

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Pengertian diabetes melitus

Penyakit Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang sering dikenal sebagai penyakit *the silent killer*, karena penyakit ini dapat menyerang dan menurunkan fungsi kerja organ dalam tubuh (Lathifah, 2017). Penyakit DM merupakan sekelompok penyakit kelainan heterogen dan kompleks (Solis-Herrera *et al.*, 2018).

Penderita DM memiliki gangguan pada pankreas dimana pankreas tidak mampu memproduksi insulin sehingga sel-sel tubuh juga tidak lagi merespon kerja insulin. Kondisi ini akan menimbulkan peningkatan glukosa darah (hiperglikemia). Hiperglikemia yang terjadi dapat menimbulkan komplikasi metabolik akut, seiring berjalannya waktu akan menyebabkan terjadinya komplikasi neuropatik hingga kematian (Mustofa, Purwono dan Ludiana, 2022).

2. Klasifikasi diabetes melitus

a. Diabetes melitus tipe satu

Diabetes melitus tipe satu merupakan jenis diabetes yang sering terjadi pada usia muda. Penyakit ini bersifat autoimun yang ditandai dengan kerusakan sel β pankreas oleh sistem imun (defisiensi insulin). Sel β pankreas berperan dalam menjaga homeostasis glukosa dari produksi hingga pelepasan insulin (Bartolomé, 2023; Lucier and Mathias, 2025).

Tahap pertama (praklinis) patofisiologi penyakit DM tipe ini ditandai oleh proses autoimun dan insulitis (lesi inflamasi) pada sel β pankreas. Kadar glukosa

darah pada tahap ini masih terbilang normal namun telah terdeteksi lebih dari satu autoantibodi pankreas (Pugliese, 2016; Kawasaki, 2023; Lucier and Mathias, 2025). Pada tahap kedua, prosesnya ditandai oleh disfungsi sel β yang menyebabkan disglukemia (kondisi ketika keadaan gula darah tidak normal). Tahap ini menunjukkan terjadinya peningkatan kadar glukosa puasa dan HbA1c, dan gangguan toleransi glukosa, namun penderitanya tidak menunjukkan gejala (Jing, 2023; Lucier and Mathias, 2025).

Tahap ketiga (fase klinis) ditandai dengan munculnya gejala hiperglikemia dan penegakan diagnosis berdasarkan kadar gdp, glukosa acak, atau HbA1c. Gejala klinis yang muncul dapat berupa rasa haus berlebihan, sering buang air kecil, kelelahan, rasa lapar berlebihan, penurunan berat badan mendadak, penglihatan kabur (International Diabetes Federation, 2025; Lucier and Mathias, 2025).

Penderita DM tipe ini memerlukan suplai insulin eksogen sepanjang hidupnya. Tanpa terapi insulin, kadar glukosa darah dapat meningkat drastis sehingga menimbulkan kondisi serius yang mengancam nyawa seperti *ketoacidosis diabetik*. Gejala klinis penderita DM tipe ini umumnya muncul setelah hiperglikemia signifikan, dengan progresivitas penyakit pada orang dewasa cenderung lebih lambat dibandingkan anak-anak (Lucier and Mathias, 2025).

b. Diabetes melitus tipe dua

Diabetes melitus tipe dua adalah tipe diabetes yang mencakup sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes dan umumnya dialami oleh individu berusia >45 tahun, (Goyal, Singhal and Jialal, 2025). Diabetes melitus tipe ini terjadi akibat dari resistensi insulin yakni tubuh mengalami penurunan respons terhadap kerja insulin.

Diabetes melitus tipe ini juga sering disertai dengan gangguan fungsi sel β pankreas (Szablewski, 2024; Goyal, Singhal and Jialal, 2025).

Awalnya, insulin tidak bekerja optimal pada sel otot, lemak dan hati sehingga tubuh mengompensasi dengan meningkatkan sekresi insulin. Seiring progresivitas penyakit, produksi insulin menjadi tidak adekuat. Kondisi ini akan menyebabkan hiperglikemia kronik yang selanjutnya memperburuk kerusakan sel β pankreas (Decroli, 2019; Goyal, Singhal and Jialal, 2025).

