

PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-6 PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK

Angga Eka Kurniawan *¹

D3 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan,
Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri, Indonesia
angga.eka@iik.ac.id

Aulia Risqi Fatmariza

D3 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan,
Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri, Indonesia

Abstract

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic, non-communicable disease that progresses slowly due to multifactorial etiology. 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. IL-6 is considered an independent risk factor and acts as a marker of insulin resistance and development of T2DM. High extracellular glucose levels will trigger an increase in oxidative stress which will increase ROS production and lead to inflammation. **Objective:** To prove that there are differences in IL-6 levels in controlled and uncontrolled T2DM sufferers. **Research method:** The type of research is analytical observational, with a cross sectional research design and non-probability sampling technique with a purposive sampling method in the laboratory of RSU Muhammadiyah Roemani Semarang in November-December 2022. **Results:** The results of the study showed that the mean value of IL-6 levels in T2DM controlled at 4.37 pg/ml and uncontrolled T2DM at 76.07 pg/ml. Based on Mann-Whitney U statistical analysis, it was found that the p value was <0.05, thus proving that there was a significant difference in IL-6 levels in controlled and non-controlled T2DM sufferers. **Conclusion:** There is a difference in IL-6 levels in controlled and uncontrolled T2DM sufferers, where IL-6 levels in uncontrolled T2DM sufferers are higher than in controlled T2DM sufferers.

Keywords: Interleukin-6, Diabetes Mellitus Type 2, Inflammation.

Abstrak

Latar belakang: Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) adalah penyakit kronis tidak menular dan berlangsung lambat dikarenakan etiologi yang multifaktorial. Peradangan kronis tingkat rendah memainkan peran penting dalam patogenesis DMT2, sehingga menghubungkan diabetes dengan sejumlah kondisi umum yang diperkirakan berasal dari mekanisme inflamasi. IL-6 dianggap sebagai faktor risiko independen dan bertindak sebagai penanda resistensi insulin dan perkembangan DMT2. Kadar glukosa ekstraseluler yang tinggi akan mencetuskan peningkatan stres oksidatif yang akan meningkatkan produksi ROS dan mengacu pada

¹ Korespondensi Penulis.

inflamasi. **Tujuan:** Untuk membuktikan adanya perbedaan kadar IL-6 pada penderita DMT2 terkontrol dan tidak. **Metode penelitian:** Jenis penelitian adalah analitik observasional, dengan desain penelitian *cross sectional* dan teknik sampling *non probability* sampling dengan metode *purposive sampling* di laboratorium RSUD Muhammadiyah Roemani Semarang pada bulan November-Desember 2022. **Hasil:** Hasil penelitian didapatkan rerata nilai kadar IL-6 pada DMT2 terkontrol sebesar 4,37 pg/ml dan DMT2 tidak terkontrol sebesar 76,07 pg/ml. Berdasarkan analisis statistik *Mann-Whitney U* didapatkan *p* value <0.05, maka membuktikan adanya perbedaan kadar IL-6 pada penderita DMT2 terkontrol dan tidak secara bermakna. **Simpulan:** Adanya perbedaan kadar IL-6 pada penderita DMT2 terkontrol dan tidak dimana kadar IL-6 pada penderita DMT2 tidak terkontrol lebih tinggi daripada penderita DMT2 terkontrol.

Kata Kunci: *Interleukin-6*, Diabetes Melitus Tipe 2, Inflamasi.

Pendahuluan

Penyakit Diabetes Melitus (DM) merupakan ketidakseimbangan metabolisme dengan ditandai hiperglikemia karena adanya kelainan kerja insulin¹. Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) adalah penyakit kronis tidak menular dan berlangsung lambat dikarenakan etiologi yang multifaktorial. DMT2 menjadi penyebab kematian dini di seluruh dunia, serta peningkatannya menimbulkan ancaman dan membebani ekonomi di seluruh dunia (825 miliar dolar per tahun)².

Laporan IDF pada 2019, penyandang diabetes mencapai angka 463 juta dengan prevalensi 9,3% di seluruh dunia. IDF memprediksi penyandang diabetes akan mengalami peningkatan pada tahun 2030 mencapai 578 juta penderita, dan ditahun 2045 mencapai 700 juta jiwa. Penderita diabetes di Indonesia sebanyak 10,7 juta dan berada di urutan ke-7 dengan angka penderita diabetes terbanyak³. Prevalensi diabetes di Jawa Tengah (2018) mencapai 20,57%. DM sendiri menjadi prioritas pengendalian pemerintah Jawa Tengah karena DM menempati posisi kedua penyakit tidak menular setelah penyakit hipertensi. Penderita DM di kota Semarang mengalami kenaikan setiap bulannya sebesar 10-20%, dan mencapai angka 9 ribu penderita pada tahun 2019. Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang pada periode tahun 2021 jumlah pasien DMT2 sebanyak 367.

