

INTERLEUKIN-6 DAN HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN SEBAGAI BIOMARKER KOMPLIKASI DIABETES MELLITUS TIPE 2

Farah Yumna Putri¹, Desi Oktariana²
Universitas Sriwijaya^{1,2}
desioktariana@fk.unsri.ac.id²

ABSTRAK

Tujuan tinjauan ini untuk menilai konsistensi hubungan IL-6 dan hs-CRP dengan komplikasi DM2 serta kesiapan bukti untuk stratifikasi risiko. Metode tinjauan sistematis mengikuti PRISMA 2020. *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *SpringerLink* ditelusuri untuk studi observasional tahun 2021-2026. Risiko bias dinilai dengan instrumen JBI dan hasil disintesis secara naratif menurut SWiM. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa sebelas studi memenuhi kriteria. IL-6 menunjukkan asosiasi dengan gagal jantung, retinopati dan edema makula, neuropati otonom kardiovaskular, penyakit arteri perifer, dan kaki diabetik. hs-CRP berkaitan dengan mortalitas, penyakit ginjal diabetik, dan retinopati, tetapi asosiasi independennya tidak konsisten untuk kejadian kardiovaskular dan NPDR. Heterogenitas desain, assay, matriks, dan pengendalian perancu mencegah meta-analisis. Simpulan, IL-6 dan hs-CRP menangkap dimensi inflamasi yang berbeda dan berpotensi melengkapi penilaian risiko konvensional, tetapi belum cukup tervalidasi sebagai pemeriksaan mandiri.

Kata Kunci: Biomarker Inflamasi, Diabetes Mellitus Tipe 2, *High-Sensitivity C-Reactive Protein*, Interleukin-6, Komplikasi Diabetes.

ABSTRACT

This review aimed to assess the consistency of the associations between IL-6 and hs-CRP and T2DM complications, as well as the readiness of the evidence for risk stratification. The systematic review followed PRISMA 2020 guidelines. PubMed, ScienceDirect, and SpringerLink were searched for observational studies published between 2021 and 2026. Risk of bias was assessed using JBI instruments, and results were synthesized narratively according to SWiM guidelines. Eleven studies met the inclusion criteria. IL-6 showed associations with heart failure, retinopathy and macular edema, cardiovascular autonomic neuropathy, peripheral artery disease, and diabetic foot. hs-CRP was linked to mortality, diabetic kidney disease, and retinopathy, though independent associations were inconsistent regarding cardiovascular events and non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR). Heterogeneity in study design, assays, matrices, and the control of confounders precluded meta-analysis. In conclusion, IL-6 and hs-CRP capture distinct inflammatory dimensions and potentially complement conventional risk assessment, yet they are not sufficiently validated for use as standalone tests.

Keywords: *Diabetic Complications, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Inflammatory Biomarkers, Interleukin-6, Type 2 Diabetes Mellitus.*

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang beban klinisnya terutama ditentukan oleh komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Retinopati, penyakit ginjal diabetik, neuropati, penyakit arteri perifer, penyakit kardiovaskular, dan gagal jantung berkembang melalui interaksi hiperglikemia kronis, dislipidemia, hipertensi, stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel (International Diabetes Federation [IDF], 2025; Li et al., 2023; Yang et al., 2024). Meskipun model risiko konvensional telah membantu mengidentifikasi pasien berisiko tinggi, individu dengan kadar HbA1c dan profil faktor risiko yang serupa masih dapat mengalami perjalanan komplikasi yang berbeda. Variasi tersebut menunjukkan perlunya biomarker tambahan yang mampu menangkap aktivitas patologis residual sebelum kerusakan organ menjadi nyata secara klinis.

Perkembangan pengetahuan dalam lima tahun terakhir menempatkan inflamasi derajat rendah sebagai penghubung biologis antara disfungsi jaringan adiposa, resistensi insulin, aktivasi endotel, aterotrombosis, dan kerusakan mikrovaskular (Rohm et al., 2022; Stanimirovic et al., 2022; Jin et al., 2024). Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pleiotropik yang berada relatif dekat dengan aktivasi jalur inflamasi, sedangkan *High-sensitivity C-reactive Protein* (hs-CRP) mencerminkan respons fase akut hilir yang sebagian besar distimulasi oleh IL-6 di hati (Stanimirovic et al., 2022; Pellegrini et al., 2024). Perbedaan posisi biologis tersebut membuat IL-6 dan hs-CRP berpotensi memberikan informasi yang saling melengkapi, bukan saling menggantikan. IL-6 dapat lebih dekat dengan aktivitas inflamasi jaringan tertentu, sedangkan hs-CRP lebih stabil, tersedia secara luas, dan lebih mudah diterapkan dalam pemeriksaan laboratorium klinis.

Bukti observasional terbaru menunjukkan bahwa kadar biomarker inflamasi yang tinggi tidak selalu menghasilkan kekuatan asosiasi yang sama pada setiap komplikasi. Pada pasien DMT2 berisiko tinggi, hs-CRP berkaitan dengan mortalitas vaskular dan semua penyebab, tetapi tidak selalu mempertahankan hubungan independen dengan infark miokard atau stroke setelah penyesuaian multivariabel (Sharif et al., 2021; Hoes et al., 2024). Sebaliknya, IL-6 menunjukkan hubungan dengan gagal jantung, neuropati otonom kardiovaskular, penyakit arteri perifer, serta keparahan retinopati (Remmelzwaal et al., 2024; Zaib et al., 2024; Damgaard et al., 2026; Manda et al., 2026). Pada penyakit ginjal diabetik, hs-CRP berkaitan dengan albuminuria dan keberadaan penyakit, tetapi kekuatan hubungannya berubah setelah fungsi ginjal, adipositas, dan faktor perancu lain diperhitungkan (Tang et al., 2022; Fang et al., 2024). Temuan pada retinopati dan kaki diabetik juga memperlihatkan bahwa nilai biomarker bergantung pada luaran, matriks biologis, dan konteks klinis (Bhutia et al., 2023; Gameil et al., 2023; Mohamed et al., 2024; Manda et al., 2026).

