pada penderita DM tipe 2 akan meningkat. CRP yaitu petanda fase akut inflamasi yang berkaitan dengan kerusakan jaringan. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia kronis bisa menyebabkan kerusakan hampir seluruh bagian jaringan tubuh, terutama pada jaringan yang dipengaruhi insulin dan akan mempengaruhi respon inflamasi kronis seperti CRP (Permatasari dkk., 2020).

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan HbA1c dengan CRP pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol terdapat kadar C-RP >5 mg/L dengan hasil uji statistik nilai p value = 0,026. Dengan demikian dapat disimpulkan terdapat hubungan hemoglobin A1c (HbA1c) yang tinggi dengan peningkatan kadar CRP pada penderita diabetes melitus tipe 2 sebagai indikator adanya proses inflamasi yang terjadi akibat komplikasi kronik penyakit diabetes melitus. Disarankan penderita DM tipe 2 melakukan pemeriksaan laboratorium yaitu kadar CRP kuantitatif sebagai penunjang diagnosis untuk pemeriksaan diabetes melitus tipe 2 bersama dengan pemeriksaan HbA1c.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Prodi D3 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu dan Teknologi Kesehatan Universitas Jenderal Achmad Yani yang sudah mendukung penelitian ini.

REFERENSI

- limam, Elimam H, Abdulla AM, dan Taha IM. 2019. "Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus." *Diabetes Metab Syndr Res Rev* 800-804.
- Fatimah, Restyana Noor. 2015. "Diabetes Melitus Tipe 2." *J Majority* 93-101.
- Handojo, Indro. 2004. *Imunoasi Terapan Pada Beberapa Penyakit Infeksi*. . Surabaya: Airlangga University Press.
- Hartini, Supri. 2016. "Hubungan HbA1c Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes di RSUD Abdul Wahab Syahrani Samarinda." *Jurnal Husada Mahakam* 171-180.
- Hidana, Rudy, dan Ariyanto. 2014. "Gambaran Kadar CRP Pada Keturunan Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Sukaraja." *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada* 12.
- Kalma. 2018. "Studi Kadar C-Reactive Protein (CRP) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2." *Jurnal Media Analis Kesehatan* 1.
- Lestari, Zulkarnain, dan ST Aisyah Sijid. 2021. "Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan, dan Cara Pencegahan." *Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change*.
- Mega, Yuni Sri, Lia Meilianingsih, Hj. Tati Suheti, dan Achmad Husni. 2021. "Gambaran Pengetahuan Tentang Perawatan Di Rumah Bagi Penderita Diabetes Melitus Melalui Study Literature Riview." *Jurnal Keperawatan Indonesia Florence Nightingale* 2.
- Permatasari, Narulita Dyah, Banundari Rachmawati, Anugrah Riansari, dan Edward Kurnia Setiawan Limijadi. 2020. "Hubungan HbA1c Dengan CRP Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Obesitas Dan Tanpa Obesitas." *Journal of Nutrition College* vol 9.
- Pranata, Lilik, Sri Indrayanti, dan Novita Elisabeth Daeli. 2020. "Perangkat Edukasi Pasien Dan Keluarga Dengan Media Booklet (Studi Kasus Self-Care Diabetes Melitus)." *Jurnal Keperawatan Silampari* vol 4.
- Rikawarastuti, Eka Anggraeni dan Ngaterni. 2015. "Diabetes Melitus dan Tingkat Keparahan Jaringan Periodontal". *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*.
- Rustandi, dan David. t.thn. "Uji Kesahihan (Validitas) Pemeriksaan D-Dimer Cara Menyaring Kekebalan (Metode Imunofiltrasi).
- Sashidran, sashidharan A, Krishnamurthy A, Tagore S, Nagaraj T, Santosh HN, dan Nigam H. 2016. "C-reactive protein and glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus." *J Med Radiol Pathol Surg* 10-13.
- Sayekti, Sri. 2021. "Analisa Profil Kadar C-Reactive Protein Pada Status Kesehatan Periodontal Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (Studi Di Rumah Sakit Sultan Agung Semarang)." *ODONTO Dental Journal* vol 2: 104.
- Sitompul, dan Friska Helenia. 2019. *Gambaran C-Reactive Protein Pada Penderita Tuberkulosis Paru Paru Di Rumah Sakit Khusus Paru KOta Medan*. Medan: Politeknik Kesehatan KEMENKES Medan.
- Wahyudi, Dian Arif, dan Indah Arlita. 2019. "Progressive Muscle Relaxation Terhadap Kadar Glukosa Darah Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol Dan Tidak Terkontrol." *Wellnes and Healthy Magazine* 1 (1).
- Yekti, Nirmala, Yayun Siti Rochmah, dan Rochman Mujayanto. 2014. "Analisa Profil Kadar

- CReactive Protein pada Status Kesehatan Periodontal Pasien.” *Odonto Dental Journal* 19-23.
- Yuniarti, Elsa. 2017. “Perbedaan Kadar Tumor Necrosis Factor- Alfa Antara Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol Dengan Tidak Terkontrol.” *Bioscience* 18-19.
- Yustira, Eli, dan Novela. 2021. “Gambaran C- Reactive Protein (CRP) Pada lansia Dengan Kadar Asam Urat Tinggi Di Sekeladi Hilir Kecamatan Tanah Putih Kabupaten Rokan Hilir.” *Jurnal Sains Dan Teknologi Laboratorium Medik* 1-5.