



## **Analisis Polimorfisme Genetik sebagai Prediktor Respons Imun dan Efektivitas Terapi Standar pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2**

**Novycha Auliafendri<sup>1\*</sup>, Alex Handani Sinaga<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Imelda Medan, Medan, Indonesia

Email: <sup>1\*</sup>novycha.aulia1@gmail.com, <sup>2</sup>alex.sinaga25@gmail.com

### **Abstract**

*Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease with high prevalence and significant public health impact. This study aimed to analyze the association of IL-6 gene polymorphism (-174G>C) with serum IL-6 levels and the effectiveness of standard therapy assessed through HbA1c and Random Blood Glucose (RBG) in T2DM patients. A cross-sectional design was employed, involving 40 patients at Imelda Hospital. The polymorphism was examined using Polymerase Chain Reaction (PCR), serum IL-6 levels were measured with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), while HbA1c and RBG were determined through standard laboratory analysis. The results indicated that IL-6 genotypes (GG, GC, CC) were not significantly associated with serum IL-6 levels, HbA1c, or RBG. In contrast, type of therapy showed a significant relationship with HbA1c, where patients receiving combination therapy achieved better glycemic control compared to those on monotherapy. These findings highlight that therapeutic regimen remains the primary determinant of glycemic control, whereas the role of IL-6 polymorphism in this study population appears limited. Further studies with larger sample sizes and broader genetic analyses are required to strengthen the application of precision medicine for diabetes management in Indonesia.*

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Genetic Polymorphism, IL-6, HbA1c, Combination Therapy.

### **Abstrak**

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyakit kronis dengan prevalensi tinggi dan berdampak besar terhadap kesehatan masyarakat. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan polimorfisme gen *IL-6* (-174G>C) dengan kadar IL-6 serum serta efektivitas terapi standar yang dinilai melalui parameter HbA1c dan Gula Darah Sewaktu (GDS) pada pasien DMT2. Desain penelitian menggunakan metode *cross-sectional* dengan melibatkan 40 pasien di Rumah Sakit Imelda. Pemeriksaan polimorfisme dilakukan dengan teknik *Polymerase Chain Reaction (PCR)*, kadar IL-6 serum diukur menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*, sedangkan HbA1c dan GDS ditentukan melalui analisis laboratorium standar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi genotipe *IL-6* (GG, GC, CC) tidak berhubungan signifikan dengan kadar IL-6 serum, HbA1c, maupun GDS. Sebaliknya, faktor terapi obat menunjukkan hubungan bermakna dengan HbA1c, di mana pasien yang menjalani terapi kombinasi memiliki kendali glikemik lebih baik dibandingkan pasien dengan monoterapi. Temuan ini menegaskan bahwa faktor terapi masih menjadi penentu utama kendali glikemik, sementara peran polimorfisme gen *IL-6* dalam populasi penelitian relatif terbatas. Penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan analisis genetik yang lebih komprehensif diperlukan untuk mendukung penerapan *precision medicine* pada pasien diabetes di Indonesia.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus Tipe 2, Polimorfisme Genetik, *IL-6*, HbA1c, Terapi Kombinasi.

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis dengan prevalensi global yang terus meningkat dari tahun ke tahun. Data *International Diabetes Federation* tahun 2021 menunjukkan bahwa lebih dari 537 juta orang dewasa hidup dengan diabetes, dan jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030. Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 memperlihatkan bahwa prevalensi diabetes juga terus meningkat seiring urbanisasi, perubahan pola konsumsi, dan gaya hidup masyarakat (Muthoharoh et al., 2020). Lonjakan kasus ini menjadikan DMT2 sebagai masalah kesehatan masyarakat yang serius, dengan beban ekonomi dan sosial yang signifikan.

Secara patofisiologi, DMT2 ditandai oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin yang menimbulkan hiperglikemia kronis. Jika tidak dikendalikan, kondisi ini akan menimbulkan komplikasi serius, baik mikrovaskular (nefropati, retinopati, neuropati) maupun makrovaskular (penyakit jantung koroner dan stroke) (Galicía-García et al., 2020). Oleh karena itu, menjaga kestabilan kadar glukosa darah merupakan hal krusial. Parameter klinis seperti glycated hemoglobin (HbA1c) dan Gula Darah Sewaktu (GDS) sering digunakan sebagai indikator keberhasilan terapi standar pada pasien DMT2 Suzuki et al., (2024).

Selain faktor metabolik, bukti ilmiah terkini menunjukkan bahwa inflamasi kronis derajat rendah (*low-grade chronic inflammation*) berperan penting dalam progresivitas DMT2. Salah satu sitokin proinflamasi yang menjadi perhatian adalah Interleukin-6 (IL-6). IL-6 tidak hanya berfungsi sebagai penanda inflamasi, tetapi juga memiliki peran dalam resistensi insulin, regulasi metabolisme glukosa, dan proses aterogenesis (Aboelkhair et al., 2021). Dengan demikian, IL-6 menjadi salah satu kandidat biomarker sekaligus target molekuler potensial untuk memahami heterogenitas respons terapi pada DMT2.

Dari aspek molekuler, gen IL-6 memiliki variasi polimorfisme pada wilayah promotor, khususnya  $-174G>C$  (rs1800795). Perubahan basa dari G menjadi C pada posisi ini diyakini dapat memengaruhi afinitas faktor transkripsi yang berikatan pada promotor IL-6. Akibatnya, tingkat transkripsi gen IL-6 dan ekspresi protein IL-6 di dalam sirkulasi dapat berbeda antar genotipe (GG, GC, CC). Secara teoretis, variasi ini berimplikasi pada perbedaan kadar IL-6 serum antar individu, yang selanjutnya dapat memengaruhi derajat inflamasi, sensitivitas insulin, serta efektivitas terapi farmakologis yang dijalani pasien.