Meskipun jumlah penelitian meningkat, bukti yang tersedia masih terfragmentasi. Sebagian studi mengukur serum atau plasma, sedangkan penelitian retinopati tertentu menilai IL-6 intraokular; hasil dari matriks tersebut tidak merepresentasikan paparan biologis yang sama (Bhutia et al., 2023; Manda et al., 2026). Definisi komplikasi juga bervariasi, mulai dari diagnosis klinis, indeks albuminuria, klasifikasi retinopati, uji refleks otonom, hingga kejadian kardiovaskular prospektif. Desain potong lintang masih sering menggunakan istilah prediktor meskipun urutan temporal tidak dapat dipastikan. Perbedaan metode pemeriksaan, transformasi data, satuan, ambang kategorisasi, dan kovariat penyesuaian selanjutnya membatasi perbandingan langsung dan dapat menghasilkan kesimpulan yang terlalu sederhana (Jin et al., 2024; Pellegrini et al., 2024).

Tiga kelompok penelitian terbaru memperlihatkan batas pengetahuan yang belum teratasi. Pertama, Jin et al. (2024) merangkum hubungan berbagai keluarga interleukin dengan diabetes dan komplikasinya, tetapi tidak secara khusus membandingkan IL-6 dengan hs-CRP menurut jenis komplikasi dan tujuan klinis. Kedua, Pellegrini et al. (2024) menguraikan lintasan inflamasi DMT2 serta peluang terapi, tetapi tidak menilai secara sistematis risiko bias, matriks pemeriksaan, dan kekuatan asosiasi tersesuaian dari studi biomarker. Ketiga, Okdahl et al. (2022) menggambarkan inflamasi derajat rendah pada populasi klinik diabetes, tetapi desain potong lintangnya tidak dapat menentukan temporalitas atau nilai prognostik terhadap komplikasi. Dengan demikian, belum tersedia sintesis terfokus yang secara bersamaan memetakan IL-6 dan hs-CRP pada spektrum komplikasi DMT2, membedakan bukti longitudinal dari asosiasi potong lintang, serta menilai apakah sinyal biomarker tetap bertahan setelah faktor risiko konvensional diperhitungkan.

Kebaruan tinjauan sistematis ini terletak pada pemetaan komparatif IL-6 dan hs-CRP menurut jenis komplikasi, matriks biologis, desain penelitian, serta fungsi klinis biomarker sebagai penanda asosiasi, diagnostik, atau prognostik. Sebelas studi observasional terbitan 2021-2026 disintesis dengan menekankan hasil yang telah disesuaikan dan membedakan temuan sirkulasi dari pengukuran lokal. Kerangka tersebut memungkinkan penilaian posisi bukti dalam jalur translasi biomarker, mulai dari plausibilitas biologis dan asosiasi klinis hingga kebutuhan akan diskriminasi, kalibrasi, serta nilai tambah di atas pemeriksaan rutin. Tujuan tinjauan ini adalah menentukan konsistensi arah hubungan IL-6 dan hs-CRP dengan komplikasi DMT2, menjelaskan sumber heterogenitas, dan menilai kesiapan bukti untuk stratifikasi risiko klinis. Hipotesis tinjauan adalah bahwa IL-6 menunjukkan sinyal yang lebih dekat dengan komplikasi spesifik jaringan, sedangkan hs-CRP lebih konsisten mencerminkan inflamasi sistemik dan mortalitas, tetapi keduanya belum memadai sebagai pemeriksaan mandiri tanpa validasi nilai tambah terhadap model risiko konvensional.

METODE PENELITIAN

Tinjauan sistematis ini disusun dan dilaporkan berdasarkan PRISMA 2020, sedangkan pelaporan proses penelusuran mengikuti PRISMA-S. Perencanaan telaah etiologi dan risiko, pengelompokan studi, serta sintesis naratif mengacu pada *JBIM Manual for Evidence Synthesis* edisi 2024 dan *Cochrane Handbook* versi 6.5. Protokol tidak diregistrasi secara prospektif; implikasinya terhadap transparansi keputusan metode dipertimbangkan dalam keterbatasan tinjauan.

Pertanyaan tinjauan dirumuskan menggunakan kerangka PECO: populasi adalah orang dewasa dengan DMT2; paparan adalah kadar IL-6 dan/atau hs-CRP dalam darah atau matriks biologis relevan; pembandingan adalah kadar biomarker yang lebih rendah, kelompok tanpa komplikasi, atau tingkat keparahan yang berbeda; dan luaran adalah komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular. Studi kohort, *nested case-control*, *case-control*, dan potong lintang analitik diterima apabila tersedia dalam teks lengkap, berbahasa Inggris atau Indonesia, diterbitkan pada 2021-2026, dan melaporkan hubungan IL-6 atau hs-CRP dengan komplikasi DMT2.

