

## BIOMARKER C-REACTIVE PROTEIN (CRP) SEBAGAI PREDIKTOR KOMPLIKASI MAKROVASKULAR PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

*C-Reactive Protein (CRP) Biomarker as a Macrovascular Complication  
Predictor on Type 2 Diabetes Mellitus Patients*

Yogi Khoirul Abror<sup>1\*</sup>, Ira Gustira Rahayu<sup>1</sup>, Cecep Patria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Bandung, Cimahi,  
Indonesia

\*Email: yogiabrор@gmail.com

### ABSTRACT

The prevalence of diabetes mellitus (DM) in Indonesia increased significantly in recent years, with type 2 diabetes mellitus as the most common form. Type 2 DM is strongly associated with macrovascular complications, including coronary heart disease and stroke. Increased fasting blood glucose and C-reactive protein (CRP) levels have been associated with these complications. However, the use of CRP as a predictive biomarker for macrovascular disease in patients with type 2 DM has not been explored. The purpose of this study was to examine the CRP biomarker as a predictor of macrovascular complications in patients with type 2 DM. The findings of this study is to help improve DM management and reduce complications of DM and coronary heart disease. This study was conducted with an *Observational Analytic* approach to 30 patients type 2 DM selected using a purposive sampling technique. Blood specimens were tested to measure fasting blood glucose and CRP levels, then the results were analyzed using the *Saphiro Wilk* test followed by the *Spearman rank correlation* test. The results showed that all participants had fasting blood glucose levels > 200 mg/dL and CRP levels > 5 mg/L. There was a strong positive correlation ( $R = 0.657$ ) between fasting blood glucose and CRP indicating a relationship between hyperglycemia and blood vessel damage. These findings suggest that CRP may serve as a biomarker to predict macrovascular complications in type 2 DM, thus allowing early detection.

**Keywords:** CRP, glycemia, macrovascular complications, type 2 diabetes mellitus

### ABSTRAK

Prevalensi diabetes melitus (DM) di Indonesia telah meningkat secara nyata dalam beberapa tahun terakhir, dengan diabetes melitus tipe 2 sebagai bentuk yang paling umum terjadi. DM tipe 2 sangat terkait dengan komplikasi makrovaskuler, termasuk penyakit jantung koroner dan stroke. Peningkatan kadar glukosa darah puasa dan *C-reactive protein* (CRP) telah dikaitkan dengan komplikasi ini. Akan tetapi, penggunaan CRP sebagai biomarker prediktif untuk penyakit makrovaskular pada pasien DM tipe 2 masih belum dieksplorasi. Tujuan dari penelitian ini untuk melakukan kajian pada biomarker CRP sebagai prediktor komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2. Temuan dari penelitian ini memiliki potensi untuk membantu peningkatan penatalaksanaan DM dan mengurangi komplikasi DM dan penyakit jantung koroner. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *Observational Analytic* terhadap 30 pasien dengan DM tipe 2 yang dipilih dengan teknik *purposive sampling*. Spesimen darah diuji untuk mengukur kadar glukosa darah puasa dan CRP, kemudian hasilnya dianalisis dengan uji *saphiro wilk* dilanjutkan dengan uji *spearman rank correlation* test. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa semua peserta memiliki kadar glukosa darah puasa > 200 mg/dL dan kadar CRP > 5 mg/L. Terdapat korelasi positif yang kuat ( $R = 0,657$ ) antara glukosa darah puasa dan CRP yang menunjukkan adanya hubungan antara hiperglikemia dan kerusakan pembuluh darah. Temuan ini menunjukkan bahwa CRP

dapat berfungsi sebagai biomarker untuk memprediksi komplikasi makrovaskuler pada DM tipe 2, sehingga memungkinkan deteksi dini.

**Kata kunci:** CRP, diabetes melitus tipe 2, hiperglikemia, komplikasi makrovaskular

## PENDAHULUAN

Menurut World Health Organization (WHO), diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit kronis yang diakibatkan oleh gangguan metabolisme pada pankreas sehingga pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup. DM ditandai dengan peningkatan glukosa darah atau hiperglikemia yang disebabkan oleh menurunnya jumlah insulin dari pankreas.<sup>1</sup>