Obesitas merupakan kondisi yang sering menyertai DM tipe ini, yang dapat berperan dalam meningkatkan resistensi insulin melalui mekanisme inflamasi, termasuk pelepasan asam lemak bebas dan gangguan adipokin. Kondisi lain seperti kelainan sistem inkretin, hiperglukagonemia, peningkatan reabsorpsi glukosa di ginjal, dan perubahan komposisi mikrobiota usus juga berperan dalam patogenesis DM tipe ini (Goyal, Singhal and Jialal, 2025).

c. Diabetes melitus gestasional

Diabetes Melitus Gestasional (DMG) merupakan komplikasi medis pada kehamilan yang didefinisikan sebagai gangguan IGT yang muncul selama kehamilan. Kondisi ini umumnya muncul pada kehamilan trimester kedua dan berkaitan komplikasi obstetrik dan neonatal. Diabetes tipe ini terjadi akibat dari ketidakmampuan tubuh menghasilkan insulin yang cukup selama masa kehamilan, yang dipengaruhi oleh gangguan fungsi sel β pankreas dan meningkatnya resistensi insulin. Resistensi insulin pada DM tipe ini dipicu oleh berbagai faktor, seperti hormon plasenta, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, faktor genetik dan epigenetik, serta pola makan yang tidak sehat (Kampmann *et al.*, 2019; Bakara and Kurniyati, 2020; Sweeting *et al.*, 2022).

Plasenta menghasilkan hormon yang mendukung pertumbuhan janin namun dapat menghambat kerja insulin, salah satunya adalah *human placental lactogen* (hPL). Hormon ini menginduksi lipolisis dan meningkatkan sirkulasi asam lemak sehingga mengaktifkan *protein kinase C* yang menghambat proses pensinyalan insulin. Proses ini mengakibatkan, sel-sel tubuh dari ibu hamil menjadi kurang responsif terhadap insulin (Bakara dan Kurniyati, 2020; Mittal *et al.*, 2025). Diabetes tipe ini juga dapat terjadi pada ibu hamil dalam dua kondisi, yakni memiliki atau tidak memiliki riwayat penyakit diabetes. Diabetes tipe ini dapat menimbulkan beberapa komplikasi baik pada ibu hamil maupun pada bayi (Bakara dan Kurniyati, 2020).

3. Komplikasi pada diabetes melitus

Peradangan sendiri dapat terjadi pada awal perkembangan penyakit. Adanya faktor risiko tambahan misalnya adanya adipositas dan resistensi insulin dapat berkontribusi dalam penurunan dan ketidakseimbangan metabolisme lebih lanjut. Kombinasi kondisi tersebut dapat memicu disfungsi inflamasi dan endotel yang kompleks (Pop-Busui *et al.*, 2016).

Hiperglikemia dapat menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel (World Health Organization, 2024). Akibatnya glukosa akan diproses melalui jalur alternatif dan mengalami autooksidasi secara spontan, membentuk produk glikasi lanjut yang akan berikatan dengan reseptornya. Hiperglikemia juga dapat menyebabkan terjadinya beberapa peristiwa yang menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). *Reactive oxygen species* adalah bioproduk yang dihasilkan dari proses metabolisme sel. Peningkatan bioproduk ini dapat memicu terjadinya stres oksidatif (de Almeida *et al.*, 2022; González *et al.*, 2023).

Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara produksi dan penumpukan ROS di dalam sel atau jaringan dengan kemampuan tubuh untuk menetralkan zat-zat reaktif tersebut (Pizzino *et al.*, 2017). Stres oksidatif ini menginduksi jalur AGE-RAGE sehingga menstimulasi terjadinya kerusakan mitokondria, jalur kolateral glukosa dan resistensi insulin memperkuat kondisi hiperglikemia (González *et al.*, 2023). Adanya stres oksidatif juga dapat menyebabkan kerusakan seluler secara luas dan berkontribusi pada perkembangan penyakit (Pooja, Shweta and Patel, 2025). Sel yang rusak akan melepaskan molekul berbahaya endogen yang dikenal dengan DAMP untuk mengaktifkan sistem imun bawaan melalui interaksi dengan PRR (Roh and Sohn, 2018).