Sejumlah penelitian terdahulu mendukung adanya keterkaitan polimorfisme IL-6 dengan kontrol glikemik. Misalnya, Tian et al., (2025) menemukan bahwa variasi genetik *IL-6* berhubungan dengan perbedaan ekspresi sitokin dalam darah. Prasad & Groop, (2015) melaporkan bahwa kadar IL-6 yang lebih tinggi berasosiasi dengan nilai HbA1c yang meningkat, sehingga menandakan peran inflamasi dalam kendali glikemik. Penelitian di Lebanon oleh Guo et al., (2022) menunjukkan bahwa alel-C rs622342 berhubungan dengan penurunan kadar HbA1c setelah pasien mendapat terapi metformin. Sementara itu, Li et al., (2022) dalam meta-analisisnya menyatakan bahwa pada populasi Asia, varian rs1800795 pada gen IL-6 dapat menurunkan risiko DMT2. Penelitian yang lebih baru oleh Kaaffah et al., (2021) juga menegaskan adanya peran variasi genetik transporter obat *SLC22A1* terhadap efektivitas metformin. Di sisi lain, penelitian oleh Fernández-Real et al., (2000) menemukan hubungan antara polimorfisme IL-6 dengan peningkatan kadar IL-6 serum pada pasien obesitas dan DMT2. Temuan-temuan tersebut mengindikasikan bahwa polimorfisme IL-6 berpotensi memengaruhi inflamasi sistemik dan kendali glikemik.

Namun, research gap masih terlihat jelas. Sebagian besar studi mengenai polimorfisme IL-6 dilakukan pada populasi non-Indonesia, padahal distribusi genetik sangat dipengaruhi oleh keragaman etnis dan faktor lingkungan. Hasil penelitian di suatu populasi belum tentu dapat digeneralisasikan ke populasi lain. Sebagai contoh, Ayelign et al., (2021) menemukan distribusi polimorfisme IL-6 yang berbeda pada pasien DMT2 di Ethiopia dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat, menunjukkan bahwa etnis memegang peran besar dalam variasi genetik. Kondisi ini menegaskan perlunya penelitian lokal di Indonesia untuk menguji relevansi temuan internasional dalam konteks populasi dengan keragaman genetik yang khas.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan polimorfisme genetik IL-6 (-174G>C) dengan kadar IL-6 serum, serta mengevaluasi kaitannya dengan efektivitas terapi standar yang dinilai melalui parameter HbA1c dan GDS pada pasien DMT2 di Indonesia. Dengan fokus pada konteks lokal, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah terhadap pemahaman peran faktor genetik dalam pengelolaan DMT2 sekaligus memperkuat dasar bagi penerapan precision medicine di Indonesia.

Penelitian ini memiliki nilai kebaruan (*novelty*) karena hingga saat ini kajian mengenai polimorfisme IL-6 -174G>C pada pasien DMT2 di Indonesia masih sangat terbatas. Sebagian besar literatur yang ada berasal dari populasi luar negeri, padahal variasi genetik dipengaruhi oleh keragaman etnis dan kondisi lingkungan yang berbeda. Dengan melibatkan pasien DMT2 dari Indonesia, penelitian ini memberikan data awal yang dapat menggambarkan distribusi genotipe IL-6 serta hubungannya dengan kendali glikemik pada populasi lokal. Temuan ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi studi molekuler lanjutan dengan cakupan sampel lebih luas, serta memperkuat upaya implementasi *precision medicine* yang relevan dengan karakteristik genetik masyarakat Indonesia.

## 2. METODOLOGI PENELITIAN

### 2.1 Tahapan Penelitian

Proses penelitian ini dilaksanakan melalui beberapa tahapan berurutan. Tahap pertama adalah persiapan, meliputi perumusan masalah, pengajuan izin etik, dan penyusunan instrumen. Tahap kedua adalah seleksi sampel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dilakukan pengambilan sampel darah dari responden yang memenuhi syarat. Tahap ketiga adalah pemeriksaan laboratorium, yang meliputi identifikasi polimorfisme genetik IL-6 menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction–Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR–RFLP). DNA genom diisolasi dari sampel darah dengan *QIAamp DNA Blood Mini Kit* (Qiagen, Germany), kemudian diamplifikasi menggunakan *primer sekuens forward 5'–TGACTTCAGCTTTACTCTTTGT–3'* dan *reverse 5'–CTGATTGGAAACCTTATTAAG–3'* (ditampilkan apabila diizinkan untuk publikasi). Kondisi PCR terdiri atas pre-denaturasi 95 °C selama 5 menit, diikuti 35 siklus denaturasi 95 °C selama 30 detik, annealing 58 °C selama 30 detik, ekstensi 72 °C selama 45 detik, dan final ekstensi 72 °C selama 5 menit. Produk PCR kemudian dipotong dengan enzim restriksi *NlaIII* (New England Biolabs, USA) dan divisualisasi melalui elektroforesis gel agarosa 2% dengan pewarna *SYBR Safe DNA Gel Stain* (Invitrogen, USA). Penentuan genotipe CC, GC, dan GG dilakukan berdasarkan pola pita DNA yang terbentuk. Selanjutnya, pengukuran kadar IL-6 serum dilakukan dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) menggunakan *Human IL-6 Quantikine® ELISA Kit* (R&D Systems, Minneapolis, USA), yang memiliki sensitivitas deteksi 0,7 pg/mL dan rentang pengukuran 0–300 pg/mL.