Prevalensi penderita DM terus meningkat dari 10,7 juta pada tahun 2019 menjadi 19,5 juta pada tahun 2021 di Indonesia. Indonesia termasuk salah satu negara berkembang dengan angka kejadian diabetes melitus tipe 2 cukup tinggi di Asia Tenggara menempati peringkat ketujuh.<sup>2</sup> Berdasarkan buku World Health Organization yang berjudul "Classification of Diabetes Melitus 2019", kasus DM tipe 2 merupakan kasus terbanyak dengan persentase berkisar antara 90% dan 95%; persentase tersebut tertinggi yang terdapat pada negara berpenghasilan rendah dan menengah.<sup>1</sup> Pada tahun 2019, terdapat 22.996 orang terkena DM di Kota Bandung.<sup>3</sup>

Penyakit DM juga tidak lepas dari komplikasi DM. Komplikasi ini timbul tergantung dari lamanya penyakit ini diderita atau dari keparahan penyakit itu sendiri. Komplikasi tersebut termasuk komplikasi makrovaskuler dan komplikasi mikrovaskuler.<sup>4</sup> Lebih lanjut, komplikasi makrovaskuler dapat berkembang menjadi penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner. Menurut data Kemenkes tahun 2022, terdapat lebih dari 50% pasien DM terkomplikasi penyakit jantung koroner.<sup>5</sup>

Komplikasi makrovaskular lebih sering timbul pada penderita DM tipe 2,

yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia, dan/atau kegemukan; penderita DM tipe 1 juga dapat terkomplikasi oleh komplikasi makrovaskuler.<sup>6</sup> Kombinasi dari penyakit tersebut dikenal dengan sebutan Sindroma Metabolik. Maka dari itu, penderita DM tipe 2 memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit jantung sehingga pencegahan komplikasi makrovaskuler sangatlah penting dilakukan, termasuk deteksi dini menggunakan prediktor yang relevan sehingga dapat menekan angka kejadian komplikasi DM dan penyakit jantung.<sup>7</sup>

Komplikasi makrovaskular diawali dengan keadaan hiperglikemia intrasel yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan ekspresi ROS, sehingga mengakibatkan peningkatan radikal bebas yaitu *diacylglycerol* (DAG) di dalam tubuh. Peningkatan sintesis DAG menyebabkan ekspresi *protein kinase C* (PKC) dalam sel juga meningkat yang pada akhirnya akan mengubah berbagai macam ekspresi gen yang secara keseluruhan merusak pembuluh darah.<sup>8</sup> Peningkatan aktivasi PKC menginduksi *nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa$ B) yang merupakan faktor transkripsi untuk mengaktifkan gen-gen proinflamasi dalam pembuluh darah yang disebut *proinflammatory gene expression*. Maka dari itu, aktivasi dari NF- $\kappa$ B akan menyebabkan jumlah sitokin proinflamasi meningkat, termasuk Interleukin 6 (IL-6). Keberadaan IL-6 akan menstimulasi hepar untuk memproduksi *C-reactive protein* (CRP).<sup>9</sup> CRP merupakan protein yang akan muncul ketika mulai terjadi kerusakan vaskuler.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melakukan kajian pada biomarker CRP sebagai prediktor komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2. Harapannya, CRP bisa dijadikan sebagai salah satu parameter untuk pengendalian DM dan

menekan angka kejadian komplikasi DM dan Jantung Koroner. Kemudian, penelitian ini juga mendukung program prioritas Kementerian Kesehatan dalam pengendalian kasus penyakit metabolik, yaitu DM beserta komplikasinya melalui upaya deteksi lebih dini menggunakan prediktor biomarker CRP sehingga pasien DM bisa mendapat terapi lebih awal dan tidak berkembang menjadi kondisi yang lebih buruk.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *Observational analytic* yang meneliti korelasi antara faktor risiko dengan melakukan pendekatan atau pengumpulan data pada satu titik waktu tertentu saja. Penelitian dilakukan dengan memeriksa darah pasien diabetes melitus tipe 2 untuk mengetahui kadar glukosa darah puasa. Pasien yang memenuhi kriteria dipilih sebagai sampel dan darahnya kembali diuji untuk mengukur kadar CRP. Data dianalisis lebih lanjut untuk menentukan korelasi antara kadar glukosa darah puasa dan CRP. Penelitian dilakukan di RSUD Al-Ihsan Baleendah pada bulan Agustus – Oktober 2024.

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien Diabetes Melitus tipe 2 di RSUD Al-Ihsan Baleendah. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu 30 orang yang dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* yang menyeleksi sampel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi tertentu. Kriteria inklusi: pasien DM tipe 2 dengan kadar glukosa darah puasa lebih dari 200 mg/dL; menderita penyakit DM  $\geq$  5 tahun. Kriteria eksklusi: pasien DM dengan komplikasi mikrovaskular seperti neuropati, nefropati, dan retinopati.