Pelepasan DAMP dapat mengaktifkan jalur pensinyalan dengan cara memulai pelepasan mediator inflamasi (Ma, Jiang and Zhou, 2024). Pelepasan mediator ini merupakan suatu respon dari sistem imun terhadap proses inflamasi (Abdulkhaleq *et al.*, 2018). Inflamasi yang terjadi dapat bersifat akut maupun kronis. Inflamasi akut adalah peradangan yang muncul dengan cepat dan menjadi berat dalam waktu singkat, sedangkan Inflamasi kronis adalah peradangan yang terjadi berlangsung lambat dan jangka panjang dengan tingkat keparahan dan dampak yang ditimbulkan juga bergantung pada penyebab cedera atau kemampuan tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi (Pahwa, Goyal and Jialal, 2025). Peradangan yang terjadi pada komplikasi penderita DM khususnya tipe dua adalah *low grade chronic inflammation* (Okdahl *et al.*, 2022).

Adanya *low grade chronic inflammation* dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan akan semakin memburuk jika ditambah dengan faktor risiko, misalnya stres oksidatif. Akibat dari kondisi ini adalah terjadinya perubahan

pada dinding arteri baik dari perubahan fungsi pembuluh darah maupun perubahan bentuk dan struktur pembuluh darah. Perubahan-perubahan ini dapat menyebabkan disfungsi endotel (Castellon and Bogdanova, 2016).

Sel endotel adalah sel berperan sebagai filter selektif dalam mengatur transportasi pada membran sel. Disfungsi sel endotel yang terjadi dapat menyebabkan komplikasi vaskular diabetik pada penderita diabetes melitus. Komplikasi ini dibagi menjadi dua yakni komplikasi makrovaskuler dan komplikasi mikrovaskuler (Darwin, Elfi dan Elvira, 2018). Komplikasi makrovaskuler adalah komplikasi yang didasari oleh adanya resistensi insulin dan lebih umum menyerang organ jantung, otak dan pembuluh darah sedangkan komplikasi mikrovaskuler adalah komplikasi yang terjadi akibat hiperglikemia kronik dan dapat terjadi pada ginjal dan mata (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019).

B. *C-Reactive Protein*

1. Pengertian *C-Reactive Protein*

C-Reactive Protein (CRP) adalah protein yang dapat mengikat kalsium dengan sifat perubahan imunologisnya (Sembiring, 2021). Protein ini merupakan protein tipe PTX yang memiliki ciri khas rantai pendek dan disintesis di hati (Zhou *et al.*, 2024). Molekul CRP tersusun atas 5-6 subunit polipeptida identik dalam pentamer siklik di sekitar pori sentral yang tidak mengalami glikosilasi. Masing-masing sub unit terdiri dari 206 residu asam amino. Subunit-subunit tersebut terikat secara non kovalen membentuk struktur berbentuk cakram dengan berat molekul total sekitar 110–140 kDa, dimana setiap subunit memiliki berat sekitar 23 kDa (Singh, Goyal and Patel, 2025). Protein ini dapat meningkat secara signifikan dalam

6-8 jam setelah reaksi radang akut atau cedera jaringan terjadi. Waktu paruh CRP sekitar 19 jam dan mencapai puncaknya dalam 24-48 jam (Sembiring, 2021).

2. Fungsi *C-Reactive Protein*

C-Reactive Protein merupakan protein fase akut yang berperan penting dalam respons peradangan tubuh (Zhou *et al.*, 2024). Produksi CRP terutama dipicu oleh IL-6 yang mengaktivasi gen di hati untuk melakukan transkripsi selama proses inflamasi atau infeksi berlangsung (Singh, Goyal and Patel, 2025). Protein ini tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal, sehingga dapat menjadi indikator yang andal untuk menegakkan diagnosis adanya proses inflamasi maupun infeksi. Protein ini juga berfungsi sebagai modulator pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri, cedera jaringan, dan autoimunitas (Rizo-Téllez, Sekheri and Filep, 2023).

C-Reactive Protein memiliki peran dalam mengenali serta membantu eliminasi patogen dan sel yang mengalami kerusakan melalui ikatan dengan fosfokolin, fosfolipid, histon, kromatin, dan fibronectin. Mekanisme ini disertai aktivasi jalur komplemen klasik dan interaksi dengan sel fagosit melalui reseptor Fc yang mempercepat pembersihan sel apoptosis, jaringan nekrotik, dan mikroorganisme penyebab infeksi. Berbeda dengan LED yang hanya menggambarkan peradangan secara tidak langsung, kadar CRP meningkat dengan cepat sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi dan menurun segera setelah penyebabnya teratasi. Adanya peningkatan CRP yang menetap dalam jangka panjang dapat mengindikasikan proses inflamasi kronis akibat infeksi persisten atau penyakit inflamasi lainnya (Singh, Goyal and Patel, 2025).