Studi dikeluarkan apabila hanya melibatkan diabetes tipe 1, diabetes gestasional, hewan, atau kultur sel; tidak memisahkan hasil DMT2; hanya menilai kejadian DMT2 tanpa komplikasi klinis; hanya menyajikan biomarker komposit tanpa hasil khusus IL-6 atau hs-CRP; atau berupa studi intervensi yang semata-mata menilai perubahan biomarker, editorial, komentar, laporan kasus, abstrak konferensi, dan artikel tinjauan.

Ketersediaan akses gratis tidak digunakan sebagai kriteria ilmiah untuk menghindari availability bias; akses artikel diselesaikan melalui sumber institusional atau versi legal yang tersedia.

Penelusuran dilakukan pada *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *SpringerLink* sejak awal cakupan setiap basis data sampai 26 September 2026. Istilah terkontrol dan kata bebas meliputi 'type 2 diabetes mellitus', 'T2DM', 'interleukin-6', 'IL-6', 'High-sensitivity C-reactive Protein', 'hs-CRP', 'microvascular complication', 'macrovascular complication', 'retinopathy', 'neuropathy', 'nephropathy', 'cardiovascular disease', dan 'heart failure'. Operator Boolean, tanda kurung, dan variasi ejaan disesuaikan dengan antarmuka setiap basis data. Strategi lengkap dan jumlah hasil masing-masing basis data disajikan pada Tabel 1. Daftar pustaka studi yang memenuhi syarat dan tinjauan relevan juga diperiksa untuk menemukan artikel tambahan.

Tabel 1. Strategi Pencarian yang Dapat Direplikasi

Basis data dan tanggal pencarian	Strategi pencarian	Pembatas pencarian	Jumlah hasil
PubMed 26 September 2026	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR T2DM[Title/Abstract]) AND ("Interleukin-6"[Mesh] OR "interleukin 6"[Title/Abstract] OR IL-6[Title/Abstract] OR "C-Reactive Protein"[Mesh] OR "high sensitivity C-reactive protein"[Title/Abstract] OR hs-CRP[Title/Abstract]) AND (complication*[Title/Abstract] OR retinopath*[Title/Abstract] OR nephropath*[Title/Abstract] OR neuropath*[Title/Abstract] OR cardiovascular[Title/Abstract] OR "heart failure"[Title/Abstract]))	Bahasa Inggris; tahun publikasi 2021-2026.	5.842
ScienceDirect 26 September 2026	("type 2 diabetes" OR T2DM) AND ("interleukin-6" OR "IL-6" OR "high-sensitivity C-reactive protein" OR "hs-CRP") AND (complication OR retinopathy OR nephropathy OR neuropathy OR cardiovascular OR "heart failure")	Artikel penelitian; bahasa Inggris; tahun publikasi 2021-2026.	7.496
SpringerLink 26 September 2026	("type 2 diabetes" OR T2DM) AND ("interleukin-6" OR "IL-6" OR "high-sensitivity C-reactive protein" OR "hs-CRP") AND (complication OR retinopathy OR nephropathy OR neuropathy OR cardiovascular OR "heart failure")	Artikel penelitian; bahasa Inggris; tahun publikasi 2021-2026.	4.824

Seluruh rekaman digabungkan dan duplikat dihapus sebelum penyaringan. Dua penilai independen (FYP dan DO) menilai judul dan abstrak, kemudian mengevaluasi artikel teks lengkap berdasarkan kriteria kelayakan. Ketidaksepakatan diselesaikan melalui diskusi hingga tercapai konsensus, dan alasan eksklusi pada tahap teks lengkap dicatat. Data diekstraksi oleh satu penilai dan diverifikasi secara independen oleh penilai kedua. Proses seleksi dilaporkan menggunakan diagram alur PRISMA 2020.

Data yang diekstraksi mencakup penulis, tahun, negara, desain, lokasi, ukuran sampel, karakteristik peserta, durasi DMT2, matriks dan metode pemeriksaan biomarker, satuan dan kategori biomarker, definisi komplikasi, lama tindak lanjut, kovariat

penyesuaian, ukuran asosiasi, interval kepercayaan, dan temuan utama. Luaran dikelompokkan menjadi komplikasi kardiovaskular, retinopati diabetik, neuropati otonom kardiovaskular, penyakit ginjal diabetik, penyakit arteri perifer, dan kaki diabetik. Hanya luaran dari studi yang memenuhi kriteria yang dimasukkan dalam sintesis utama; artikel lain digunakan sebagai konteks biologis atau pembandingan dalam pembahasan.

