

## HUBUNGAN NF- $\kappa$ B PADA DIABETES DISLIPIDEMIA : *LITERATURE REVIEW*

Nungky Yulia<sup>1)\*</sup>, Saftia Aryzki<sup>2)</sup>, M. Rizki Ikhsan<sup>3)</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Sari Mulia, Jl Pramuka No 2, Banjarmasin, Indonesia

<sup>2</sup> Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Sari Mulia, Jl Pramuka No 02 , Banjarmasin , Indonesia.

<sup>3</sup> Program Studi Sarjana Teknik Industri, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sari Mulia, Jl Pramuka No 02 , Banjarmasin, Indonesia.

### Info Artikel

Submitted: 09-09-2022

Revised: 16-09-2022

Accepted: 22-09-2022

\*Corresponding author  
Nungky Yulia

Email:  
nungkyy10@gmail.com

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Sitokin NF- $\kappa$ B yang dihasilkan dapat menginduksi fase akut yang disebut inflamasi derajat rendah yang merupakan bagian dari aktivitas sistem imun bawaan. Hal ini berhubungan dengan patogenesis DM tipe 2, maka terjadi komplikasi yaitu dislipidemia dan aterosklerosis. Sitokin proinflamasi yang berperan sebagai pemicu stres pada endoplasma yang dapat meningkatkan metabolisme insulin dan pada diabetes tipe 2 yang ditandai dengan penurunan produksi insulin dan resistensi insulin.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan menganalisis hubungan NF- $\kappa$ B dengan dislipidemia diabetik.

**Metode:** Penilaian kriteria dalam studi *literature review* ini menggunakan *JBI Critical Appraisal Tools* untuk menilai risiko bias pada penelitian dengan jenis penelitian *Randomized Controlled Trials*. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data artikel dari database seperti PubMed, Elsevier, google scholar, dll.

**Hasil:** NF- $\kappa$ B memiliki hubungan dengan dislipidemia diabetik dengan hasil nilai  $P > 0,005$  dan nilai signifikansi kadar TNF- $\alpha$  serum ( $p = 0,002$ ), kadar IL-6 serum ( $p = 0,067$ ) pada dislipidemia akibat diabetes. Dislipidemia diabetik yang dianalisis dengan genotipe penyisipan menunjukkan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi dan aktivitas NF- $\kappa$ B.

**Kesimpulan:** Sebagian besar hasil penelitian menyatakan bahwa ada hubungan antara NF- $\kappa$ B dengan dislipidemia diabetik. Hal ini dibuktikan dengan tingginya kadar NF- $\kappa$ B serum dan TNF- $\alpha$  yang berperan dalam komplikasi yang berhubungan dengan diabetes mellitus melalui perannya dalam menginduksi inflamasi.

**Kata Kunci:** Diabetes, dislipidemia, NF- $\kappa$ B.

### ABSTRACT

**Background:** The NF- $\kappa$ B cytokine that produced can induces an acute phase called low-grade inflammation which is part of the activity of the innate immune system. this is associated with the pathogenesis of type 2 DM, then complications occur, namely dyslipidemia and atherosclerosis. Proinflammatory cytokines that act as stress inducers in endoplasm which can increase insulin metabolism and in type 2 diabetes, which is characterized by decreased insulin production and insulin resistance.

**Objective:** This study aimed to identified and analyzed the relationship of NF- $\kappa$ B with diabetic dyslipidemia.

**Methods:** Assessment of criteria in this literature review study using The JBI

*Critical Appraisal Tools to assessed the risk of bias in the study with type of study was Randomized Controlled Trials. this study conducted by using data on article from data base such as PubMed, Elsevier, google scholar, etc.*

**Results:** *NF-kB had Relationship with diabetic dyslipidemia with the results of P value > 0.005 and significance value of serum TNF- $\alpha$  level ( $p = 0.002$ ), serum IL-6 level ( $p = 0.067$ ) in diabetes induced dyslipidemia. Diabetic dyslipidemia that analyzed with insertion genotype showed increased in proinflammatory cytokine expression and activity of NF-kB.*

**Conclusion:** *Most research results stated that there was a relationship between NF-kB with diabetic dyslipidemia. This was proven with high serum and TNF- $\alpha$  levels NF-kb, that played a role in complications related to diabetes mellitus through its role in inducing inflammation.*