Prosedur pengujian mengikuti protokol pabrikan, dan hasil pembacaan dilakukan pada panjang gelombang 450 nm dengan koreksi 570 nm menggunakan *microplate reader* (Bio-Rad, USA). Selain itu, pemeriksaan HbA1c dan Gula Darah Sewaktu (GDS) dilakukan dengan metode standar di laboratorium RS Imelda menggunakan *automated chemistry analyzer*. Tahap keempat adalah analisis statistik untuk menguji hubungan antarvariabel, dan tahap terakhir berupa penarikan kesimpulan serta penyusunan laporan penelitian.

## 2.2 Desain dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Desain ini dipilih karena memungkinkan peneliti untuk menilai variabel independen dan dependen dalam periode waktu yang sama tanpa intervensi. Lokasi penelitian adalah Rumah Sakit Umum Imelda Pekerja Indonesia (RSU IPI), sebuah fasilitas kesehatan rujukan yang melayani pasien dengan diagnosis DMT2.

## 2.3 Populasi, Sampel, dan Kriteria Penelitian

Populasi target penelitian adalah semua pasien dengan diagnosis DMT2 yang menjalani kontrol rutin di RSU IPI. Penentuan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling*, sehingga hanya pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang dilibatkan. Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus Slovin dengan tingkat kesalahan 5%, menghasilkan total 40 responden.

Kriteria inklusi meliputi: (1) pasien terdiagnosis DMT2 sesuai kriteria *American Diabetes Association (ADA)*, (2) berusia minimal 30 tahun, dan (3) bersedia menandatangani persetujuan mengikuti penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi mencakup: (1) pasien dengan komplikasi akut (misalnya ketoasidosis diabetik atau hipoglikemia berat), (2) pasien dengan penyakit inflamasi kronis atau autoimun, dan (3) pasien yang sedang menjalani terapi immunosupresif.

## 2.4 Variabel dan Definisi Operasional

Penelitian ini memiliki variabel independen berupa polimorfisme genetik *IL-6*, serta variabel dependen berupa kadar *IL-6* serum dan kontrol glikemik yang diukur dengan *HbA1c* dan GDS. Selain itu, terdapat variabel perancu seperti usia, jenis kelamin, lama menderita DMT2, serta jenis terapi obat.

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel Penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Indikator	Skala	Metode/Instrumen
Polimorfisme <i>IL-6</i>	Variasi genetik pada pasien DMT2	GG, GC, CC	Nominal	PCR
Kadar <i>IL-6</i> serum	Jumlah <i>IL-6</i> dalam serum darah	pg/mL	Rasio	ELISA
Kontrol glikemik	Tingkat kendali glukosa darah	HbA1c (%), GDS (mg/dL)	Rasio	Pemeriksaan laboratorium
Usia	Umur responden	Tahun	Rasio	Rekam medis
Jenis kelamin	Identitas biologis pasien	Laki-laki / Perempuan	Nominal	Rekam medis
Lama menderita DMT2	Durasi sejak diagnosis	Tahun	Rasio	Rekam medis
Terapi obat	Regimen antidiabetik yang digunakan	Metformin, sulfonilurea, insulin, kombinasi	Nominal	Rekam medis

## 2.5 Teknik Pengumpulan Data

Data primer diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium berupa genotipe IL-6, kadar IL-6 serum, HbA1c, dan GDS. Data sekunder meliputi karakteristik responden, riwayat penyakit, serta jenis terapi yang dijalani, yang diperoleh melalui rekam medis. Prosedur pengambilan sampel dan pemeriksaan dilakukan oleh tenaga kesehatan berkompeten sesuai standar operasional prosedur untuk menjaga reliabilitas data.

## 2.6 Analisis Data

Tahap analisis data dilakukan secara bertahap. Pertama, analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik responden. Kedua, analisis bivariat dengan uji ANOVA atau uji non-parametrik digunakan untuk menilai perbedaan rata-rata antar kelompok genotipe. Ketiga, analisis regresi linear berganda diterapkan untuk menguji pengaruh polimorfisme IL-6 terhadap kadar HbA1c dan GDS dengan mengendalikan faktor perancu. Nilai signifikansi ditetapkan pada  $p < 0,05$  dengan tingkat kepercayaan 95%.

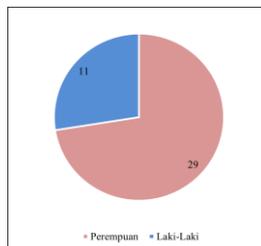
# 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembahasan adalah penjelasan dasar, hubungan dan generalisasi yang ditunjukkan oleh hasil. Uraianya menjawab pertanyaan penelitian. Jika ada hasil yang meragukan maka tampilkan secara objektif.

## 3.1 Karakteristik Subjek Penelitian

### 3.1.1 Distribusi Jenis Kelamin

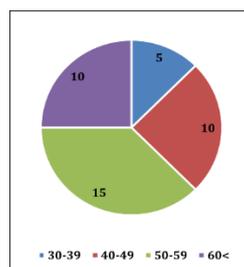
Subjek penelitian terdiri dari 40 pasien dengan diagnosis Diabetes Mellitus tipe 2. Mayoritas responden adalah perempuan yaitu sebanyak 29 orang (72,5%), sedangkan laki-laki berjumlah 11 orang (27,5%). Hal ini menunjukkan bahwa proporsi pasien DM tipe 2 dalam penelitian ini lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki.