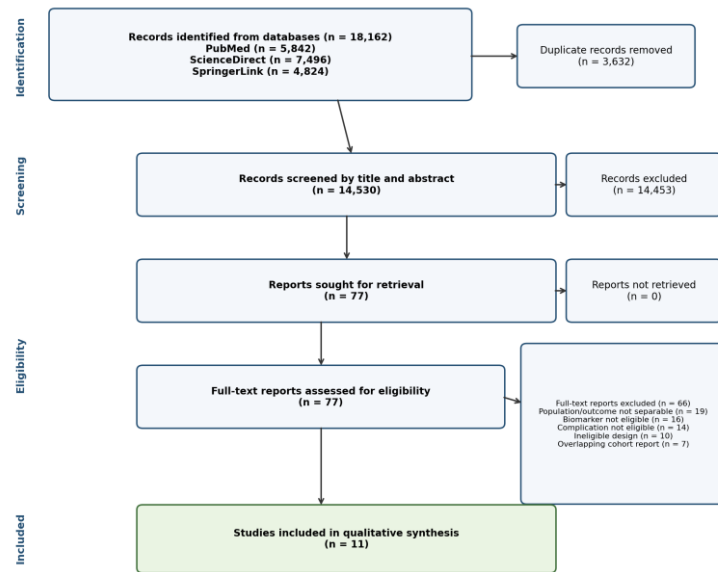
Risiko bias dinilai secara independen oleh dua penilai menggunakan instrumen JBI yang sesuai dengan desain penelitian, yaitu alat penilaian untuk studi kohort, potong lintang analitik, dan case-control (JBI, 2024; Barker et al., 2025). Domain penilaian mencakup pemilihan peserta, validitas pengukuran paparan dan luaran, identifikasi serta pengendalian perancu, kelengkapan tindak lanjut apabila relevan, dan kesesuaian analisis statistik. Setiap butir diberi keputusan 'Ya', 'Tidak', 'Tidak jelas', atau 'Tidak berlaku', dan perbedaan penilaian diselesaikan melalui konsensus. Untuk ringkasan deskriptif, proporsi jawaban 'Ya' sekurang-kurangnya 80% dikategorikan sebagai risiko bias rendah, 60-79% sebagai risiko sedang, dan kurang dari 60% sebagai risiko tinggi; butir 'Tidak berlaku' tidak dimasukkan dalam penyebut.

Meta-analisis tidak dilakukan karena studi yang memenuhi syarat menunjukkan heterogenitas substansial dalam desain, populasi, matriks biologis, metode pemeriksaan, definisi komplikasi, pelaporan ukuran asosiasi, dan pengendalian faktor perancu. Sesuai panduan sintesis tanpa penggabungan statistik, hasil dikelompokkan menurut biomarker, jenis komplikasi, desain, dan matriks pemeriksaan; arah hubungan, konsistensi hasil tersesuaikan, serta risiko bias dibandingkan secara terstruktur (JBI, 2024; Higgins et al., 2024). Penghitungan suara hanya berdasarkan signifikansi statistik tidak digunakan. Kepastian interpretasi lebih menekankan temporalitas, besaran dan presisi asosiasi, kecukupan pengendalian perancu, serta konsistensi lintas studi.

HASIL PENELITIAN

Seleksi Studi

Pencarian terakhir pada 26 September 2026 menghasilkan 18.162 rekaman: PubMed 5.842, ScienceDirect 7.496, dan SpringerLink 4.824. Setelah 3.632 rekaman duplikat dihapus, 14.530 rekaman disaring dan 14.453 dikeluarkan berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak 77 laporan teks lengkap dinilai; 66 dikeluarkan karena populasi atau luaran tidak dapat dipisahkan ($n=19$), biomarker tidak memenuhi kriteria ($n=16$), komplikasi tidak memenuhi kriteria ($n=14$), desain tidak memenuhi syarat ($n=10$), atau laporan kohort tumpang tindih ($n=7$). Sebelas studi dimasukkan dalam sintesis kualitatif.



Gambar 1. Diagram Alur Seleksi Studi Berdasarkan PRISMA 2020

Karakteristik Studi

Sebelas studi yang diterbitkan pada 2021-2026 mencakup komplikasi kardiovaskular dan mortalitas, gagal jantung, penyakit ginjal diabetik, retinopati dan edema makula, neuropati otonom kardiovaskular, penyakit arteri perifer, serta kaki diabetik. Enam studi terutama mengevaluasi IL-6, tujuh mengevaluasi CRP atau hs-CRP, dan beberapa mengukur keduanya. Desain terdiri atas kohort, *nested case-control*, *case-control*, dan potong lintang analitik; variasi tersebut memungkinkan pemetaan bukti tetapi membatasi penggabungan kuantitatif.

Tabel 2. Karakteristik dan Temuan Studi yang Dimasukkan

Studi	Desain dan lokasi	Sampel	Biomarker	Luaran	Temuan utama	Catatan interpretasi
Hoes et al. (2024)	Kohort; Belanda	1,239 DMT2	CRP serum	Kejadian makrovaskular/mortalitas	Kenaikan CRP 1 SD tidak berhubungan signifikan dengan kejadian makrovaskular (p=0.52).	Penyesuaian mengurangi kekuatan asosiasi.
Sharif et al. (2021)	Kohort prospektif; Belanda	1,679 DMT2 risiko tinggi	hs-CRP plasma	Kejadian kardiovaskular dan mortalitas	log(hs-CRP) terkait mortalitas vaskular (HR 1.21) dan semua penyebab (HR 1.26), tetapi	Sinyal lebih kuat untuk mortalitas daripada kejadian spesifik.