Penelitian ini juga telah disetujui secara etik oleh Komite Etik Penelitian Poltekkes Kemenkes Bandung dengan nomor sertifikat kaji etik No. 23/KEPK/EC/V/2024.

Pada pemeriksaan glukosa darah puasa, pemeriksaan dilakukan dengan metode GOD-PAP. Glukosa pada

sampel dioksidasi menjadi asam glukonat oleh enzim glukosa oksidase (GOD) menghasilkan hydrogen peroksida. Hydrogen peroksida kemudian bereaksi dengan peroksidase dan para amino phenazone untuk membentuk zat warna merah yang intensitasnya sebanding dengan kadar glukosa dalam sampel. Kemudian absorbansinya diukur menggunakan spektrofotometer dan hasilnya dikonversi menjadi kadar glukosa darah puasa. Spesimen yang digunakan adalah serum.

Pengujian dilakukan dengan memipet masing-masing 10  $\mu$ L serum/standar dan 1000  $\mu$ L reagen ke dalam tabung. Setelah itu, campuran dihomogenkan dan diinkubasi pada suhu ruang selama 10 menit. Intensitas warnanya kemudian dibaca pada panjang gelombang 500 nm. Pembacaan blanko dan standar hanya dilakukan satu kali di awal, sebelum pemeriksaan spesimen. Nilai normal GDP adalah 70 – 99mg / dL dan nilai yang masuk kriteria diebetik adalah lebih dari 126 mg/dL.

Uji CRP pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan instrumen I-Chromax dengan metode *fluorescence immunoassay (FIA) sandwich immunodetection*. Antibodi detektor dalam buffer berikatan dengan antigen dalam spesimen, membentuk kompleks antigen-antibodi yang bermigrasi ke matriks nitroselulosa untuk ditangkap oleh antibodi pada strip tes. Jumlah antigen yang lebih tinggi pada spesimen menghasilkan lebih banyak kompleks antigen-antibodi sehingga menghasilkan intensitas sinyal fluoresensi yang lebih kuat pada detektor antibodi. Intensitas sinyal kemudian diproses oleh instrumen dan berbanding lurus dengan tingkat CRP yang ada dalam spesimen. Spesimen yang digunakan adalah serum.

Langkah awal dalam melakukan pemeriksaan ini adalah menusuk lapisan atas *detection buffer* dengan *sample collector*. Selanjutnya, 10  $\mu$ L

serum dipipet menggunakan *sample collector*. *Sample collector* kemudian digabungkan dengan *detection buffer* hingga menjadi satu, dan campuran tersebut dihomogenisasi 10 kali. Tutup dari tabung atas dilepas, dan dua tetes campuran dibuang. Dua tetes campuran setelahnya diteteskan ke dalam *cartridge*. *Cartridge* kemudian dimasukkan ke dalam instrumen I-Chromax, dan *cartridge* yang sudah terisi oleh campuran tersebut dipindai secara otomatis. Hasilnya muncul pada monitor tiga menit kemudian. Nilai normal CRP adalah kurang dari 5 mg/L.

Data dari hasil pemeriksaan diuji secara statistik menggunakan Pearson Product Moment jika data berdistribusi normal (parametrik) atau Spearman's Rank Correlation jika distribusi data tidak normal (non-parametrik).

## HASIL

Semua sampel memiliki kadar glukosa puasa lebih dari 200 mg/dL yang mengindikasikan kondisi diabetes mellitus (DM) sesuai dengan kriteria diagnosis DM dan kriteria inklusi penelitian ini. Kadar glukosa darah puasa tertinggi yang ditemukan adalah 511 mg/dL, sedangkan kadar paling rendah di antara sampel adalah 216 mg/dL (Tabel 1).

Kemudian, hasil pemeriksaan CRP dengan metode FIA juga menunjukkan bahwa semua sampel memiliki kadar CRP yang meningkat. Semua kadar CRP sampel melebihi 5 mg/L yang mengindikasikan bahwa pasien sedang mengalami inflamasi. Kadar CRP paling rendah pada sampel adalah 6,30 mg/L, sedangkan yang tertinggi mencapai 29,78 mg/L (Tabel 1). Namun, pada pengambilan data ini, riwayat penyakit kardiovaskular pasien tidak termasuk dalam kriteria analisis.