3. Pemeriksaan *C-Reactive Protein*

a. Aglutinasi lateks

Metode aglutinasi lateks adalah metode yang memanfaatkan reaksi antara antigen dan antibodi. Metode ini dapat digunakan untuk pemeriksaan yang bersifat kualitatif dan semikuantitatif (Nugroho dan Yusuf, 2024). Metode aglutinasi lateks adalah metode yang sering digunakan sebagai uji skrining karena metode ini mampu memberikan hasil yang cepat dan mudah dalam mendeteksi peningkatan kadar CRP (Nurhidayanti, Sari dan Denny, 2023). Keuntungan dari metode ini adalah mudah dilakukan karena tidak memerlukan peralatan yang rumit. Keuntungan lain dari uji ini adalah uji ini dapat dilakukan langsung, sesuai kebutuhan di laboratorium tanpa harus menggunakan sampel dalam jumlah yang banyak (Sukarya dan Sukmana, 2024).

Prinsip pemeriksaan CRP aglutinasi lateks adalah terjadinya reaksi aglutinasi antara serum penderita yang terdeteksi CRP dengan partikel lateks yang telah dilapisi *anti human CRP* antibodi. Reaksi aglutinasi yang muncul adalah *Reverse Passive Agglutination*. *Reverse Passive Agglutination* adalah reaksi aglutinasi antara antigen yang larut dalam serum dengan antibodi spesifik yang dilekatkan pada permukaan partikel pembawa. (Nugroho dan Yusuf, 2024).

b. *Imunoassay*

Antibodi dengan sensitivitas tinggi telah dikembangkan untuk pemeriksaan CRP melalui berbagai uji yang bersifat cepat, spesifik, dan sangat sensitif. Metode imunologi misalnya *Radioimmunoassay* (RIA), *Enzyme Immunoassay* (EIA), *immunoradiometric assay* (IRMA), *radial immunodiffusion*, dan *enzyme multiplied immunoassay* mampu mendeteksi CRP pada beragam kondisi klinis, bahkan hingga

kadar 0,5 µg/L dengan presisi yang baik. Nilai rujukan CRP pada orang dewasa normal berkisar 0,05–4,0 mg/L. Pada teknik *Double Antibody Sandwich ELISA*, antibodi penangkap dilapiskan pada fase padat, kemudian serum sampel ditambahkan, diikuti dengan substrat dan reagen penghenti reaksi, sehingga menghasilkan nilai CRP secara kuantitatif (Sembiring, 2021).

c. *High sensitivity C-Reactive Protein*

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan pemeriksaan kadar CRP yang lebih sensitif, dimana pengukuran ini dapat mengukur kadar CRP lebih akurat. Pemeriksaan hs-CRP dilakukan dengan prinsip aglutinasi CRP manusia oleh partikel lateks yang telah dilapisi antibodi *monoklonal anti-CRP*, dimana presipitat yang terbentuk kemudian diukur secara turbidimetrik. Metode yang digunakan adalah *particle enhanced immuno-turbidimetric assay*. Sampel yang diperiksa berupa serum, yang stabil selama tiga hari pada suhu 4°C dan hingga enam bulan pada suhu –20°C. Pemeriksaan ini umumnya menggunakan analyzer seperti COBAS C501 (Angelina, Surya dan Suwardewa, 2019).

C. Diabetes Melitus dan *C-Reactive Protein*

1. Hubungan Diabetes Melitus dengan *C-Reactive Protein*

Diabetes Melitus adalah penyakit yang disebabkan karena adanya gangguan pada insulin, seperti : gangguan pada sel β pankreas, sekresi insulin, kinerja insulin yang kurang relatif, hingga resistensi insulin (Nurlan dkk., 2023). Insulin adalah hormon polipeptida yang bekerjasama dengan glukagon melalui jalur anabolik untuk mengatur kadar glukosa dalam darah dan menginduksi penyimpanan di hati, otot dan jaringan adiposa. Insulin sendiri disekresikan oleh sel β pulau langerhans pankreas (Rahman dkk., 2021). Terkadang insulin mengalami kendala dalam

menjalankan fungsinya, misalnya defisiensi insulin akibat autoimunitas (Lucier and Mathias, 2025) atau resistensi insulin (Szablewski, 2024).