Studi	Desain dan lokasi	Sampel	Biomarker	Luaran	Temuan utama	Catatan interpretasi
					bukan MI/stroke.	
Rommelz waal et al. (2024)	Nested case-control; Belanda	724; 141 gagal jantung	IL-6 serum	Insiden gagal jantung	Kategori IL-6 lebih tinggi berhubungan dengan odds gagal jantung sekitar 2 kali.	Mendukung gradien risiko, memerlukan validasi eksternal.
Tang et al. (2022)	Potong lintang; Tiongkok	927 DMT2	hs-CRP serum	Penyakit ginjal diabetik	Kuartil tertinggi vs terendah: OR 1.968 (95% CI 1.244-3.114).	Asosiasi kuat tetapi temporalitas tidak dapat ditentukan.
Fang et al. (2024)	Potong lintang; Tiongkok	90 DMT2	hs-CRP serum	Penyakit ginjal diabetik/UACR	hs-CRP berbeda menurut kategori UACR, tetapi NLR dan MCP-1 lebih dominan dalam model.	Menunjukkan an hs-CRP bukan selalu penanda terkuat.
Manda et al. (2026)	Prospektif terkontrol; AS	164 pasien; 328 mata	IL-6 aqueous	Keparahan retinopati/DME	Median IL-6 meningkat dari 5.40 menjadi 9.25 dan 15.71 pg/mL menurut keparahan DR (p<0.001).	Matriks intraokular membatasi generalisasi ke darah.
Bhutia et al. (2023)	Observasional prospektif; India	100 pasien diabetes	IL-6 dan CRP serum	Retinopati dan edema makula	IL-6 dan CRP lebih tinggi pada DR; hanya IL-6 meningkat pada DME (p<0.001).	Mendukung perbedaan sensitivitas antarbiomarker.
Gameil et al. (2023)	Case-control; Mesir	207; tiga kelompok	hs-CRP plasma	NPDR	hs-CRP lebih tinggi pada NPDR	PTX3 dan lemak

Studi	Desain dan lokasi	Sampel	Biomarker	Luaran	Temuan utama	Catatan interpretasi
		sama besar			tetapi bukan determinan independen setelah penyesuaian.	epikardial lebih kuat.
Damgaard et al. (2026)	Analisis kohort; Denmark	249 DMT2	IL-6 sirkulasi	Neuropati otonom kardiovaskular	IL-6 lebih tinggi pada manifest CAN; asosiasi melemah setelah kovariat ginjal/vaskular.	Residual confounding tetap mungkin.
Zaib et al. (2024)	Case-control; Pakistan	T2DM+P AD, T2DM, kontrol sehat	IL-6 serum	Penyakit arteri perifer	IL-6 lebih tinggi pada T2DM+PAD (85.93) dibanding T2DM (59.52) dan kontrol (4.81).	Mendukung inflamasi pada komplikasi makrovaskular perifer.
Mohamed et al. (2024)	Case-control; Mesir	205 diabetes; 105 tanpa kaki diabetik	IL-6 dan CRP serum	Kaki diabetik	CRP OR 1.717; IL-6 OR 1.434; AUC masing-masing 0.839 dan 0.728.	CRP konvensional tidak identik dengan hs-CRP.

Sintesis Temuan

Pada komplikasi kardiovaskular, hs-CRP berhubungan dengan mortalitas vaskular dan semua penyebab pada kohort Sharif et al., tetapi tidak konsisten untuk kejadian makrovaskular pada Hoes et al. IL-6 menunjukkan hubungan dengan insiden gagal jantung pada Remmelzwaal et al. dan kadar lebih tinggi pada DMT2 dengan penyakit arteri perifer.

Pada penyakit ginjal diabetik, Tang et al. melaporkan OR 1.968 untuk kuartil hs-CRP tertinggi dibanding terendah, sedangkan Fang et al. menunjukkan bahwa hs-CRP berubah menurut albuminuria tetapi NLR dan MCP-1 lebih dominan dalam model multivariabel. Temuan ini mendukung inflamasi sebagai komponen DKD, tanpa membuktikan keunggulan hs-CRP terhadap eGFR dan UACR.

Pada retinopati, IL-6 aqueous meningkat bertahap sesuai keparahan penyakit pada Manda et al. Bhutia et al. menemukan IL-6 dan CRP serum lebih tinggi pada retinopati, tetapi hanya IL-6 berbeda menurut edema makula. Gameil et al. menemukan hs-CRP

lebih tinggi pada NPDR, tetapi bukan determinan independen setelah penyesuaian. (Bhutia et al., 2023; Gameil et al., 2023; Manda et al., 2026)

Pada komplikasi neurologis dan ekstremitas bawah, Damgaard et al. menghubungkan IL-6 dengan manifestasi neuropati otonom kardiovaskular, sedangkan Mohamed et al. menunjukkan nilai diskriminatif CRP dan IL-6 untuk kaki diabetik. Secara keseluruhan, arah asosiasi mendukung peran inflamasi, tetapi validitas prognostik paling kuat berasal dari studi longitudinal dan belum tersedia untuk semua komplikasi. (Damgaard et al., 2026; Mohamed et al., 2024)

Risiko Bias dan Kepastian Bukti

Penilaian JBI oleh dua penilai independen mengategorikan sembilan studi sebagai risiko bias rendah dan dua studi sebagai risiko sedang. Keterbatasan paling sering adalah pengendalian perancu yang belum lengkap, justifikasi pemilihan kontrol, dan ketidakmampuan desain potong lintang menetapkan temporalitas. Karena hanya beberapa studi bersifat longitudinal dan outcome sangat beragam, kepastian keseluruhan bukti tetap rendah hingga sedang meskipun sebagian besar studi memiliki validitas internal yang memadai.

Penilaian domain menunjukkan sembilan studi berisiko bias rendah dan dua studi berisiko sedang. Ambang ringkas yang ditetapkan untuk tinjauan ini adalah sedikitnya 80% jawaban “Ya” untuk risiko rendah, 60-79% untuk risiko sedang, dan kurang dari 60% untuk risiko tinggi; butir “Tidak berlaku” dikeluarkan dari penyebut. Kategori digunakan untuk membantu sintesis, sedangkan keputusan akhir tetap mempertimbangkan pola domain dan desain studi.