Gambar 1. Distribusi Jenis Kelamin Subjek Penelitian

### 3.1.2 Distribusi Usia

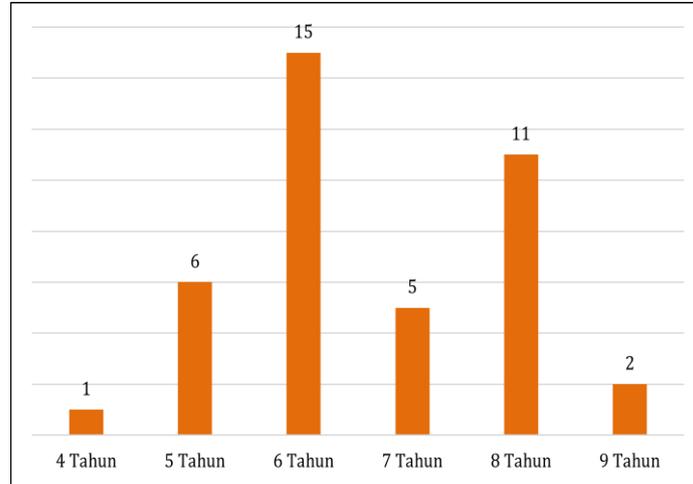
Berdasarkan distribusi usia, kelompok terbanyak adalah 50–59 tahun dengan jumlah 15 orang (37,5%), diikuti oleh kelompok 40–49 tahun dan  $\geq 60$  tahun yang masing-masing berjumlah 10 orang (25%). Kelompok usia 30–39 tahun merupakan yang paling sedikit yaitu 5 orang (12,5%).



Gambar 2. Distribusi Usia Subjek Penelitian

### 3.1.3 Lama Menderita DM Tipe 2

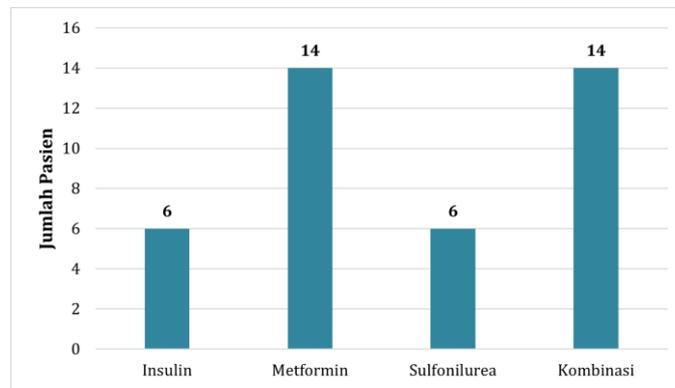
Mayoritas responden telah menderita DM tipe 2 selama lebih dari 5 tahun. Lama menderita terbanyak adalah 6 tahun (15 orang/37,5%), diikuti 8 tahun (11 orang/27,5%), 5 tahun (6 orang/15%), 7 tahun (5 orang/12,5%), 9 tahun (2 orang/5%), dan 4 tahun (1 orang/2,5%).



Gambar 3. Distribusi Lama Menderita Diabetes Melitus Tipe 2

### 3.1.4 Jenis Terapi Obat

Sebagian besar pasien menggunakan metformin dan kombinasi beberapa obat, masing-masing sebanyak 14 orang (35%). Selanjutnya, insulin tunggal dan sulfonilurea masing-masing digunakan oleh 6 orang (15%).



Gambar 4. Distribusi Jenis Terapi Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

## 3.2 Hubungan Polimorfisme IL-6 dengan Karakteristik Klinis

### 3.2.1 Analisis Distribusi Genotipe IL-6 (CC, GC, GG)

Berdasarkan hasil analisis polimorfisme genetik IL-6, distribusi genotipe pada 40 pasien DM tipe 2 adalah sebagai berikut: CC sebanyak 5 pasien (12,5%), GC sebanyak 15 pasien (37,5%), dan GG sebanyak 20 pasien (50%). Genotipe GG merupakan yang paling dominan, sementara CC paling jarang ditemukan.

Tabel 2. Distribusi Genotipe IL-6 dan HbA1c

Genotipe IL-6	N	Mean HbA1c (%)	SD	Min.	Max.
CC	5	7,48	1,12	6,1	8,7
GC	15	7,78	1,16	6,2	10,1
GG	20	7,55	1,06	6,0	9,3

### 3.2.2 Perbandingan dengan Faktor Klinis Dasar

Jika dibandingkan dengan parameter klinis (HbA1c), terlihat bahwa:

- Kelompok CC memiliki rata-rata HbA1c terendah (7,48%), walaupun masih di atas target terapi optimal (<7%).
- Kelompok GC menunjukkan rata-rata HbA1c tertinggi (7,78%) dengan variasi terlebar hingga 10,1%, menandakan kecenderungan kendali glikemik paling buruk.
- Kelompok GG berada di tengah (7,55%), lebih baik dibandingkan GC namun sedikit lebih buruk dari CC.

Temuan ini memperlihatkan adanya variasi kontrol glikemik antar genotipe, di mana kelompok heterozigot (GC) cenderung memiliki kendali glikemik yang lebih buruk. Distribusi genotipe juga relevan dengan perbedaan ekspresi IL-6 pada masing-masing kelompok, yang dapat berimplikasi terhadap derajat inflamasi dan risiko komplikasi DM tipe 2.