Keadaan ini akan mengakibatkan penumpukkan glukosa dalam darah (hiperglikemia) karena glukosa tidak dapat masuk kedalam sel (World Health Organization, 2024). Hiperglikemia yang muncul dapat memicu aktivasi inflamasi monosit dan makrofag dengan cara memicu pelepasan sitokin inflamasi dari kedua sel tersebut. Adanya hiperglikemia ini akan meningkatkan pelepasan sitokin pro-inflamasi ketika makrofag membersihkan kompleks Hb-Hp melalui reseptor CD163 pada tipe makrofag M(IFN γ). Akibatnya, proses pembersihan yang seharusnya tenang dan melindungi pembuluh darah justru berubah menjadi proses yang memicu peradangan. Mekanisme ini dapat menyebabkan *low-grade chronic inflammation* pada seseorang dengan sindrom metabolik atau diabetes yang tidak diobati, dan dapat meningkatkan risiko komplikasi pembuluh darah kecil (mikrovaskular) maupun besar (makrovaskular) (Matuschik *et al.*, 2022).

Adanya peradangan yang muncul merupakan bentuk respon protektif dari sistem imun terhadap stimulasi berbahaya yang bersifat lokal maupun sistemik (Pietzner *et al.*, 2017). Sistem imun memiliki tanggung jawab dalam mengatur *homeostasis* (Zhao *et al.*, 2024). *Homeostasis* adalah kondisi keseimbangan dinamis fungsi tubuh agar tetap beroperasi walaupun terdapat perubahan lingkungan eksternal (Libretti and Puckett, 2025). Cara sistem imun mengatur *homeostasis* dengan cara memicu atau mengatasi respon inflamasi (Zhou *et al.*, 2024). Respon inflamasi adalah suatu respon protektif tubuh yang timbul dikarenakan adanya kerusakan pada jaringan (Manurung dan Sumiwi, 2016). Respon inflamasi dan jalur pensinyalan sangat erat kaitannya dengan komplikasi

diabetes. Faktor-faktor seperti: inflamasi, inflamasom, sel imun, molekul adhesi, kemokin, dan reseptor kemokin akan terlibat dalam perkembangan komplikasi diabetes melalui reaksi inflamasi. Reaksi inflamasi ini akan dimediasi oleh jalur pensinyalan, misalnya *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B), *Toll-like receptors* (TLRs), *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), *Janus Kinase-Signa Transducer and Activator of Transcription* (JAK-STAT), *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) (Zhao *et al.*, 2024).

Sel imun memiliki peranan penting dalam respon peradangan. Sel imun akan teraktivasi dan memicu berbagai respon inflamasi, apalagi dalam kondisi hiperglikemia jangka panjang. Salah satu contohnya, dalam keadaan hiperglikemia, makrofag akan teraktivasi dengan melepaskan sitokin peradangan. Sitokin peradangan yang dilepas seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan faktor peradangan lainnya, akan mengaktifkan berbagai jalur sinyal peradangan, seperti *Nuclear Factor Kappa-B* (NF- κ B) dan *signal transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3), yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan organ (Zhou *et al.*, 2024).

Respon yang dihasilkan oleh tubuh ketika terjadi kerusakan organ atau inflamasi adalah meningkatnya kadar CRP (Singh, Goyal and Patel, 2025). *C-Reactive Protein* merupakan protein pentamerik yang disintesis oleh hati dan diinduksi oleh beberapa sitokin inflamasi seperti oleh IL-6, IL-1 dan TNF- α (Plebani, 2023). Protein ini akan berfungsi sebagai reaktan fase akut (Singh, Goyal and Patel, 2025). Reaktan fase akut adalah penanda inflamasi yang muncul ketika terjadi perubahan secara signifikan dalam serum ketika terjadi inflamasi (Gulhar, Ashraf and Jialal, 2025). Adanya peningkatan CRP secara kronis dapat

mengindikasikan peradangan yang berkelanjutan dalam tubuh sehingga, dengan adanya kadar CRP dalam tubuh dapat digunakan untuk mengukur tingkat keparahan penyakit atau untuk memprediksi perkembangan penyakit (Rizo-Téllez, Sekheri and Filep, 2023; Singh, Goyal and Patel, 2025).