Tabel 3. Ringkasan Penilaian Risiko Bias JBI pada Studi yang Dimasukkan

Studi	Instrumen JBI	Ya	Kategori	Catatan utama
Hoes et al. (2024)	Kohort	9/11 (81.8%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Sharif et al. (2021)	Kohort	10/11 (90.9%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Remmelzwaal et al. (2024)	Case-control	9/10 (90.0%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Tang et al. (2022)	Potong lintang	8/8 (100%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Fang et al. (2024)	Potong lintang	7/8 (87.5%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Manda et al. (2026)	Potong lintang	8/8 (100%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Bhutia et al. (2023)	Potong lintang	6/8 (75.0%)	Sedang	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Gameil et al. (2023)	Case-control	9/10 (90.0%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi

Damgaard et al. (2026)	Potong lintang	7/8 (87.5%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Zaib et al. (2024)	Case-control	7/10 (70.0%)	Sedang	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi
Mohamed et al. (2024)	Case-control	8/10 (80.0%)	Rendah	Keterbatasan domain diperhitungkan dalam interpretasi

PEMBAHASAN

Sintesis terhadap 11 studi menunjukkan bahwa tujuan tinjauan tercapai dengan ditemukannya pola yang berbeda tetapi saling melengkapi antara IL-6 dan hs-CRP. IL-6 memperlihatkan asosiasi yang relatif konsisten dengan gagal jantung, retinopati dan edema makula, neuropati otonom kardiovaskular, penyakit arteri perifer, serta kaki diabetik. hs-CRP lebih konsisten berkaitan dengan mortalitas, penyakit ginjal diabetik, dan keberadaan retinopati, tetapi tidak selalu mempertahankan asosiasi independen dengan kejadian kardiovaskular atau NPDR setelah kovariat diperhitungkan. Temuan utama bukan bahwa satu biomarker selalu lebih unggul, melainkan bahwa kegunaannya bergantung pada luaran, lokasi pengukuran, dan tujuan klinis. (Bhutia et al., 2023; Damgaard et al., 2026; Fang et al., 2024; Gameil et al., 2023; Hoes et al., 2024; Manda et al., 2026; Mohamed et al., 2024; Remmelzwaal et al., 2024; Sharif et al., 2021; Tang et al., 2022; Zaib et al., 2024)

Pada domain kardiovaskular, hasil Sharif et al. memperlihatkan hubungan hs-CRP dengan mortalitas vaskular dan semua penyebab, sedangkan Hoes et al. tidak menemukan asosiasi independen yang meyakinkan dengan kejadian makrovaskular. Remmelzwaal et al. menemukan gradien risiko gagal jantung pada IL-6 yang lebih tinggi, sementara Zaib et al. menunjukkan kadar IL-6 yang lebih besar pada T2DM dengan penyakit arteri perifer. Pada komplikasi mikrovaskular, Tang et al. menemukan odds penyakit ginjal diabetik hampir dua kali pada kuartil hs-CRP tertinggi, sedangkan Manda et al. dan Bhutia et al. menunjukkan peningkatan IL-6 sesuai keparahan retinopati atau edema makula. Pola lintas studi tersebut mendukung adanya sinyal biologis, tetapi bukan kesetaraan fungsi diagnostik dan prognostik. (Bhutia et al., 2023; Damgaard et al., 2026; Fang et al., 2024; Gameil et al., 2023; Hoes et al., 2024; Manda et al., 2026; Mohamed et al., 2024; Remmelzwaal et al., 2024; Sharif et al., 2021; Tang et al., 2022; Zaib et al., 2024)

Persamaan utama antarpublikasi adalah arah hubungan positif antara beban inflamasi dan komplikasi yang lebih berat (Jin et al., 2024; Okdahl et al., 2022; Pellegrini et al., 2024; Sharif et al., 2021; Wang et al., 2013). Perbedaanannya terletak pada kekuatan asosiasi setelah penyesuaian. hs-CRP kehilangan independensinya pada sebagian model retinopati dan kardiovaskular, kemungkinan karena sangat dipengaruhi adipositas, fungsi ginjal, merokok, terapi lipid, infeksi subklinis, dan penyakit vaskular yang sudah ada. Sebaliknya, IL-6 tampak lebih dekat dengan aktivitas jaringan, tetapi variasi pra-analitik, waktu paruh yang lebih singkat, dan penggunaan matriks intraokular versus sirkulasi dapat menghasilkan estimasi yang tidak langsung dapat dibandingkan. Studi potong lintang juga lebih rentan terhadap *reverse causation* karena komplikasi yang telah berkembang dapat meningkatkan biomarker.

Secara teoritis, hasil ini sesuai dengan model inflamasi-metabolik DMT2 (Forbes & Cooper, 2013; Hunter & Jones, 2015; Sproston & Ashworth, 2018; Tanaka et al., 2014). Hiperglikemia dan kelebihan asam lemak bebas mengaktifkan stres oksidatif,

inflammasom, dan faktor transkripsi proinflamasi. IL-6 kemudian berkontribusi terhadap aktivasi endotel, peningkatan permeabilitas vaskular, angiogenesis patologis, perubahan respons imun, dan remodeling jaringan. Di hati, stimulasi IL-6 meningkatkan produksi CRP, sehingga hs-CRP merepresentasikan integrasi sistemik dari beberapa sumber inflamasi. Hubungan IL-6 dengan DME dan IL-6 aqueous yang meningkat menurut keparahan retinopati konsisten dengan mekanisme gangguan *blood-retinal barrier*, sedangkan hubungan hs-CRP dengan DKD selaras dengan disfungsi endotel glomerulus dan inflamasi sistemik.