Data kadar glukosa darah puasa dan kadar CRP kemudian diuji normalitas distribusinya menggunakan Saphiro-Wilk Normality Test dengan nilai  $\alpha$

0,005. Dari uji tersebut, didapatkan nilai  $P = 0,002$  ( $P < \alpha$ ) yang mengindikasikan bahwa data tidak terdistribusi secara normal.

**Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Glukosa Darah Puasa dan CRP**

Kode Sampel	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Kadar CRP (mg/L)
1	242	8,13
2	379	7,13
3	383	8,96
4	278	6,30
5	257	7,97
6	394	8,79
7	245	10,04
8	251	9,59
9	231	8,50
10	234	6,69
11	216	14,71
12	225	28,06
13	314	12,51
14	231	8,46
15	322	8,02
16	377	7,02
17	353	10,79
18	307	23,53
19	225	12,90
20	295	11,02
21	299	13,21
22	430	12,97
23	218	8,15
24	219	7,26
25	259	18,38
26	266	29,78
27	511	22,02
28	413	12,08
29	337	7,06
30	407	18,18

Maka dari itu, tes korelasi yang digunakan adalah Spearman's rank Correlation Test untuk menentukan korelasi antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar CRP. Koefisien korelasi yang diperoleh dari uji korelasi Spearman adalah 0,657 yang berarti bahwa kedua variabel tersebut memiliki korelasi kuat yang positif. Korelasi positif berarti kedua variabel bergerak ke arah yang sama; ketika kadar glukosa darah puasa meningkat, kadar CRP juga ikut meningkat. Hal ini mengindikasikan adanya hubungan potensial antara hiperglikemia dengan penyakit makrovaskular.

## PEMBAHASAN

Pada kondisi hiperglikemia, kadar *C-reactive protein* (CRP) cenderung meningkat sebagai respon terhadap adanya inflamasi. Diabetes melitus (DM) umumnya terjadi karena gangguan metabolisme yang dihubungkan dengan resistensi insulin menimbulkan kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS melalui berbagai jalur, mengakibatkan stres oksidatif dan inflamasi.<sup>10</sup>

Tingginya kadar glukosa darah menyebabkan peningkatan *diacylglycerol* (DAG), yaitu suatu produk perantara dari glikolisis. Zat radikal bebas tersebut dapat mengaktivasi *protein kinase C* (PKC) yang akan menyebabkan penurunan kadar *8-oxoguanine glycosylase* (OGG1) yang bertindak sebagai enzim *DNA repair* oksidatif sehingga meningkatkan produksi ROS. Selain itu, aktivasi PKC juga dapat mengakibatkan disfungsi sel endotelial, *aktivasi nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), dan apoptosis pada sel vaskular.<sup>11</sup>

Aktivasi NF- $\kappa$ B menginduksi kerusakan akibat stres oksidatif pada sel endotel. Kondisi ini merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ). Akibatnya, hati terstimulasi untuk mensintesis CRP sehingga CRP meningkat pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Selain itu, sebuah penelitian juga menemukan bahwa NF- $\kappa$ B memiliki peran dalam induksi CRP endogen.<sup>12</sup>

Selain itu, stres oksidatif telah terbukti merusak *endothelial junction*, meningkatkan permeabilitas intravaskular, dan pada akhirnya berkontribusi pada perkembangan penyakit makrovaskular dan mikrovaskular. Sejalan dengan hal tersebut, pasien yang didiagnosis dengan DM tipe 2 memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Khususnya pada kasus penyakit

makrovaskular, hiperglikemia dapat mempercepat proses aterosklerosis akibat peningkatan kadar glukosa dan asam lemak dalam darah. Hal ini mengakibatkan kerusakan pada lapisan endotel, yang dapat berkembang menjadi pengendapan trombosit, makrofag, dan jaringan fibrosa, serta proliferasi sel otot polos pembuluh darah. Hal ini menandai tahap awal aterosklerosis, yang merupakan penyakit inflamasi dan penyebab utama penyakit iskemik seperti infark miokard, penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer.<sup>13</sup>

Peningkatan CRP juga telah terbukti terkait erat dengan perkembangan penyakit kardiovaskular. Sintesis CRP meningkat pada aterosklerosis dan kondisi patologis lainnya yang ditandai dengan peradangan sistemik tingkat rendah. Peningkatan sintesis CRP yang akan menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi CRP dalam serum.<sup>14</sup> Uji klinis dan penelitian eksperimental baru-baru ini telah menunjukkan bahwa CRP dapat berfungsi sebagai mediator aterosklerosis dan biomarker. Individu juga dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori risiko penyakit kardiovaskular berdasarkan kadar CRP. Kadar CRP di bawah 1 mg/L mengindikasikan profil risiko rendah, sedangkan kadar antara 1 dan 3 mg/L dikaitkan dengan klasifikasi risiko sedang, dan kadar yang melebihi 3 mg/L mengindikasikan profil risiko tinggi.<sup>15</sup>