**Keywords:** *Diabetes, dyslipidemia, NF-kB*

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus yang tidak dapat dikontrol akan mengakibatkan komplikasi kronik. Pencegahan dalam komplikasi tersebut bisa dilakukan dengan cara menjaga kestabilan gula yaitu melakukan pengobatan secara rutin seumur hidup dan diabetes juga merupakan penyakit seumur hidup yang tidak bisa disembuhkan secara permanen (Susanto et al., 2019)

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme pada lemak dimana terjadi peningkatan ataupun penurunan lemak dalam plasma darah. Kelainan fraksi yang terjadi pada lemak yaitu seperti kenaikan kadar kolesterol total, LDL (*Low Density Lipoprotein*), trigliserida, serta penurunan kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) Untuk mengdiagnosis dislipidemia bisa dilakukan dengan melakukan pemeriksaan laboratorium (Raid,2019). Secara umum, dislipidemia dibagi menjadi dua yaitu dislipidemia primer yaitu dengan kejadian akibat kelainan genetik dislipidemia sekunder diartikan sebagai akibat dari suatu penyakit lain. (Putri, 2021).

Pada tahun 2017, menurut WHO terdapat prevalensi global peningkatan kolesterol total pada dewasa yaitu sekitar 39% (37% untuk pria dan 40% untuk wanita ). Berdasarkan Riskesdas (2018) 31% penduduk usia  $\geq 15$  tahun mengalami terjadinya abnormalitas kolesterol total, Sitokin NF-kB yang terjadi menginduksi fase akut yang disebut dengan inflamasi derajat rendah yang dimana menjadi aktivitas bagian dari sistem imun bawaan berhubungan dengan patogenesis DM tipe 2 kemudian terjadi komplikasi yaitu dislipidemia dan aterosklerosis. Sitokin proinflamasi yang berperan sebagai induksi stres pada endoplasma yg dapat meningkatkan metabolisme insulin dan pada DM tipe 2 yg ditandai penurunan produksi terhadap insulin dan resistensi (Fink *et al.*, 2019).

Diabetes dislipidemia dapat mengakibatkan terganggunya hormon insulin pada pankreas yang menjadi peran penting untuk metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein, gangguan yang terjadi pada insulin akan mengakibatkan konsekuensi metabolik yaitu tidak seimbangnya kadar gula darah maupun kadar lipid di dalam tubuh (Putri, 2021). Terjadinya diabetes dislipidemia yang ditandai dengan beberapa diantaranya yaitu trigeliserid, penurunan kadar HDL dan peningkatan kolesterol LDL atau sedikit normal. (Lawrence, 2009). Terdapat rumusan masalah yaitu apakah ada hubungan NF-kB pada diabetes dislipidemia dan tujuan penelitian ini mengidentifikasi dan menganalisis.

Berdasarkan penelitian yang semakin berkembang dari uraian diatas, peneliti tertarik menganalisis terkait *Literature Review* : Hubungan NF-kB pada Diabetes Dislipidemia.

## Manfaat Penelitian

a. Bagi Institusi Pendidikan

Manfaat bagi institusi Pendidikan diharapkan hasil dari literatur review ini dapat dijadikan bahan pustaka dan bahan masukan untuk mengembangkan dan meningkatkan ilmu tentang hubungan NF-kb pada diabetes dislipidemia.

b. Bagi Mahasiswa

Diharapkan dapat digunakan sebagai informasi atau referensi bagi mahasiswa dalam mendapatkan ilmu tentang hubungan NF-kb pada diabetes dislipidemia.

c. Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan serta informasi terkait topik yang berhubungan dengan NF-kb pada diabetes dislipidemia dan bermanfaat bagi peneliti selanjutnya dapat memperluas pengetahuan menjadi referensi dalam bidang kesehatan khususnya kefarmasian.

d. Bagi Masyarakat

Peneliti ini diharapkan dapat menambah wawasan dan meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai NF-kB pada diabetes dislipidemia.

e. Bagi Instalasi Kesehatan

Penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi pelayanan mutu di bidang kesehatan dalam pemberian informasi mengenai NF-kB pada diabetes dislipidemia. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi masukan bagi tenaga kesehatan khususnya kefarmasian untuk mengetahui praktek pelayanan farmasi klinis komunitas.

## METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah *literature review* dengan desain *systematic review* yaitu sebuah hasil penelitian yang sudah dilakukan penelitian dan menunjukkan keterkaitan antara tulisan pada peneliti dengan menggunakan PICOS untuk menetapkan kata kunci yang digunakan pada pencarian jurnal dan bagan alir (diagram flow) model PRISMA untuk menyeleksi artikel yang sesuai tema peneliti. *Literature Review* adalah bentuk penelitian yang dilakukan dengan mencari dengan membaca berbagai sumber diantaranya buku, jurnal dan terbitan yang berkaitan dengan tema penelitian tersebut (Snyder, 2019).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Proses dalam pengumpulan literatur dilakukan dengan menggunakan pemilihan berdasarkan inklusi yang sudah ditentukan, kemudian pencarian jurnal atau artikel yang didapatkan melalui *electronic based* yang terindeks seperti Elsevier, Pubmed dan Google Scholar. Dalam hal ini, dilakukan penilaian menggunakan *The JBI critical appraisal tools* didapatkan 15 literatur yang bisa digunakan dan tidak memiliki resiko adanya bias agar sesuai dengan metode salah satunya yaitu *Randomized Controlled Trials*. Hasil penilaian studi menggunakan *The JBI critical appraisal tools* dapat dilihat sebagai berikut :

Tabel 4. 1 Hasil Penilaian Studi Untuk *literature Review*

Sitasi	Kriteria													Hasil
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
<b>Randomized Controlled Trials</b>														
(Chatterjee et al., 2020)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	13/13 (100%)
(Zhang et al., 2014)	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓			8/13 (61,53%)
(Wihastuti et al., 2017)	✓		✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	10/13 (76,92%)
(Parim et al., 2019)						✓		✓						2/13 (15,38%)
(Melasari et al.,				✓			✓	✓		✓	✓	✓		6/13 (46,15%)
(Davari et al., 2020)	✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	11/13 (84,61%)
(Silva et al., 2022)					✓		✓	✓			✓			4/13 (30,76)
(Zhu et al., 2020)	✓	✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	10/13 (76,92%)
(Ahmad et al., 2018)		✓				✓								2/13 (15,38%)
(Lima et al., 2020)	✓	✓				✓	✓							4/13 (30,76%)
(Suxia et al., 2019)	✓	✓												2/13 (15,38%)
(Pequeno et al., 2017)	✓	✓				✓		✓	✓		✓			6/13 (46,15%)
(Breetha & TR, 2018)	✓		✓				✓	✓	✓	✓		✓		7/13 (53,84%)
(Banerjee et al., 2021)	✓	✓	✓					✓		✓				5/13 (38,46%)
(Ahmed et al., 2020)	✓	✓	✓		✓						✓			5/13 (38,46%)

Dapat dilihat bahwa dari hasil 15 artikel jurnal didapatkan 6 artikel yang memenuhi kriteria untuk *literature review* dengan melakukan penilaian *The JBI critical appraisal tools*. Pada

penilaian tersebut literatur yang dapat digunakan dengan memiliki kualitas >50% (Bitew et al., 2020), kemudian setelah dilakukan penilaian tersebut ada 9 artikel jurnal yang tidak memenuhi kriteria kualitas *literature review* diantaranya seperti penelitian Parim et al (2019) dengan kualitas nilai 15,38%, Melasari et al (2021) dengan kualitas nilai 46,51%, Silva et al (2022) dengan kualitas nilai 30,76%, Ahmad et al (2018) dengan kualitas nilai 15,38%, Lima et al (2020) dengan nilai kualitas 30,76%, Suxia et al (2019) dengan nilai kualitas 15,38%, Pequeno et al (2017) dengan nilai kualitas 46,15%, Banerjee et al (2021) dengan nilai kualitas 38,46%, dan pada Ahmed et al (2020) dengan nilai kualitas 38,46%. Hasil penilaian dari 6 artikel jurnal yang telah sesuai dengan kriteria untuk *literature review* dengan menggunakan ceklis penilaian JBI *critical appraisal tools* yaitu *Randomized Controlled Trials*.

## Pembahasan

Diabetes melitus yaitu penyakit netabolik yang memiliki ciri-ciri hiperglikemia terjadi akibat kelainan sekresi kerja insulin, pasien diabetes dapat terjadi peningkatan resiko stroke dan penyakit kardiovaskular dibandingkan non diabetes. Dislipidemia pada pasien dislipidemia terjadi akibat resisten insulin yang dapat mengakibatkan gangguan lipid, dimana profil lipid pasien diabetes biasanya ditandai dengan adanya hipertrigliserida, penurunan HDL, penurunan LDL. Pasien yang tidak sesuai memenuhi kriteria glukosa puasa dan kadar glukosa post prandial dapat menyebabkan hiperglikemia, pada kondisi tersebut dapat terjadi peningkatan proporsi FFA yang mengaktifkan TLR kemudian terjadi translokasi NF-kB yang dapat menghasilkan sitokin inflamasi salah satunya yaitu TNF- $\alpha$  setelah itu dapat terjadi penurunan IRS-1 yang menyebabkan resisten insulin.