Mekanisme yang mendasari variasi hasil kemungkinan melibatkan perbedaan posisi biomarker dalam jalur kausal (Hunter & Jones, 2015; Ridker, 2016; Sproston & Ashworth, 2018; Tanaka et al., 2014). IL-6 dapat bertindak sebagai mediator sekaligus penanda, sedangkan hs-CRP lebih sering menjadi penanda hilir. Pada gagal jantung, IL-6 dapat berkaitan dengan remodeling miokard dan kongesti; pada neuropati otonom, inflamasi dapat memperburuk disfungsi mikrovaskular saraf; pada PAD dan kaki diabetik, aktivasi endotel, aterosklerosis, iskemia, infeksi, dan kegagalan penyembuhan luka saling memperkuat. Namun, kadar yang meningkat setelah komplikasi muncul tidak membuktikan bahwa biomarker memulai proses tersebut. Karena itu, istilah “prediktif” paling tepat digunakan hanya pada studi dengan pengukuran biomarker mendahului kejadian.

Korelasi antar komponen inflamasi juga menjelaskan mengapa pengukuran tunggal sulit ditafsirkan. IL-6 dan hs-CRP berbagi jalur biologis, tetapi korelasinya tidak sempurna karena produksi lokal, fungsi hati, fungsi ginjal, obat, dan komorbiditas memodifikasi konsentrasi sirkulasi. Hasil Fang et al., yang menunjukkan NLR dan MCP-1 lebih dominan daripada hs-CRP dalam model DKD, serta Gameil et al., yang menemukan PTX3 dan lemak epikardial lebih kuat daripada hs-CRP untuk NPDR, memperlihatkan bahwa panel multimarker mungkin lebih informatif (Fang et al., 2024; Gameil et al., 2023). Meski demikian, panel hanya bernilai apabila meningkatkan diskriminasi, kalibrasi, atau net reclassification di atas HbA1c, tekanan darah, lipid, eGFR, albuminuria, durasi diabetes, dan merokok.

Implikasi klinis tinjauan ini adalah IL-6 dan hs-CRP dapat dipertimbangkan sebagai biomarker tambahan untuk penelitian stratifikasi risiko, bukan sebagai pengganti pemeriksaan standar. Perjalanan dari asosiasi menuju penggunaan klinis memerlukan evaluasi replikasi, diskriminasi, kalibrasi, nilai tambah prediktif, dan manfaat keputusan klinis (Ioannidis & Bossuyt, 2017; Pencina et al., 2008; Vickers & Elkin, 2006). hs-CRP memiliki keunggulan ketersediaan dan standardisasi, sedangkan IL-6 mungkin menawarkan kedekatan biologis yang lebih besar pada komplikasi tertentu. Keterbatasan bukti meliputi dominasi desain potong lintang, heterogenitas matriks dan assay, ambang yang tidak seragam, perancu residual, jumlah studi per komplikasi yang sedikit, serta kemungkinan bias publikasi. Validasi eksternal juga memerlukan ukuran sampel dan jumlah kejadian yang memadai (Riley et al., 2021). Studi prospektif multisenter harus menetapkan waktu pengukuran, outcome adjudication, ambang klinis, variasi intraindividu, dan manfaat keputusan klinis sebelum biomarker diintegrasikan ke pelayanan rutin.

SIMPULAN

IL-6 menunjukkan asosiasi yang relatif konsisten dengan komplikasi spesifik, terutama gagal jantung, retinopati dan edema makula, neuropati otonom kardiovaskular, penyakit arteri perifer, serta kaki diabetik. hs-CRP berkaitan dengan mortalitas, penyakit

ginjal diabetik, dan retinopati, tetapi asosiasinya terhadap kejadian kardiovaskular atau NPDR tidak selalu independen dari faktor risiko lain. Kedua biomarker berpotensi melengkapi penilaian konvensional, namun bukti belum mendukung penggunaannya sebagai pemeriksaan mandiri. Validasi prospektif multisenter, standardisasi assay dan ambang, serta pembuktian nilai tambah klinis masih diperlukan.

SARAN

Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain kohort prospektif multisenter dengan ukuran sampel dan jumlah kejadian yang memadai untuk mengevaluasi kemampuan IL-6 dan hs-CRP dalam memprediksi komplikasi diabetes melitus tipe 2. Protokol penelitian perlu menyeragamkan jenis matriks biologis, waktu pengambilan sampel, metode pemeriksaan, satuan pelaporan, ambang klinis, definisi komplikasi, serta pengendalian faktor perancu seperti usia, adipositas, fungsi ginjal, merokok, infeksi, dan penggunaan obat. Penelitian juga perlu menilai variasi intraindividu dan membuktikan apakah penambahan IL-6 atau hs-CRP dapat meningkatkan diskriminasi, kalibrasi, reklasifikasi risiko, dan manfaat keputusan klinis dibandingkan model yang hanya menggunakan faktor risiko konvensional.

