

Korelasi Kadar *Tumor Nekrosis Faktor Alpha* Dan *Interleukin-6* Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

The Correlation In Levels Ff Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-6 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

**Angga Eka Kurniawan^{1*}, Aulia Risqi Fatmariza², Indra Fauzi Sabban³, Sri
Wahyuni⁴, Rizal Aditya Hermawan⁵**

^{1,2} D3 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri, Indonesia.

^{3,4,5} D4 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri, Indonesia.

*angga.eka@iik.ac.id

ABSTRAK

Hiperglikemia adalah faktor utama yang berperan penting dalam menyebabkan kerusakan jaringan tubuh pada penderita diabetes, yang disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif. Peradangan kronis tingkat rendah memainkan peran penting dalam patogenesis DMT2, sehingga menghubungkan diabetes dengan sejumlah kondisi umum yang diperkirakan berasal dari mekanisme inflamasi. Glukosa ekstraseluler dengan kadar yang tinggi akan meningkatkan stres oksidatif yang selanjutnya akan meningkatkan produksi ROS dan mengacu pada inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan korelasi kadar TNF- α dan IL-6 pada penderita DMT2. Metode penelitian yang digunakan adalah analitik observasional, dengan desain rancangan penelitian *cross sectional* dengan teknik sampling *non probability sampling* dengan metode *purposive sampling* di laboratorium RSU Muhammadiyah Roemani Semarang pada bulan November-Desember 2022. Berdasarkan hasil penelitian dari 59 jumlah sampel menunjukkan adanya korelasi positif moderat antara kadar TNF- α dengan DMT2 dengan nilai $r = 0.435$, dan korelasi ini signifikan dengan nilai $p = 0.001$ ($p < 0.01$). Pada hasil IL-6 menunjukkan adanya korelasi positif moderat antara kadar IL-6 dan DMT2 dengan nilai $r = 0.467$, dan korelasi ini signifikan dengan nilai $p = 0.001$ ($p < 0.01$). Penelitian ini menunjukkan pentingnya TNF- α dan IL-6 sebagai biomarker peradangan yang dapat berhubungan dengan patogenesis DMT2. Temuan ini bisa memberikan wawasan lebih lanjut dalam memahami peran TNF- α dan IL-6 dalam pengembangan atau pengelolaan DMT2.

Kata kunci: TNF- α ; Interleukin-6; Diabetes Melitus Tipe 2; Inflamasi

ABSTRACT

Hyperglycemia is the main factor that plays an important role in causing damage to body tissue in diabetes sufferers, which is caused by increased oxidative stress. Chronic low-grade inflammation plays an important role in the pathogenesis of T2DM, thereby linking diabetes to a number of common conditions thought to originate from inflammatory mechanisms. High levels of extracellular glucose will increase oxidative stress which in turn

will increase ROS production and lead to inflammation. This study aims to prove the correlation between TNF- α and IL-6 levels in T2DM sufferers. The research method used is observational analytic, with a cross sectional research design using a non-probability sampling technique with a purposive sampling method in the laboratory of RSU Muhammadiyah Roemani Semarang in November-December 2022. Based on research results from 59 samples, the number of samples shows that there is a moderate positive correlation between TNF- α levels with T2DM with a value of $r = 0.435$, and this correlation is significant with a value of $p = 0.001$ ($p < 0.01$). The IL-6 results showed a moderate positive correlation between IL-6 levels and T2DM with a value of $r = 0.467$, and this correlation was significant with a value of $p = 0.001$ ($p < 0.01$). This study shows the importance of TNF- α and IL-6 as inflammatory biomarkers that may be related to the pathogenesis of T2DM. These findings may provide further insight into understanding the role of TNF- α and IL-6 in the development or management of T2DM.

Keywords: TNF- α ; Interleukin-6; Type 2 Diabetes Mellitus; Inflammation.