Pada penelitian Chatterjee et al (2020) yang memiliki nilai 100% dari kualitas yang sudah ditentukan, bahwa diabetes mellitus yang disertai kombinasi hiperglikemia dapat terjadi resiko lebih tinggi untuk penyakit diabetes diantaranya penyakit kardiovaskular, penelitian tersebut mengatakan NF-kB secara aktif berperan dalam menghasilkan peradangan inflamasi lebih rendah dan stress oksidatif yang memicu terjadinya perkembangan komplikasi pada diabetes. Dimana, NF-kB sebagai penanda inflamasi dalam terjadinya penyakit diabetes dengan dislipidemia menunjukkan dalam penelitian ini dengan peningkatan signifikan pada kadar serum TNF- (p=0,002), serum IL-6 (p=0,067) pada diabetes yang terinduksi dislipidemia. Diabetes dislipidemia yang memiliki genotype insersi menunjukkan terjadinya peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi dan aktivitas pada NF-kB, dapat dilihat bahwa dalam peneliti ini memiliki kekurangan tidak memberikan penjelasan spesifik terjadinya reaksi setelah NF-kB menjadi peran penting dalam diabetes dengan dislipidemia.

Penelitian Zhang et al (2014) dengan nilai 61,53% didalam penelitian tersebut mengatakan inhibitor jalur pensinyalan faktor nuklir B atau yang disebut dengan NF-kB adalah mediator inflamasi metabolik yang mengembangkan proses patologis resisten insulin. NF-kB berfungsi untuk mengubah pensinyalan insulin agar menyebabkan ketidakseimbangan energi seluruh tubuh yang didasari oleh obesitas yang dapat meningkatkan glukosa meningkat. Agar efektif dalam menurunkan reseptor resisten insulin hipotalamus dan protein kinasi B maka diinduksi oleh fruktosa tinggi dan fosforilasi protein kinase B (PKB/Akt) dengan resistensi insulin dan hiperlipidemia yang diberikan fruktosa tinggi, dalam penelitian ini tidak menyebutkan spesifik terkait dislipidemia yang terjadi berhubungan dengan NF-kB hanya saja memberikan terkait NF-kB yang bisa terjadi peningkatan sitokin inflamasi.

Penelitian selanjutnya yaitu Wihastuti et al (2017) yang memiliki nilai kualitas 76,92% dikatakan diabetes mellitus yaitu salah satu penyakit yang paling banyak terjadi dikalangan masyarakat melibatkan banyak gen dan faktor lingkungan yang terjadi dengan ditandai adanya gangguan sekresi insulin melalui disfungsi sel pancreas dan resisten insulin. Hiperglikemia yang terjadi terus menerus dapat mengubah homeostatis vaskular dengan peradangan vaskular yang terjadinya proses aterosklerosis pada diabetes mellitus, Nuklir Factor Kappa B (NF-kB) difungsikan dalam transkripsi molekul proinflamasi, molekul adhesi, sitokin dalam patofogi aterosklerosis dan komplikasi pada diabetes salah satunya yaitu dislipidemia. Pada peneliti ini diabetes mellitus dapat dikatakan dengan meningkatnya resiko kardiovaskular dengan terjadinya resisten insulin, hiperglikemia, dislipidemia dan proses inflamasi yang menjadi peran penting pada setiap langkah pembentukan dan peradangan menjadi peran dalam pathogenesis diabetes mellitus dan peningkatan kardiovaskular setelah itu hiperglikemia dan dislipidemia dapat merangsang proses inflamasi endotel.

Dapat dilihat dalam peneliti tersebut dikatakan bahwa jalur pensinyalan NF-kB di aorta endotel yaitu proses yang terjadi pada tahap awal dalam pembentukan aterosklerosis, NF-kB berperan dalam komplikasi yang berhubungan dengan diabetes mellitus melalui perannya dalam menginduksi inflamasi sistemik dan dapat berkorelasi dengan gangguan kadar glukosa darah, dislipidemia dan resisten insulin. Peneliti ini menunjukkan dalam menggunakan obat menurunkan angka resisten insulin yang signifikan ( $0,64 \pm 0,11$  vs  $2,07 \pm 0,16$ ,  $p < 0,05$  pada 8 minggu; dan  $0,93 \pm 0,08$  vs  $6,48 \pm 0,55$  pada 16 minggu) secara signifikan menurunkan ekspresi NF-kB.