Dalam praktik pelayanan, IL-6 dan hs-CRP belum disarankan sebagai pemeriksaan mandiri maupun pengganti HbA1c, tekanan darah, profil lipid, eGFR, albuminuria, dan pemeriksaan komplikasi rutin. Kedua biomarker dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan tambahan dalam penelitian atau pada kondisi klinis terpilih setelah mempertimbangkan tujuan pemeriksaan, jenis komplikasi, ketersediaan metode yang terstandar, biaya, dan interpretasi bersama faktor risiko lainnya. Pengembangan panel multimarker juga perlu diuji secara prospektif sebelum diterapkan untuk stratifikasi risiko dan pengambilan keputusan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Barker, T. H., Hasanoff, S., Aromataris, E., Stone, J. C., Leonardi-Bee, J., Sears, K., et al. (2025). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for cohort studies. *JBIC Evidence Synthesis*, 23(3), 441-453. <https://doi.org/10.11124/JBIES-24-00103>
- Bhutia, C. U., Kaur, P., Singh, K., & Kaur, S. (2023). Evaluating peripheral blood inflammatory and metabolic biomarkers as predictors in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian Journal of Ophthalmology*, 71(6), 2521-2525. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_345_23
- Damgaard, M., Kokla, M., Gerwig, R. H., et al. (2026). Severity of cardiovascular autonomic neuropathy is linked to increasing levels of circulating proinflammatory cytokines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 28(10), 9356-9366. <https://doi.org/10.1111/dom.71066>
- Fang, Y., Wang, B., Pang, B., et al. (2024). Exploring the relations of NLR, hsCRP and MCP-1 with type 2 diabetic kidney disease: A cross-sectional study. *Scientific Reports*, 14(1), 3211. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53567-2>
- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137-188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- Gameil, M. A., Abdelhay, H., Ibrahim, Y., & Hakim, A. (2023). Potential impact of epicardial fat thickness, pentraxin-3, and high-sensitive C-reactive protein on the

- risk of non-proliferative diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 22(1), 735–742. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01195-4>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2024). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Version 6.5). Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- Hoes, L. L. F., Riksen, N. P., Geleijnse, J. M., et al. (2024). Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio, in addition to C-reactive protein, with cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 213, 111727. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111727>
- Hunter, C. A., & Jones, S. A. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*, 16(5), 448–457. <https://doi.org/10.1038/ni.3153>
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF diabetes atlas* (11th ed.). <https://diabetesatlas.org/>
- Ioannidis, J. P. A., & Bossuyt, P. M. M. (2017). Waste, leaks, and failures in the biomarker pipeline. *Clinical Chemistry*, 63(5), 963–972. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.254649>
- JB1. (2024). *JB1 manual for evidence synthesis*. JB1. <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>
- Jin, Z., Zhang, Q., Liu, K., et al. (2024). The association between interleukin family and diabetes mellitus and its complications: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 210, 111615. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111615>
- Li, Y., Liu, Y., Liu, S., et al. (2023). Diabetic vascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 152. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>
- Manda, A. R., Lee, L. H., Steinkerchner, M. S., et al. (2026). Analysis of aqueous interleukin-6 in diabetic retinopathy: A prospective, controlled trial of 328 eyes. *Ophthalmology Retina*, 10(1), 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2025.06.014>
- Mohamed, A. A., Hussein, M. A. E., Hanna, I. N., et al. (2024). The potential impact and diagnostic value of inflammatory markers on diabetic foot progression in type II diabetes mellitus: A case-control study. *Medicina Clínica*, 162(9), e33–e39. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.01.009>
- Okdahl, T., Wegeberg, A. M., Pociot, F., Brock, B., Størling, J., & Brock, C. (2022). Low-grade inflammation in type 2 diabetes: A cross-sectional study from a Danish diabetes outpatient clinic. *BMJ Open*, 12(12), e062188. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062188>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pellegrini, V., La Grotta, R., Carreras, F., et al. (2024). Inflammatory trajectory of type 2 diabetes: Novel opportunities for early and late treatment. *Cells*, 13(19), 1662. <https://doi.org/10.3390/cells13191662>
- Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., Sr., D'Agostino, R. B., Jr., & Vasan, R. S. (2008). Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in Medicine*, 27(2), 157–172. <https://doi.org/10.1002/sim.2929>

- Remmelzwaal, S., Yeung, S. M. H., Blom, M. T., et al. (2024). Increased interleukin-6 is associated with higher risk of heart failure in people with type 2 diabetes. *ESC Heart Failure*, 11(4), 2442–2446. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14743>
- Ridker, P. M. (2016). From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circulation Research*, 118(1), 145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>
- Riley, R. D., Debray, T. P. A., Collins, G. S., et al. (2021). Minimum sample size for external validation of a clinical prediction model with a binary outcome. *Statistics in Medicine*, 40(19), 4230–4251. <https://doi.org/10.1002/sim.9025>
- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., & Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, 55(1), 31–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- Sharif, S., van der Graaf, Y., Cramer, M. J., et al. (2021). Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 20, 220. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01409-0>
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- Stanimirovic, J., Radovanovic, J., Banjac, K., et al. (2022). Role of C-reactive protein in diabetic inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2022, 3706500. <https://doi.org/10.1155/2022/3706500>
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- Tang, M., Cao, H., Wei, X. H., et al. (2022). Association between high-sensitivity C-reactive protein and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 885516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.885516>
- Vickers, A. J., & Elkin, E. B. (2006). Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*, 26(6), 565–574. <https://doi.org/10.1177/0272989X06295361>
- Wang, X., Bao, W., Liu, J., et al. (2013). Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 36(1), 166–175. <https://doi.org/10.2337/dc12-0702>
- Yang, D. R., Wang, M. Y., Zhang, C. L., & Wang, Y. (2024). Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: A comprehensive review of mechanisms and implications. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1359255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255>
- Zaib, S., Ahmad, S., Khan, I., Bin Jardan, Y. A., & Wondmie, G. F. (2024). An evaluation of inflammatory and endothelial dysfunction markers as determinants of peripheral arterial disease in those with diabetes mellitus. *Scientific Reports*, 14, 15348. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65188-w>