### 3.3 Hubungan Polimorfisme IL-6 dengan Parameter Klinis

#### 3.3.1 Analisis HbA1c

Efektivitas terapi standar berdasarkan parameter HbA1c memperlihatkan adanya variasi antar genotipe IL-6. Pada kelompok CC (n = 5), sebanyak 2 pasien (40%) berhasil mencapai target HbA1c < 7%, sedangkan 3 pasien (60%) belum mencapai target. Pada kelompok GC (n = 15), hanya 4 pasien (26,7%) yang efektif, sementara mayoritas (73,3%) gagal mencapai target. Adapun kelompok GG (n = 20) menunjukkan 7 pasien (35%) efektif dan 13 pasien (65%) tidak efektif.

Tabel 3. Efektivitas HbA1c Berdasarkan Genotipe IL-6

Genotipe IL-6	N	HbA1c < 7% (Efektif)	HbA1c ≥ 7% (Tidak Efektif)	Persentase Efektif (%)	Rata-rata HbA1c ± SD
CC	5	2	3	40,0%	7,48 ± 1,12
GC	15	4	11	26,7%	7,78 ± 1,16
GG	20	7	13	35,0%	7,55 ± 1,06

Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok GC memiliki rata-rata HbA1c tertinggi (7,78%) sekaligus proporsi efektivitas terendah (26,7%), bahkan ditemukan pasien dengan HbA1c ≥ 10%. Sementara itu, kelompok CC menunjukkan hasil relatif lebih baik dengan 40% pasien efektif. Temuan ini mendukung dugaan bahwa variasi genetik IL-6 berperan dalam perbedaan respons terhadap terapi standar, khususnya pada kelompok heterozigot GC yang cenderung memiliki kendali glikemik lebih buruk.

#### 3.3.2 Analisis Gula Darah Sewaktu (GDS)

Selain HbA1c, efektivitas terapi juga dianalisis melalui parameter Gula Darah Sewaktu (GDS). Rata-rata GDS pada kelompok CC adalah 224,0 mg/dL, pada GC sebesar 236,27 mg/dL, dan pada GG sebesar 234,35 mg/dL. Seluruh kelompok masih berada di atas ambang batas normal (<200 mg/dL), yang berarti sebagian besar pasien belum mencapai kendali glikemik optimal.

Tabel 4. Efektivitas Gula Darah Sewaktu (GDS) Berdasarkan Genotipe IL-6

Genotipe IL-6	N	Mean GDS (mg/dL)	p-value (ANOVA)
CC	5	224,0	0,865
GC	15	236,27	
GG	20	234,35	

Uji ANOVA menghasilkan nilai  $p = 0,865$  ( $p > 0,05$ ), sehingga tidak terdapat perbedaan bermakna kadar GDS antar genotipe IL-6. Analisis lanjut (Tukey HSD dan Games-Howell) juga mendukung hasil tersebut. Meskipun demikian, secara klinis kelompok GC tetap menunjukkan kecenderungan memiliki nilai GDS dan HbA1c lebih tinggi dibandingkan dua kelompok lain yang menandakan kemungkinan kendali glikemik lebih buruk pada genotipe heterozigot ini.

### 3.4 Hubungan Polimorfisme IL-6 dengan Respons Imun

Hasil analisis homogenitas varians menggunakan uji Levene menunjukkan nilai signifikansi sebesar  $0,143$  ( $p > 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa data kadar IL-6 serum memiliki varians yang homogen antar kelompok genotipe. Selanjutnya dilakukan uji ANOVA satu arah untuk mengetahui perbedaan kadar IL-6 serum berdasarkan variasi genotipe IL-6. Hasil analisis menunjukkan nilai  $p = 0,357$  ( $p > 0,05$ ), yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6 serum antara kelompok genotipe CC, GC, maupun GG.

Tabel 5. Hasil Uji Hubungan Polimorfisme IL-6 dengan Respons Imun

Genotipe IL-6	N	Rata-rata IL-6 Serum	ANOVA (p-value)
CC	5	$6,32 \pm 1,25$	0,357
GC	15	$6,21 \pm 1,14$	
GG	20	$4,49 \pm 1,08$	

Secara deskriptif, nilai rata-rata IL-6 serum tertinggi ditemukan pada kelompok CC, diikuti oleh kelompok GC, dan terendah pada kelompok GG. Meskipun terdapat variasi rata-rata antar kelompok, hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan. Uji lanjut menggunakan Tukey HSD maupun Games-Howell juga memperkuat hasil, di mana seluruh perbandingan antar genotipe menghasilkan nilai  $p > 0,05$ .

Meskipun tidak signifikan, kecenderungan klinis tetap dapat diamati. Kelompok genotipe CC menunjukkan kadar IL-6 serum relatif lebih tinggi dibandingkan GG. Hal ini sejalan dengan teori yang dikemukakan oleh Ray et al., (2024) bahwa variasi genetik dapat memengaruhi ekspresi sitokin, termasuk IL-6 yang berperan penting dalam respons inflamasi. Tingginya kadar IL-6 serum dapat merefleksikan kecenderungan inflamasi yang lebih kuat, yang pada akhirnya berdampak pada resistensi insulin serta kendali glikemik.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa meskipun terdapat variasi nilai rata-rata kadar IL-6 serum antar genotipe IL-6, perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik. Faktor yang mungkin memengaruhi antara lain ukuran sampel terbatas, variasi biologis antar individu, atau pengaruh lingkungan. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar untuk mengonfirmasi hubungan potensial antara polimorfisme IL-6 dan respons imun pada penderita diabetes melitus tipe 2.