Menurut penelitian Davari et al (2020) dengan nilai kualitas 84,61% , diabetes mellitus yaitu penyakit yang tidak menular yang mengakibatkan angka kematian dan kesakitan yang meningkat setiap tahunnya. Diabetes dapat mengakibatkan beberapa komplikasi yang mengancam nyawa termasuk penyakit kardiovaskular, gagal ginjal, neuropati perifer. Pada faktor inflamasi sistemik plasma dan mediator pro inflamasi dalam jalur transkripsi dan pensinyalan contohnya nuklir faktor kafa B (NF-kB) yang memodifikasi dalam peran kejadian komplikasi tersebut. Peneliti tersebut mengkaitkan diabetes mellitus dengan peningkatan aktivitas NF-kB yang mengatur sistem kekebalan termasuk sitokin pro inflamasi dan peneliti melakukan selama 8 minggu tidak memiliki efek lebih dalam penurunan kadar plasma NF-kB dan TNF- $\alpha$ , didalam penelitian ini hanya sedikit membahas dengan berkaitan dislipidemia tetapi masih ada kaitan dengan peneliti tersebut.

Pada penelitian Zhu et al (2020) kriteria nilai yaitu 76,92% , menurut peneliti tersebut pada diabetes dislipidemia yang khas disebut juga dengan dislipidemia aterogenik yang diketahui dengan meningkatnya trigliserida, partikel lipoprotein densitas rendah (LDL) kecil dan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL). Di dalam peneliti tersebut dislipidemia yaitu kontribusi pertama yang terjadi meningkatnya resiko penyakit kardiovaskular di antara pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dan peneliti juga melakukan uji dengan obat tetapi memiliki efek penyebabnya yaitu kematian dan dapat dilihat bahwa tidak detail peneliti membahas tentang inflamasi terkait sitokin pro inflamasi yang dapat membantu kondisi pasien.

Selanjutnya penelitian dari Breetha & TR (2018) menurut peneliti tersebut dislipidemia dislipidemia yang diketahui terjadi dengan adanya peningkatan lipid darah dan jaringan yang dimanifestasikan karena peningkatan asupan kalori, total serta lemak jenuh dalam makanan. Kerusakan dapat dimediasi oleh stress oksidatif sitokin proinflamasi salah satunya yaitu NF-



kB yang diturunkan dari lipid, regulasi inflamasi dan homestatis lipid dipengaruhi 2 faktor transkripsi. Pada dislipidemia dengan penanda pro inflamasi dapat mengurangi aktivitas NF-kB dalam kondisi tertentu maka dari itu stress oksidatif ensogen dengan mengatur ekspresi gen yang terlibat didalam sel, dari peneliti tersebut yaitu sedikit membahas terkait diabetes dikarenakan dislipidemia yang terjadi dengan inflamasi dengan kondisi tertentu dapat dipertimbangkan.

Diabetes sering dikaitkan dengan dislipidemia berhubungan yang mengarah ke kardiovaskular dan aterosklerosis, dimana hal tersebut dapat terjadi reaksi inflamasi terjadi akibat adanya aktivitas NF-kB yang menginduksi inflamasi, pelepasan sitokin, produksi sitokin dan terjadi peningkatan molekul adesi NF-kB. Dimana, pada penelitian (Chatterjee et al., 2020) menunjukkan bahwa adanya hubunnya signifikan hubungan penyisipan dengan kadar TNF-n plasma dan IL-6 plasma pada dislipidemia terkait diabetes dikaitkan dengan peningkatan kadar TNF-n plasma = 0,002 dan IL-6 plasma = 0,067) pada dislipidemia terkait diabetes. Dan efek yang ditingkatkan juga terbukti dengan peningkatan ekspresi level RNA dari TNF-n, IL-6, IFN - $\gamma$  pada kondisi dislipidemia diabetes dan diabetes. Genotipe NF-kB dikaitkan dengan peningkatan ekspresi level RNA dari TNF-n ( $p= 0,013$ ,  $p= 0,001$ ) dan IL-6 ( $p = 0,036$ ,  $p = 0. 012$ ) (Zhang et al., 2014) pada peningkatan tersebut dilihat bahwa diabetes mellitus terdapat signifikan dengan nilai TNF-n dan IL-6 berhubungan sesuai dengan nfkB yang memiliki hasil tersebut inflamasi yang akan terjadi salah satunya yaitu kardiovaskular dan atherosclerosis.