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 . Peningkatan kadar sitokin ini memiliki pengaruh langsung pada intensitas sinyal insulin berkontribusi terhadap resistensi insulin⁴.

Peran IL-6 dalam inflamasi memiliki efek lokal dan sistemik dalam respons inflamasi akut. IL-6 dikenal sebagai limfokin utama yang menentukan kelangsungan hidup proliferasi dan karakteristik efektor sel T dan sel B, tetapi juga mengontrol

imunitas adaptif dan bawaan. IL-6 dapat berperan dalam hampir setiap aspek sistem kekebalan bawaan. IL-6 dapat berfungsi meningkatkan pada suatu hormon, termasuk efek pada kontrol homeostatis normal dari fungsi vaskular, metabolisme lipid, resistensi insulin, transportasi zat besi, aktivitas mitokondria, sistem neuroendokrin, dan perilaku neuropsikologis⁵.

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. Peran IL-6 dalam perkembangan resistensi insulin dan DMT2 belum jelas. Beberapa penelitian menunjukkan efek memburuknya IL-6 pada kerja insulin, sementara yang lain menyarankan bahwa IL-6 mungkin diperlukan untuk mempertahankan homeostasis glukosa⁶.

DMT2 dikelompokkan menjadi dua, yakni DMT2 terkontrol dan DMT2 tidak terkontrol. DMT2 tidak terkontrol ditandai dengan pemeriksaan kadar HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ dan DMT2 terkontrol ditandai dengan pemeriksaan kadar HbA_{1c} $< 6.5\%$ ¹. Salah satu pemeriksaan yang menjadi Gold Standard bagi penderita DMT2 adalah hemoglobin terglikasi (HbA_{1c}). HbA_{1c} dapat mengetahui gambaran kadar glukosa darah penderita DMT2 dari 2-3 bulan terakhir. Penderita DMT2 dengan hasil kadar HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ akan dapat mengalami komplikasi lebih cepat dari penderita dengan kadar $< 6.5\%$ pada hasil pemeriksaan HbA_{1c}¹.

Kontrol glukosa darah yang buruk bisa mengakibatkan terjadinya komplikasi. DMT2 akan mengalami hiperglikemia yang dapat menimbulkan adanya inflamasi. Adanya sitokin pro-inflamasi dengan kadar yang tinggi pada DMT2 dapat memperparah resistensi insulin yang mengakibatkan adanya komplikasi dari DMT2 akibat terjadinya disfungsi endotel. Beberapa komplikasi penyakit yang ditimbulkan seperti komplikasi metabolik akut dan metabolik kronik⁷.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain rancangan penelitian *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 HbA_{1c} dan mengambil data sekunder dari nilai HbA_{1c} di Laboratorium RS Roemani Muhammadiyah Semarang. Uji 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

Hasil data sekunder nilai HbA_{1c} yang didapatkan dari pasien yang melakukan pemeriksaan HbA_{1c} di RS Muhammadiyah Roemani Semarang dan pemeriksaan kadar IL-6 di laboratorium Biologi Molekuler Universitas Muhammadiyah didapatkan hasil sebagai berikut:

1. Karakteristik responden dapat dilihat pada tabel 3 dibawah ini :

Tabel 1. Distribusi Responden berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

| Karakteristik | Jumlah | DMT ₂ (HbA _{1c}) | | Presentase (%) |
|----------------------|--------|---------------------------------------|------------|----------------|
| | | Terkontrol | Tidak | |
| Usia (Tahun) | | | | |
| 40-49 | 11 | 10 | 1 | 18,6 |
| 50-59 | 24 | 13 | 11 | 40,7 |
| 60-69 | 19 | 10 | 9 | 32,2 |
| 70-79 | 4 | 1 | 3 | 6,8 |
| 80-89 | 1 | 0 | 1 | 1,7 |
| Jenis Kelamin | | | | |
| Laki-laki | 23 | 13 | 10 | 39,0 |
| Perempuan | 36 | 21 | 15 | 61,0 |
| | Total | 34 (57,6%) | 25 (42,4%) | |

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan usia responden paling banyak pada rentan antara umur 50-59 tahun (40,7%) dengan jumlah DMT₂ terkontrol sebanyak 11 responden dan DMT₂ tidak terkontrol sebanyak 1 responden. Karakteristik usia responden paling sedikit dengan rentan usia 80-89 tahun (1,7%) dengan jumlah DMT₂ tidak terkontrol sebanyak 1 responden. Sebaran responden dari jenis kelamin sebanyak 36 responden (61%) perempuan dibandingkan dengan jumlah laki-laki sebesar 23 responden (39%). Responden DMT₂ terkontrol pada penelitian ini berjumlah 34 responden (57,6%), sedangkan DMT₂ tidak terkontrol berjumlah 25 responden (42,4%).