### 3.5 Hubungan Polimorfisme IL-6 dengan Efektivitas Terapi Standar

Analisis regresi linear berganda dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara polimorfisme IL-6 dengan efektivitas terapi standar pada pasien DM tipe 2. Parameter efektivitas dinilai melalui kadar HbA1c sebagai indikator utama dan Gula Darah Sewaktu (GDS) sebagai indikator tambahan.

Hasil analisis menunjukkan bahwa model regresi yang melibatkan variabel genotipe IL-6, usia, lama menderita DM tipe 2, dan jenis terapi obat memberikan nilai  $R^2 = 0,517$  dengan signifikansi  $p < 0,001$ . Artinya, keempat variabel tersebut secara simultan

mampu menjelaskan 51,7% variasi kadar HbA1c, sehingga kendali glikemik pasien dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik maupun non-genetik.

Secara parsial, variabel genotipe IL-6 tidak berhubungan signifikan dengan HbA1c ( $p = 0,429$ ). Hal serupa juga terlihat pada variabel usia ( $p = 0,607$ ) dan lama menderita DM tipe 2 ( $p = 0,907$ ). Sebaliknya, variabel jenis terapi obat menunjukkan pengaruh signifikan ( $p < 0,001$ ) dengan koefisien regresi negatif ( $B = -0,845$ ). Hal ini menandakan bahwa pasien yang mendapatkan terapi lebih intensif (kombinasi obat atau insulin) cenderung memiliki kadar HbA1c lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang hanya menggunakan terapi tunggal.

Persamaan regresi yang diperoleh:

$$Y = 9,11 + 0,149X_1 + 0,007X_2 - 0,013X_3 - 0,845X_4 + e$$

Keterangan:

- Y = HbA1c (%)
- X1 = Genotipe IL-6
- X2 = Usia (tahun)
- X3 = Lama DM tipe 2 (tahun)
- X4 = Terapi obat
- e = galat (error)

Tabel 6. Hasil Analisis Regresi Linear Berganda (HbA1c)

Variabel	Koefisien (B)	p-value
Genotipe IL-6 (X1)	0,149	0,429
Usia (X2)	0,007	0,607
Lama DM tipe 2 (X3)	-0,013	0,907
Terapi obat (X4)	-0,845	<0,001*
<b>R<sup>2</sup> = 0,517; p &lt; 0,001</b>		

Selain HbA1c, efektivitas terapi juga dinilai menggunakan parameter GDS. Hasil ANOVA menunjukkan nilai  $p = 0,865$  ( $p > 0,05$ ), yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna kadar GDS antar genotipe IL-6. Rata-rata kadar GDS pada genotipe CC sebesar 224 mg/dL, GC sebesar 236,27 mg/dL, dan GG sebesar 234,35 mg/dL. Meskipun terdapat variasi rata-rata, seluruh nilai tetap di atas ambang normal (<200 mg/dL) sehingga menandakan bahwa sebagian besar pasien belum mencapai kontrol glikemik optimal berdasarkan parameter ini.

Tabel 7. Perbandingan Kadar GDS Berdasarkan Genotipe IL-6

Genotipe IL-6	N	Rata-rata GDS (mg/dL)	p-value
CC	5	224,00	0,865
GC	15	236,27	
GG	20	234,35	

Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme IL-6 tidak berhubungan signifikan dengan efektivitas terapi standar, baik melalui parameter HbA1c maupun GDS. Kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 lebih dipengaruhi oleh terapi farmakologis dibandingkan variasi genetik tunggal. Temuan ini sejalan dengan Yahaya et al. (2023) yang menegaskan bahwa kendali glikemik lebih banyak ditentukan oleh regimen terapi, kepatuhan pasien, dan faktor gaya hidup, sedangkan kontribusi polimorfisme genetik bersifat terbatas (Yahaya et al., 2023). Oleh karena itu, strategi penatalaksanaan DM tipe 2 tetap harus berfokus pada pemilihan terapi yang tepat dan peningkatan kepatuhan pasien.

### 3.6 Pembahasan Umum

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa variasi polimorfisme gen IL-6 (CC, GC, GG) tidak berhubungan signifikan dengan efektivitas terapi standar pada pasien diabetes melitus tipe 2, baik melalui parameter HbA1c maupun Gula Darah Sewaktu (GDS). Demikian pula, analisis kadar IL-6 serum tidak menemukan perbedaan bermakna antar genotipe. Hal ini mengindikasikan bahwa polimorfisme genetik tunggal, dalam hal ini IL-6, tidak secara langsung menentukan kendali glikemik maupun respons terapi pada populasi penelitian ini.