Aktivasi pensinyalan NF- $\kappa$ B kanonik dalam kondisi dislipidemia diabetes dan genotipe NF-KB 1 ins / ins dapat memodulasi aktivasi NF- $\kappa$ B sehingga, menunjukkan risiko potensial untuk mengembangkan aterosklerosis. Hasil dengan menunjukkan pada penelitian (Wihastuti et al., 2017) ( $0,64+ 0,11$  vs  $2,07+ 0,16$ ,  $p<0,05$ ) sebanding dengan adanya pada penelitian (Davari et al., 2020) pada penelitian tersebut kadar penurunan NF-kB, SIRT1, HsCRP dan Tnf- $\alpha$  ( $P =0,29$ ), TNF- $\alpha$  ( $P =0,27$ ), IL-6 ( $P =0,52$ ), dan Sirtuin-1 ( $P =0,51$ ) pada pasien diabetes memiliki peran dalam atherogenesis sesuai hasil yang genotipe dan risiko yang terjadi pada aktivitas inflamasi NF-kB .

Sejalan dengan resistensi insulin yang berkontribusi terhadap patogenesis penyakit kardiovaskular, dimana interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi yang berkorelasi dengan kelainan tersebut. Studi menunjukkan bahwa IL-6 yang bersirkulasi secara langsung berhubungan dengan disfungsi endotel dan resistensi insulin, yang dapat menjadi semacam prediktor untuk perkembangan DM2 dan kejadian kardiovaskular yang memiliki dengan nilai signifikan tingkat signifikansi oleh ( $P>0,02$ ). (Zhu et al., 2020) dan sejalan dengan penelitian (Breetha & TR, 2018) Cedera jaringan yang berkepanjangan karena keadaan hiperglikemia meningkatkan sitokin inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang mengaktifkan kaskade inflamasi yang dimediasi oleh molekul adhesi seluler di sel endotel yang disebut aktivasi endotel dan peningkatan nilai yang signifikan  $p<0,05$  dengan itu pengobatan yang dilakukan bisa dapat sekitar 6-8 minggu.

Konsentrasi serum TNF $\alpha$  dan IL-6 berkorelasi dengan tingkat ekspresi RNA dalam pada diabetes. Dalam studi yang berbeda (Chatterjee et al., 2020) menyajikan korelasi antara kadar serum IL-6 dan TNF-n dengan kadar mRNA dan protein berganda mengidentifikasi korelasi kolesterol total, HDL, LDL, CRP, TNF $\alpha$ , dan -94 ins/ins ATTG dengan trigliserida pada kondisi dislipidemia diabetik dengan menunjukkan genotipe NF-KB 1 ATTG/ATTG sebagai faktor risiko untuk dislipidemia terkait diabetes. Diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) dikaitkan dengan

peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dengan hipotesis mengatakan resistensi insulin, hiperglikemia, dislipidemia dan proses inflamasi memiliki peran penting dalam pembentukan dan ruptur plak aterosklerotik Peradangan memiliki peran dalam patogenesis T2DM dan terkait dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Hiperglikemia dan dislipidemia yang terjadi pada DM2 merangsang respon inflamasi endotel.