PENDAHULUAN

DMT2 merupakan penyakit kronis yang tidak menular dan berlangsung lambat karena etiologi yang multifaktorial (Haamid, 2019). Hiperglikemia adalah faktor utama yang berperan penting dalam menyebabkan kerusakan jaringan tubuh pada penderita diabetes, yang disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif (Hameed, 2015). Resistensi insulin, gangguan sekresi insulin dan hiperglukagonemia merupakan determinan penting dalam perjalanan alamiah dan patogenesis hiperglikemia pada DMT2. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa peradangan subklinis memainkan peran penting dalam patogenesis resistensi insulin dan DMT2. DMT2 berubah dari gangguan metabolisme menjadi peradangan sebagai efek dari sitokin pro inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang telah dilaporkan dalam jalur sinyal insulin dan akhirnya mengembangkan resistensi insulin di sel pankreas yang memperburuk DMT2 (Daniele, 2014).

Proses inflamasi kronis awal diprakarsai oleh akumulasi lemak di adiposit. Sementara aktivasi peradangan terus meningkat, sel-sel inflamasi terutama makrofag akan masuk ke jaringan adiposa. Makrofag bertanggungjawab untuk memproduksi dan mensekresi sitokin inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α (Gregor, 2011). Peningkatan kadar sitokin ini memiliki pengaruh langsung pada intensitas sinyal insulin berkontribusi terhadap resistensi insulin (Phosat, 2017).

TNF- α adalah adipositokin yang berperan dalam proses peradangan sistemik dan memicu reaksi fase akut. Senyawa ini disekresikan oleh makrofag serta berbagai jenis sel lainnya, termasuk adiposit. TNF- α menghambat transduksi insulin dan memengaruhi metabolisme glukosa, sehingga dapat berkontribusi pada munculnya dan perkembangan DMT2 (Swaroop, 2012). Ibfelt *et al.* (2014), melaporkan bahwa TNF- α menurunkan produksi insulin dari sel pankreas, dan menyarakannya sebagai penanda yang mungkin memediasi keseimbangan antara resistensi insulin dan diabetes melitus.

IL-6 merupakan sitokin inflamasi dengan efek biologis multifungsi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa IL-6 memiliki hubungan dengan patogenesis DMT2 (Akbari, 2018). Peran IL-6 dalam DMT2 dianggap kompleks dan kontroversial. Berbagai penelitian telah mengkonfirmasi bahwa IL-6 menginduksi resistensi insulin di jaringan perifer, apoptosis pada pulau pankreas bersama dengan sitokin inflamasi lainnya dan merangsang penghambatan protein sinyal sitokin. Karena efek merusak ini, IL-6 dianggap sebagai faktor risiko independen dan bertindak sebagai prediktor dan penanda patogen untuk resistensi insulin dan perkembangan DMT2 (Akash, 2012).

DMT2 dibagi dalam dua kelompok yakni DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol. DMT2 tidak terkontrol ditandai dengan pemeriksaan kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ dan DMT2 terkontrol ditandai dengan pemeriksaan kadar HbA1c $< 6,5\%$ (Soelistijo, 2019). Pengukuran hemoglobin terglikasi (HbA1c) merupakan indikator yang efektif untuk mengontrol glikemik dan memberikan gambaran mengenai kadar glukosa darah dalam 3 bulan terakhir. Pasien dengan kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ akan lebih beresiko untuk mengalami komplikasi. Kadar sitokin pro-inflamasi yang tinggi pada penderita DMT2 dapat memperburuk resistensi insulin, yang berujung pada disfungsi endotel dan menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. (Al-Shukaili, 2013).

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional* dengan teknik sampling *non probability sampling* dengan teknik pengambilan *purposive sampling* di laboratorium RSU Muhammadiyah Roemani Semarang di bulan November-Desember 2022. Populasi yang diambil yaitu penderita DMT2 yang melakukan pemeriksaan di RS Roemani Muhammadiyah Semarang. Penelitian ini dimulai dengan pengumpulan sisa serum pemeriksaan HbA1c dan mengambil data sekunder dari nilai HbA1c di Laboratorium RS Roemani Muhammadiyah Semarang. Uji TNF- α dan IL-6 menggunakan metode ELISA *Sandwich* dengan kit reagen *Human EliKine™* dengan alat ELISA reader di Laboratorium Biologi Molekuler Universitas Muhammadiyah Semarang. Hasil data diproses dengan aplikasi SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil data sekunder nilai HbA1c yang didapatkan dari pasien yang melakukan pemeriksaan HbA1c di RS Muhammadiyah Roemani Semarang dan pemeriksaan kadar TNF-Alfa dan kadar IL-6 di laboratorium Biologi Molekuler Universitas Muhammadiyah didapatkan hasil sebagai berikut:

1. Kadar Tumor Nekrosis Faktor Alpha pada Penderita DMT2

Rerata hasil pemeriksaan kadar TNF- α pada penderita DMT2 disajikan pada tabel berikut:

Tabel 1. Analisa statistik kadar TNF- α pada penderita DMT2

	TNF	DMT2
--	-----	------

TNF	Pearson Correlation	1	.435**
	Sig. (2-tailed)		.001
	N	59	59
DMT2	Pearson Correlation	.435**	1
	Sig. (2-tailed)	.001	
	N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Berdasarkan hasil penelitian dari 59 jumlah sampel menunjukkan adanya korelasi positif moderat antara kadar TNF- α dengan DMT2 dengan nilai $r = 0.435$, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar TNF- α , semakin tinggi pula kemungkinan penderita DMT2. Korelasi ini signifikan secara statistik dengan nilai $p = 0.001$ ($p < 0.01$), yang menunjukkan ada hubungan linier yang kuat dan signifikan antara kadar TNF- α dan kejadian DMT2.

TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi pertama kali yang terlibat dalam patogenesis resistensi insulin, dan kelainan terkait glukosa yang terkait dengan DMT2 (Imai, 2013). Ketidakmampuan sel untuk merespon tingkat fisiologis insulin dikenal sebagai resistensi insulin dan merupakan kondisi karakteristik perkembangan DMT2. TNF- α memainkan peran penting dalam pengembangan resistensi insulin sehingga mengurangi ekspresi transporter glukosa tipe 4 yang merupakan transporter glukosa yang diatur insulin dan terutama terletak di adiposit, otot rangka dan jantung (Olson, 2012).

TNF- α memberikan kontribusi untuk menginduksi peradangan spesifik jaringan yang pada akhirnya mengarah pada patogenesis DMT2 (Sproston, 2018). Tingkat tinggi TNF- α dalam sirkulasi dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin dan diabetes. TNF- α mengaktifkan produksi endotel molekul adhesi seperti molekul adhesi intraseluler-1 yang mendorong perkembangan resistensi insulin. Dalam patogenesis DMT2, peningkatan produksi TNF- α di jaringan adiposa juga terkait dengan resistensi insulin terkait obesitas yang mengarah pada perkembangan DMT2 (Randeria, 2019).

TNF- α yang meningkat pada penderita DMT2 disebabkan oleh meningkatnya kadar glukosa intrasel yang akan menyebabkan hiperglikemia. Keadaan tersebut akan meningkatkan stres oksidatif yang pada akhirnya akan meningkatkan produksi ROS dan mengacu pada inflamasi. TNF- α dapat menyebabkan resistensi insulin dengan menurunkan sensitivitas insulin melalui pengurangan autofosforilasi reseptor insulin yang berfungsi sebagai inhibitor aktivitas insulin reseptor tyrosine kinase, menurunkan jumlah transporter glukosa insulin-sensitif (GLUT), meningkatkan kadar asam lemak dalam sirkulasi, mengubah fungsi sel β , kadar gliserida meningkat, dan kadar HDL menurun. Sebagai mediator pro-inflamasi dari jaringan adiposa, TNF- α berperan langsung dalam kerusakan pembuluh darah, resistensi insulin, dan proses aterosclerosis (Tobias, 2014).

2. Kadar Interleukin-6 pada penderita DMT2

Rerata hasil pemeriksaan kadar IL-6 pada penderita DMT2 disajikan pada tabel berikut:

Tabel 2. Analisa statistik kadar IL-6 pada penderita DMT2

		IL6	DMT2
IL6	Pearson Correlation	1	.467**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	59	59
DMT2	Pearson Correlation	.467**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	59	59

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hasil penelitian yang melibatkan 59 sampel menunjukkan adanya korelasi positif moderat antara kadar IL-6 dan DMT2 dengan nilai $r = 0,467$, yang mengindikasikan bahwa semakin tinggi kadar IL-6, semakin besar kemungkinan seseorang menderita DMT2. Korelasi ini signifikan secara statistik dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,01$), yang menunjukkan adanya hubungan linier yang kuat dan signifikan antara kadar IL-6 dan kejadian DMT2. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmed et al. (2013), dimana pasien DMT2 memiliki kadar IL-6, TGF- β , dan TNF- α yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol yang tidak menderita DMT2.