Beberapa penelitian sebelumnya memberikan hasil berbeda. Huang et al., (2022) melaporkan bahwa polimorfisme IL-6 berhubungan dengan peningkatan risiko resistensi insulin dan inflamasi sistemik. Berbudi et al., (2025) juga menunjukkan bahwa variasi pada promotor gen IL-6 dapat meningkatkan ekspresi serum IL-6 dan memperberat inflamasi. Studi lain melaporkan bahwa variasi promotor gen IL-6 dapat meningkatkan ekspresi IL-6 serum dan berkontribusi terhadap proses inflamasi yang berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Misalnya, penelitian pada populasi Meksiko menunjukkan adanya asosiasi polimorfisme IL-6 dengan parameter biokimia DM tipe 2, meskipun kekuatan hubungan antar genotipe bervariasi (Martínez-Ramírez et al., 2021). Hasil serupa juga ditemukan di Ethiopia, di mana polimorfisme IL-6 -174 G/C dilaporkan berpengaruh terhadap kadar IL-6 serum dan risiko diabetes, namun asosiasi ini tidak selalu konsisten secara statistik (Ayelign et al., 2021). Selain itu, studi pada pasien dengan nefropati diabetik menegaskan adanya kaitan polimorfisme IL-6 dengan variasi sitokin inflamasi, meskipun perbedaan antar genotipe dapat dipengaruhi oleh variasi biologis maupun keterbatasan ukuran sampel (Fathy et al., 2019).

Analisis regresi linear berganda memperlihatkan bahwa faktor non-genetik, khususnya jenis terapi obat, berperan lebih dominan terhadap kadar HbA1c dibandingkan dengan faktor genetik. Temuan ini sejalan dengan studi UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) yang menekankan pentingnya intensifikasi terapi farmakologis dalam pencapaian target glikemik. Dengan demikian, efektivitas terapi standar lebih banyak ditentukan oleh regimen farmakoterapi, kepatuhan pasien, serta modifikasi gaya hidup, sementara kontribusi polimorfisme genetik bersifat terbatas.

Hasil analisis menunjukkan bahwa variabel jenis terapi obat memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar HbA1c ( $B = -0,845$ ;  $p < 0,001$ ). Sementara itu, genotipe IL-6 ( $p = 0,429$ ), usia ( $p = 0,607$ ), dan lama menderita DM tipe 2 ( $p = 0,907$ ) tidak menunjukkan hubungan signifikan. Koefisien regresi negatif ( $B = -0,845$ ) menandakan bahwa pasien yang menjalani terapi kombinasi mengalami penurunan kadar HbA1c rata-rata sebesar 0,845% lebih rendah dibandingkan pasien dengan monoterapi. Temuan ini menegaskan bahwa regimen terapi kombinasi memberikan efek klinis nyata dalam memperbaiki kendali glikemik pada pasien DMT2.

Walaupun tidak signifikan, kecenderungan klinis tetap dapat dicermati. Misalnya, kadar IL-6 serum yang relatif lebih tinggi pada genotipe CC, serta rata-rata HbA1c dan GDS yang cenderung lebih buruk pada genotipe GC. Hal ini konsisten dengan laporan Fernández-Real et al., (2000) yang menemukan adanya hubungan genotipe IL-6 dengan peningkatan kadar IL-6 serum pada pasien obesitas dan DM tipe 2 (Bowker et al., 2020; Fernández-Real et al., 2000). Dengan demikian, meskipun kontribusinya kecil, faktor genetik seperti IL-6 tetap mungkin berperan dalam konteks populasi atau kondisi klinis tertentu.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, jumlah sampel yang digunakan relatif kecil sehingga mengurangi kekuatan analisis statistik dalam mendeteksi perbedaan yang mungkin signifikan. Kedua, penelitian ini belum mempertimbangkan faktor gaya hidup, seperti pola diet, tingkat aktivitas fisik,

serta kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat, yang sejatinya berperan penting dalam memengaruhi kendali glikemik. Ketiga, fokus penelitian hanya terbatas pada satu gen, yaitu IL-6, padahal kendali glikemik merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara berbagai faktor genetik sekaligus faktor lingkungan.

Berdasarkan temuan ini, penelitian lanjutan disarankan untuk melibatkan sampel yang lebih besar, mempelajari lebih banyak gen terkait inflamasi dan metabolisme glukosa, serta memasukkan variabel gaya hidup dalam analisis. Secara keseluruhan, penelitian ini memperlihatkan bahwa polimorfisme IL-6 tidak berhubungan signifikan dengan efektivitas terapi standar, dan bahwa faktor non-genetik khususnya regimen farmakoterapi lebih dominan dalam menentukan keberhasilan kendali glikemik pada DM tipe 2. Hal ini menegaskan perlunya pendekatan multidimensional dalam tata laksana DM tipe 2, dengan fokus pada optimalisasi terapi obat, edukasi pasien, dan perubahan gaya hidup sebagai kunci utama keberhasilan terapi.

#### 4. KESIMPULAN

Penelitian ini memberikan gambaran mengenai hubungan polimorfisme gen *IL-6* dengan respons imun dan efektivitas terapi standar pada pasien diabetes melitus tipe 2. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi genotipe *IL-6* (-174G>C) tidak berhubungan signifikan dengan kadar *IL-6* serum, nilai HbA1c, maupun kadar gula darah sewaktu. Distribusi genotipe dalam populasi penelitian didominasi oleh genotipe GG, sementara genotipe CC relatif jarang ditemukan. Meskipun demikian, perbedaan antar genotipe tidak menunjukkan pengaruh nyata terhadap parameter klinis yang digunakan.

Sebaliknya, faktor terapi obat terbukti memiliki hubungan signifikan dengan kendali glikemik, khususnya terhadap nilai HbA1c. Pasien yang menerima terapi kombinasi, baik antara obat oral maupun dengan insulin, cenderung memiliki kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan pasien yang hanya menggunakan monoterapi. Hal ini menegaskan bahwa regimen terapi masih menjadi faktor dominan dalam pengendalian diabetes di samping faktor genetik.