Dengan menggunakan nilai kualitas *The JBI critical appraisal tools* dengan desain *Randomized Controlled Trials* dapat dilihat beberapa hasil pada statistik yang menunjukkan bahwa hubungan NF-kB memiliki signifikan terjadi hubungan diabetes dislipidemia yang dapat mengakibatkan terjadi penyakit kardiovaskular Berdasarkan dari 6 jurnal dengan nilai kualitas yang berbeda-beda dapat dilihat bahwa pembahasan diatas dapat dijadikan acuan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara NF-kB pada diabetes dislipidemia.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian dari 15 literature yang digunakan dalam *literature review* terdapat 6 literature dari 15 literature yang menyatakan bahwa adanya hubungan NF-kB pada diabetes yang dapat meningkatkan secara signifikan ekspresi sitokin proinflamasi yaitu NF-Kb yaitu dengan nilai kadar serum dan Tnf-a yang tinggi dan berperan dalam komplikasi yang berhubungan dengan diabetes mellitus melalui perannya dalam menginduksi inflamasi. Dari 6 jurnal tersebut yang sudah dikaji *Literature review* dengan melihat angka bias minimal 50% yang memiliki skor tertinggi 100% yaitu pada penelitian Chatterjee et al (2020).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Saftia Arizky dan M. Rizki Ikhsan yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penyelesaian penelitian serta penulisa artikel ilmiah ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(January), S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Ahmad, B., Rehman, M. U., Amin, I., Mir, M. ur R., Ahmad, S. B., Farooq, A., Muzamil, S., Hussain, I., Masoodi, M., & Fatima, B. (2018). Zingerone (4-(4-hydroxy-3-methylphenyl) butan-2-one) protects against alloxan-induced diabetes via alleviation of oxidative stress and inflammation: Probable role of NF-kB activation. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(8), 1137–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.001>
- Ahmed, A., Irshad, M., Sha, M., & Kumariya, S. (2020). *Naringin ameliorates type 2 diabetes mellitus-induced steatohepatitis by inhibiting RAGE / NF- κ B mediated mitochondrial apoptosis*. 257(June). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118118>
- Banerjee, A., Mukherjee, S., & Maji, B. K. (2021). Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepato-cardiac anomalies by inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Human and Experimental Toxicology*, 40(11), 1825–1851. <https://doi.org/10.1177/09603271211010895>
- Bhatt, H., Saklani, S., & Upadhyay, K. (2016). Anti-oxidant and anti-diabetic activities of ethanolic extract of *Primula Denticulata* Flowers. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(2), 74–79. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm27iss2pp74>
- Bitew, Z. W., Alemu, A., Ayele, E. G., Jember, D. A., Haile, M. T., & Worku, T. (2020). Incidence Density Rate of Neonatal Mortality and Predictors in Sub-Saharan Africa: A Systematic <https://ejurnal.unism.ac.id/index.php/jpcs>



Review and Meta-Analysis. *International Journal of Pediatrics (United Kingdom)*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3894026>

- Breetha, R., & TR, R. (2018). Dietary n-3 but not n-6 fatty acids down-regulate maternal dyslipidemia induced inflammation: A three-generation study in rats. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 135(July), 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.07.007>
- Chatterjee, T., De, D., Chowdhury, S., & Bhattacharyya, M. (2020). Nuclear factor NF- $\kappa$ B1 functional promoter polymorphism and its expression conferring the risk of Type 2 diabetes-associated dyslipidemia. *Mammalian Genome*, 31(7–8), 252–262. <https://doi.org/10.1007/s00335-020-09846-0>
- Davari, M., Hashemi, R., Mirmiran, P., Hedayati, M., Sahranavard, S., Bahreini, S., Tavakoly, R., & Talaie, B. (2020). Effects of cinnamon supplementation on expression of systemic inflammation factors, NF- $\kappa$ B and Sirtuin-1 (SIRT1) in type 2 diabetes: A randomized, double blind, and controlled clinical trial. *Nutrition Journal*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0518-3>
- Dr Ir Sri Wahjuni, M. K. (2015). *Dislipidemia Menyebabkan Stress Oksidatif Ditandai Oleh Meningkatnya Malondialdehid* (P. . Prof. Ir. Idk. Harya Putra, M.Sc. (Ed.); Prof. Dr.). Udaya University Press.
- Fink, A., Fach, E. M., & Schröder, S. L. (2019). “Learning to shape life” - A qualitative study on the challenges posed by a diagnosis of diabetes mellitus type 2. *International Journal for Equity in Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12939-019-0924-3>
- Hirano, T. (2018). Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(9), 771–782. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17023>
- Lima, G. F., Lopes, R. de O., Mendes, A. B. A., Brazão, S. C., Autran, L. J., Motta, N. A. V., & Brito, F. C. F. (2020). Inosine, an endogenous purine nucleoside, avoids early stages of atherosclerosis development associated to eNOS activation and p38 MAPK/NF- $\kappa$ B inhibition in rats. *European Journal of Pharmacology*, 882(December 2019). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173289>
- M Nursalam, N., Kusnanto, Has Eka Mishbahatul, M., Yusuf, A., Kurniawati, N. D., Sukartini, T., Efendi, F., & Kusumaningrum, T. (2020). Pedomani Penyusunan Skripsi - Literature Dan Tesis - Systematic Review. In *Fakultas Keperawatan Unair*.
- Melasari, W. P., Suharjono, S., & Samsulhadi, W. (2021). Effect of Atorvastatin in Lipid Profile Changes and Inflammation Marker TNF-alpha on Diabetes Patient with Dyslipidemia. *Folia Medica Indonesiana*, 57(1), 6. <https://doi.org/10.20473/fmi.v57i1.26326>
- Nosvisca, J. kurniati intansri. (2020). Biomarker Yang Berpotensi Mendeteksi Resiko Diabetes Mellitus Gestasional Pada Prakonsepsi. *Jimki, Vol 8, NO 1*.
- Parim, B., Sathibabu Uddandrao, V. V., & Saravanan, G. (2019). Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy. *Heart Failure Reviews*, 24(2), 279–299. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9749-1>
- Pequeno, A., Miranda, Y., Rodríguez, G., Valverde, V., Álvarez, L., Da Silva, T., & Da Silva Junior, V. (2017). Effect of physalins on the modulation of NF- $\kappa$ B and its possible implications for glucose homeostasis. *International Journal of Herbal Medicine*, 5(6), 30–33.