Oleh sebab itu, korelasi positif yang kuat antara kadar glukosa darah puasa dan CRP mengindikasikan hubungan antara hiperglikemia dan penyakit kardiovaskular. Hubungan ini menunjukkan potensi kegunaan CRP sebagai biomarker prediktif untuk komplikasi makrovaskular, yang akan sangat membantu dalam identifikasi dini dan manajemen pasien DM tipe 2 berisiko tinggi. Namun, penting untuk dicatat bahwa penelitian ini tidak memperhitungkan riwayat penyakit

kardiovaskular pasien sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

### SIMPULAN

Korelasi positif yang kuat terlihat antara kadar glukosa darah puasa dan CRP pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nilai koefisien korelasi (R) sebesar 0,657. Temuan ini menunjukkan potensi penggunaan CRP sebagai biomarker prediktif untuk deteksi dini komplikasi makrovaskuler dalam pengelolaan pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi CRP, termasuk memperhitungkan riwayat penyakit yang diderita pasien.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada Kementerian Kesehatan Indonesia yang telah mendanai penelitian ini dengan skema peneliti pemula (PP).

### DAFTAR RUJUKAN

1. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(1). doi:10.2337/dc13-S011
2. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diabetes and Vascular Disease Research*;2007;4(3):52-54. doi:10.3132/dvdr.2007.049
3. Kalma. Studi Kadar C-Reactive Protein (CRP) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*. 2018;1(1):62-68.
4. Safitri M. *Gambaran Kadar C-Reactive Protein Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol Dan Tidak Terkontrol Di Puskesmas Mojoagung Jombang*. Insan Cendikia Medika Jombang. 2022. <https://repository.itskesicme.ac.id/id/eprint/6347/15/JURNAL%20MEILANY%20EKA%20SAFITRI.pdf>
5. Nursamsiah D, Al Fatih H, Irawan E. Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kepatuhan Diet Pada Penderita Diabetes Mellitus Di Puskesmas Babakan Sari Kota Bandung. *Jurnal Keperawatan BSI*. 2021;9(1):132-140. <https://ejurnal.ars.ac.id/index.php/keperawatan>
6. Babu L, Joshi A. Correlation of high-sensitivity C-reactive protein with blood sugar level in patients with Type 2 diabetes. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2017;8(1):37-41. doi:10.5455/njppp.2018.8.0726805082017
7. Kirkgöz K. C-Reactive Protein in Atherosclerosis—More than a Biomarker, But Not Just a Culprit. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(10):297. doi:10.31083/j.rcm2410297
8. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2022;2(10):15. doi:10.1155/2022/3706508
9. An Y, Xu B tuo, Wan S rong, Ma X mei, Long Y, Xu Y, et al. The Role of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus-Induced Vascular Endothelial Dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1). doi:10.1186/s12933-023-01965-7
10. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.595835
11. Das S, Routray D, Behera M, Tripathy SK. Role of C-Peptide in Relation to Levels of Anti-GAD and Islet Cell Antibodies in Characterizing Types of Diabetes in the Young, in Eastern India. *J Diabetes Mellitus*. 2022;12(01):1-11. doi:10.4236/jdm.2022.121001
12. Elhefnawy ME, Ghadzi SMS, Noor Harun S. Predictors Associated with Type 2 Diabetes Mellitus Complications over Time : A

- Literature Review. *Journal of Vascular Diseases*. 2022;1(1):13-23. doi:10.3390/jvd1010003
13. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(10):1-45. doi:10.1002/14651858.CD008277.pub2
  14. Bastian B, Sari I, Pratama FP. Analysis of C-Reactive Protein (CRP) Levels in Venous and Capillary Blood Samples with Immunospectrometric Methods. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*. 2022;5(1):1-5. doi:10.21070/medicra.v5i1.1622
  15. Agrawal A, Molstad H, Samols D, Kushner I. Overexpressed Nuclear Factor- $\kappa$ B Can Participate In Endogenous C-Reactive Protein Induction, And Enhances The Effects of C/EBP $\beta$  and Signal Transducer and Activator of Transcription-3. *Immunology*.2003;08(4):539-47. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01608.x.