2. Kadar *Interleukin-6* pada Penderita DMT2 Terkontrol dan Tidak

Rerata hasil pemeriksaan kadar *IL-6* pada Penderita DMT2 terkontrol dan tidak ditunjukkan pada tabel di bawah ini:

Tabel 2. Hasil pemeriksaan kadar *IL-6* pada Penderita DMT2 Terkontrol dan Tidak.

| DMT2 | N | Kadar <i>IL-6</i> (ng/ml) | | P Value Kolmogorov smirnov* | P Value Levene test* | P Value Mann-Whitney** |
|------------|----|---------------------------|--------|-----------------------------|----------------------|------------------------|
| | | Mean | Median | | | |
| Terkontrol | 34 | 4,37 | 2,55 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Tidak | 25 | 76,07 | 17,85 | 0,000 | | |

* Sig.(2-tailed) > p (0,05)

** Sig.(2-tailed) < p (0,05)

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan hasil dari 59 sampel penelitian didapatkan rerata kadar *IL-6* pada penderita DMT2 tidak terkontrol lebih tinggi daripada DMT2 terkontrol dan berdasarkan uji normalitas data diketahui semua data berdistribusi tidak normal dimana nilai $p < 0.05$. Berdasarkan uji homogenitas data didapatkan data yang tidak homogen dengan nilai $p < 0.05$. Selanjutnya, dilakukan uji *Mann-Whitney U* diperoleh nilai $p < 0.05$, yang berarti ada perbedaan bermakna kadar *IL-6* pada penderita DMT2 terkontrol dan tidak.

Pembahasan

DMT2 merupakan penyakit yang terjadi adanya kenaikan nilai glukosa darah yang disebabkan ketidakmampuan produksi dan fungsi dari insulin pada tubuh manusia. Terjadinya resistensi insulin serta kegagalan sel β pankreas merupakan salah satu patofisiologi dari DMT2. Kegagalan sel β pankreas terjadi lebih cepat serta lebih merusak dibandingkan dengan yang diperkirakan sebelumnya¹.

Peradangan kronis tingkat rendah memainkan peran penting dalam patogenesis DMT2, sehingga menghubungkan diabetes dengan sejumlah kondisi umum yang diperkirakan berasal dari mekanisme inflamasi. Meningkatnya kadar glukosa ekstraseluler akan meningkatkan stres oksidatif yang selanjutnya akan memacu produksi ROS dan mengacu pada inflamasi⁸.

IL-6 merupakan sitokin pro inflamasi yang diidentifikasi sebagai salah satu faktor diferensiasi sel β pankreas. Secara umum, *IL-6* terlibat dalam proses inflamasi dan imunologi, hematopoiesis, hati dan regenerasi neuron⁹. Sintesis dan sekresi *IL-6* diinduksi selama kondisi inflamasi seperti pada stimulasi *Toll-like receptor* (TLR) oleh lipopolisakarida atau pada stimulasi sel oleh *IL-1* atau *TNF*. Disregulasi pensinyalan *IL-6* telah terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit autoimun dan inflamasi termasuk DMT2¹⁰.

Berdasarkan pemeriksaan IL-6 didapatkan rata-rata kadar 4,37 pg/ml pada DMT2 terkontrol dan rata-rata kadar IL-6 pada penderita DMT2 tidak terkontrol sebesar 76,07 pg/ml. berdasarkan pengujian *Mann-Whitney* didapatkan nilai $p < 0.05$, dengan hasil tersebut dapat disimpulkan adanya perbedaan nilai IL-6 antara penderita DMT2 terkontrol dan penderita DMT2 tidak terkontrol. Penelitian dari Ahmed (2013), menemukan bahwa pasien DMT2 akan mengalami kenaikan kadar IL-6 pada penderita DMT2 tidak terkontrol.

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.

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 DMT2⁷.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa data yang diperoleh bahwa adanya perbedaan kadar *Interleukin-6* pada penderita DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol. Kadar *Interleukin-6* pada penderita DMT2 terkontrol lebih rendah dari penderita DMT2 tidak terkontrol.

Referensi

1. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Perkeni. 2019. 133 p.
2. 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.
3. Soelistijo S, Lindarto D, Suastika K, Drecoli E, Permana H et al. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2015. (2015). PB PERKENI. Glob Initiat Asthma. 2021;46.
4. 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.
5. Jones SA, Takeuchi T, Aletaha D, Smolen J, Choy EH, McInnes I. Interleukin 6: The biology behind the therapy. Considerations Med. 2018;2(1):2–6.

6. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. Vol. 26, *Inflammopharmacology*. 2018. p. 685–98.
7. 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.
8. 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.
9. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2016;1863(6):1218–27.
10. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448–57.