2. Peningkatan *C-Reactive Protein* pada komplikasi Diabetes Melitus

Kadar CRP yang tinggi berhubungan dengan peningkatan keparahan komplikasi DM (Azhar dan Fitriyaningsih, 2025). Terkadang kadar CRP juga dapat mengalami peningkatan akibat dari adanya beberapa faktor lain, diantaranya:

a. Jenis kelamin

Jenis kelamin juga menentukan peningkatan CRP. Peningkatan CRP lebih berisiko terjadi pada perempuan. Hal ini dapat diakibatkan oleh adanya hormon *estrogen* yang dimiliki oleh perempuan (Clephane *et al.*, 2021; Singh, Goyal and Patel, 2025).

b. Usia

Usia dapat menjadi faktor penyebab dalam peningkatan kadar CRP. Usia juga mempengaruhi tingkat keparahan komplikasi diabetes khususnya pada usia >45 tahun (Purwandari, Wirjatmadi dan Mahmudiono, 2022; Singh, Goyal and Patel, 2025).

Tabel 1
Klasifikasi Usia

Kategori Usia	Rentang Usia
Bayi dan balita	<5 tahun
Anak-anak	5-9 tahun
Remaja	10-18 tahun
Dewasa	18-59 tahun
Lansia	≥60 tahun

(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025)

c. Kadar glukosa darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah sangat berpengaruh pada kondisi pasien DM. Pasien DM biasanya melakukan pemeriksaan glukosa darah seperti GDP, G2PP, dan HbA1c untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah. Pasien DM yang memiliki kadar glukosa darah tidak terkontrol dapat mempengaruhi kadar CRP (Khairinisa dkk., 2022). Target kadar normal glukosa darah puasa pada pasien Diabetes Melitus sebagai bentuk pengendalian penyakit DM, berada di rentang 80-130 mg/dL (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019).

d. Lama menderita Diabetes Melitus

Lama menderita penyakit DM dapat mempengaruhi kadar CRP. Seorang pasien dapat dinyatakan sebagai penderita DM berdasarkan hasil diagnosis dokter (Nuswantoro, Wicaksono dan Aditia, 2023).

e. Riwayat merokok

Rokok dapat menjadi salah satu sumber utama dari radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan DNA serta memicu berbagai penyakit. Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko penting terjadinya proses inflamasi. Jumlah radikal bebas yang tinggi dapat menghasilkan ROS, yang kemudian mempengaruhi mediator inflamasi dalam tubuh dan memicu terjadinya peradangan yang ditandai oleh naiknya kadar CRP. Kebiasaan merokok juga dapat mempengaruhi keparahan komplikasi yang terjadi pada pasien DM (Sampurna dan Zulaikhah, 2022; Sastrawan dkk., 2022).

f. Konsumsi obat

Obat farmakologis yang dikonsumsi rutin sebagai bentuk pengelolaan penyakit oleh pasien DM terkadang dapat mempengaruhi kadar CRP. Obat farmakologis yang dapat mempengaruhi kadar CRP pada pasien DM dapat berupa obat dari jenis NSAID dan statin (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2019; Singh, Goyal and Patel, 2025).

g. Indeks Massa Tubuh

Indeks Massa Tubuh (IMT) sangat berpotensi dalam menentukan masalah kesehatan melalui status gizi. Seseorang yang dikategorikan obesitas memiliki risiko yang besar dalam peningkatan kadar CRP dan komplikasi DM. Obesitas dapat menyebabkan adiposit pada jaringan adiposa mengalami pembesaran hingga mencapai kapasitas maksimumnya. Jaringan adiposa yang kemudian memproduksi berbagai mediator inflamasi yang dapat menginduksi hati untuk memproduksi CRP. (Puspitasari, Anggraini dan Darmawati, 2019; Moosaie *et al.*, 2022).

h. Infeksi patogen

Organisme yang berperan sebagai patogen seperti virus, bakteri, jamur hingga parasit dapat menyebabkan penyakit pada tubuh. Ketika organisme tersebut masuk ke dalam tubuh, tubuh akan mengaktifasi sistem imun dan mengaktifkan respons inflamasi dengan melepaskan sitokin proinflamasi, terutama IL-6 dan TNF- α . Sitokin inilah yang kemudian mengirim sinyal ke hati untuk meningkatkan produksi CRP (Sproston and Ashworth, 2018). Salah satu efek samping dari aktivasi sistem imun terhadap patogen adalah demam (Winarto, 2024).