Peran IL-6 dalam patogenesis DMT2 dianggap sebagai prediktor karena tingkat sistemik IL-6 meningkat pada pasien DMT2 dan konsentrasi tinggi IL-6 yang bersirkulasi. Bukti yang menunjukkan bahwa polimorfisme tertentu dalam IL-6 gen memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian DMT2. Penelitian lain menunjukkan efek memburuknya IL-6 pada kerja insulin, sementara yang lain menyarankan bahwa IL-6 diperlukan untuk mempertahankan homeostasis glukosa (Marquez, 2012).

Penelitian lain telah mengkonfirmasi bahwa IL-6 menginduksi resistensi insulin di jaringan perifer, apoptosis pada pulau pankreas bersama dengan sitokin inflamasi lainnya dan merangsang penghambatan protein sinyal sitokin. Karena efek merusak ini, IL-6 dianggap sebagai faktor risiko independen dan bertindak sebagai prediktor dan penanda untuk resistensi insulin dan perkembangan DMT2 (Al-Shukaili, 2013).

KESIMPULAN

Hasil ini menunjukkan pentingnya TNF- α dan IL-6 sebagai biomarker peradangan yang dapat berhubungan dengan patogenesis DMT2. Temuan ini bisa memberikan wawasan lebih lanjut dalam memahami peran TNF- α dan IL-6 dalam pengembangan atau pengelolaan DMT2.

DAFTAR PUSTAKA

- Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A *et al.*, 2019, Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Perkeni. 133 p.
- Haamid Bashir, Showkat Ahmad Bhat, Sabhiya Majid , Rabia Hamid, Rakesh K Koul, Muneeb U Rehman, Insha Din, Javaid Ahmad Bhat, Jasiya Qadir AM, Received: Role of Inflammatory Mediators on Nociception.Pdf. india: Medical Journal of the Islamic Republic of Iran (MJIRI) Med; 2019. p. 34.
- Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015;6(4):598.
- Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, Fiorentino T V., Pengou Z, Cornell J, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF- α , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(1):123–31.
- Arora P, Garcia-Bailo B, Dastani Z, Brenner D, Villegas A, Malik S, et al. Genetic polymorphisms of innate immunity-related inflammatory pathways and their association with factors related to type 2 diabetes. *BMC Med Genet*. 2011;12(1):95.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415–45.
- Phosat C, Panprathip P, Chumpathat N, Prangthip P, Chantratita N, Soonthornworasiri N, et al. Elevated C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and glycemic load associated with type 2 diabetes mellitus in rural Thais: A cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):1–8.
- Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. Vol. 135, *Indian Journal of Medical Research*. 2012. p. 127–30.
- Tobias Ibfelt, Christian P. Fischer, Peter Plomgaard, Gerrit van Hall and BKP. The Acute Effects of Low-Dose TNF- α on Glucose Metabolism and B-Cell Function in Humans. Hindawi Publishing Corporation; 2014. p. 7.
- Y. Imai, Dobrian AD, , J.R. Weaver, M.J. Butcher, B.K. Cole, E.V. Galkina MA, Morris1, D.A. Taylor-Fishwick1 and JLN. Interaction between cytokines and inflammatory cells in islet dysfunction, insulin resistance, and vascular disease. *Bone*. 2013;23(1):1–7.
- Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. Vol. 26, *Inflammopharmacology*. 2018. p. 685–98.
- Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: A cross-sectional study. *Cytokine*. 2012;57(1):136–42.

- Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, Al-Abri S, Al-Lawati J, Al-Maskari M. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:8–10.
- Olson AL. Regulation of GLUT4 and Insulin-Dependent Glucose Flux. *ISRN Mol Biol*. 2012;2012:1–12.
- Akash MSH, Shen Q, Rehman K CS. Interleukin-1 Receptor Antagonist: A New Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pharm Sci*. 2012;101(7):2271–80.
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9(APR):1–11.
- Randeria SN, Thomson GJA, Nell TA, Roberts T, Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):1–15.