- Perkeni. (2019a). P E N G E L O L A A N D I S L I P I D E M I A D I I N D O N E S I A 2 0 1 9. In *Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia tahun 2019* (pp. 1–74). PB PERKENI.
- Perkeni. (2019b). Pengeloaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia. In *Pedoman Pengeloaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia* (pp. 1–133). PB PERKENI.
- Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 1(1), 48–52. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i1.2496>
- Pulungan, A. B., Annisa, D., & Imada, S. (2019). Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak: Situasi di Indonesia dan Tata Laksana. *Sari Pediatri*, 20(6), 392. <https://doi.org/10.14238/sp20.6.2019.392-400>
- Putri, Z. A. (2021). *Literature Review Hubungan Hba1c Dengan Kadar Profil Lipid Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Zefitaria Adinda Putri Program Studi Diploma Iii Teknologi Laboratorium Medis*. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Insan Cendekia Medika Jombang.
- R., K., & Feingold, M. (2020). *Dyslipidemia in Diabetes* (Endotext, pp. 1–90).
- Schofield, J. D., Liu, Y., Rao-Balakrishna, P., Malik, R. A., & Soran, H. (2016). Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Therapy*, 7(2), 203–219. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0167-x>
- Serasanambati, M., & Chilakapati, S. R. (2016). Function of Nuclear Factor Kappa B (NF-kB) in Human Diseases-A Review. *South Indian Journal of Biological Sciences*, 2(4), 368. <https://doi.org/10.22205/sijbs/2016/v2/i4/103443>
- Silva, M. L., Bernardo, M. A., Singh, J., & de Mesquita, M. F. (2022). Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review. *Nutrients*, 14(13), 2773. <https://doi.org/10.3390/nu14132773>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/J.JBUSRES.2019.07.039>
- Susanto, Y., Aryzki, S., Prihandiwati, E., Khairunnisa, N. S., Lailani, F., Alfian, R., Rianto, L., & Febrianti, D. R. (2019). Pemanfaatan Media Sosial Untuk Meningkatkan Kepatuhan Minum Obat Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan Di Rsud Ulin Banjarmasin. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 4(1), 88–96. <https://doi.org/10.36387/jiis.v4i1.286>
- Suxia, ma, Bai, Z., Wu, H., & Wang, W. (2019). The DPP-4 inhibitor saxagliptin ameliorates ox-LDL-induced endothelial dysfunction by regulating AP-1 and NF-κB. *European Journal of Pharmacology*, 851(2), 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.008>
- Wihastuti, T. A., Andiyani, D. Z. P., Andarini, S., & Heriansyah, T. (2017). Lp-Pla2 selective inhibitor (Darapladib) effect in lowering insulin resistance and aortic tissue inflammation at type 2 diabetes mellitus. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(12), 110–115. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.71215>
- Zhang, Q. Y., Pan, Y., Wang, R., Kang, L. L., Xue, Q. C., Wang, X. N., & Kong, L. D. (2014). Quercetin inhibits AMPK/TXNIP activation and reduces inflammatory lesions to improve insulin signaling defect in the hypothalamus of high fructose-fed rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(4), 420–428. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.11.014>



Zhu, L., Hayen, A., & Bell, K. J. L. (2020). Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: A secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x>

Ziasti Fricillia. (2019). Pengaruh Pemberian Atorvastatin Terhadap Perubahan Profil Lipid Dan Petanda Inflamasi (Nf-Kb) Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 (Penelitian Dilakukan Di RSU Haji, Surabaya) [Universitas Sari Mulia]. In *Perpustakaan Universitas Airlangga*. <Http://Lib.Unair.Ac.Id>