Implikasi dari temuan ini adalah bahwa skrining genetik terhadap polimorfisme *IL-6* mungkin belum dapat dijadikan sebagai prediktor tunggal dalam menentukan efektivitas terapi pada pasien diabetes. Namun, penelitian ini membuka peluang penerapan pendekatan *precision medicine* dengan mempertimbangkan kombinasi antara faktor genetik, regimen terapi, dan gaya hidup pasien.

Untuk penelitian selanjutnya, diperlukan jumlah sampel yang lebih besar dan melibatkan populasi yang lebih beragam agar dapat memberikan kekuatan statistik yang lebih baik. Analisis tambahan terhadap gen-gen lain yang berperan dalam jalur inflamasi atau metabolisme obat juga penting untuk mendapatkan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai faktor-faktor yang memengaruhi respons terapi pada pasien diabetes.

#### REFERENCES

- Aboelkhair, N. T., Kasem, Heba Elsayed, Abdelmoaty, Amera Anwar, & Eledel, Rawhia Hassan. (2021). TCF7L2 Gene Polymorphism as a Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Microvascular Complications. *Molecular Biology Reports*, 48, 5283–5290. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06537-0>
- Ayelign, B., Negash, M., Andualem, H., Wondemagegn, T., Kassa, E., Shibabaw, T., Akalu, Y., & Molla, M. D. (2021). Association of IL-10 (- 1082 A/G) and IL-6 (- 174 G/C) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Ethiopia population. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00738-1>

- Berbudi, A., Khairani, S., & Tjahjadi, A. (2025). Interplay Between Insulin Resistance and Immune Dysregulation in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. *ImmunoTargets and Therapy, Volume 14*, 359–382. <https://doi.org/10.2147/ITT.S499605>
- Fathy, S. A., Mohamed, M. R., Ali, M. A. M., EL-Helaly, A. E., & Alattar, A. T. (2019). Influence of *IL-6*, *IL-10*, *IFN- $\gamma$*  and *TNF- $\alpha$*  genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Biomarkers, 24*(1), 43–55. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1501761>
- Fernández-Real, J. M., Broch, M., Vendrell, J., Gutiérrez, C., Casamitjana, R., Pugeat, M., Richart, C., & Ricart, W. (2000). Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes, 49*(3), 517–520. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.517>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Guo, W., Song, Y., Sun, Y., Du, H., Cai, Y., You, Q., Fu, H., & Shao, L. (2022). Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011–2018. *Frontiers in Endocrinology, 13*, 1071465. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1071465>
- Huang, Y., Huang, Q., Xu, A., Lu, M., & Xi, X. (2022). Patient Preferences for Diabetes Treatment Among People With Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Discrete Choice Experiment. *Frontiers in Public Health, 9*, 782964. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.782964>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF diabetes atlas (10th ed.)*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. <https://diabetesatlas.org>
- Kaaffah, S., Soewondo, P., Riyadina, W., Renaldi, F. S., & Sauriasari, R. (2021). Adherence to Treatment and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 4-Year Follow-up PTM Bogor Cohort Study, Indonesia. *Patient Preference and Adherence, Volume 15*, 2467–2477. <https://doi.org/10.2147/PPA.S318790>
- Li, L.-J., Huang, L., Tobias, D. K., & Zhang, C. (2022). Gestational Diabetes Mellitus Among Asians – A Systematic Review From a Population Health Perspective. *Frontiers in Endocrinology, 13*, 840331. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.840331>
- Martínez-Ramírez, O. C., Salazar-Piña, D. A., de Lorena, R.-G. M., Castro-Hernández, C., Casas-Ávila, L., Portillo-Jacobo, J. A., & Rubio, J. (2021). Association of *NF $\kappa$ B*, *TNF $\alpha$* , *IL-6*, *IL-1 $\beta$* , and *LPL* Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus and Biochemical Parameters in a Mexican Population. *Biochemical Genetics, 59*(4), 940–965. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10047-w>
- Muthoharoh, A., Safitri, W. A., Pambudi, D. B., & Rahman, F. (2020). Pola Pengobatan Antidiabetik Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan di RSUD Kajen Pekalongan. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia, 29*–36. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v0i0.10841>
- Prasad, R., & Groop, L. (2015). Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes, 6*(1), 87–123. <https://doi.org/10.3390/genes6010087>
- Ray, G. W., Zeng, Q., Kusi, P., Zhang, H., Shao, T., Yang, T., Wei, Y., Li, M., Che, X., & Guo, R. (2024). Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: A review. *Frontiers in Endocrinology, 15*, 1399694. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1399694>
- Suzuki, K., Hatzikotoulas, K., Southam, L., Taylor, H. J., Yin, X., Lorenz, K. M., Mandla, R., Huerta-Chagoya, A., Melloni, G. E. M., Kanoni, S., Rayner, N. W., Bocher, O., Arruda, A. L., Sonehara, K., Namba, S., Lee, S. S. K., Preuss, M. H., Petty, L. E., Schroeder, P., ... Zeggini, E. (2024). Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature, 627*(8003), 347–357. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07019-6>

- Tian, X., Wang, L., Zhong, L., Zhang, K., Ge, X., Luo, Z., Zhai, X., & Liu, S. (2025). The research progress and future directions in the pathophysiological mechanisms of type 2 diabetes mellitus from the perspective of precision medicine. *Frontiers in Medicine*, *12*, 1555077. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1555077>
- Yahaya, J. J., Doya, I. F., Morgan, E. D., Ngaiza, A. I., & Bintabara, D. (2023). Poor glycemic control and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Scientific Reports*, *13*(1), 9673. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36675-3>