

Disertasi

**EFEKTIVITAS PENAMBAHAN DIACEREIN TERHADAP
KADAR INTERLEUKIN-1 β DAN KENDALI GLIKEMIK
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TIDAK
TERKONTROL DI RS MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**



Merylla Filianty Sipayung

Pembimbing:

Dr. dr. Yulianto Kusnadi, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

Dr. dr. Legiran, M.Kes

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS PENYAKIT
DALAM KESEMINATAN ENDOKRIN METABOLIK DIABETES
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RUMAH SAKIT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

**EFEKTIVITAS PENAMBAHAN DIACEREIN TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-1 β DAN KENDALI GLIKEMIK PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 TIDAK TERKONTROL DI RS MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

MERYLLA FILIANTY SIPAYUNG

Telah disetujui oleh

PEMBIMBING I



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, Sp.P.D. K-EMD
NIP. 196907252000061001

PEMBIMBING II



Dr. dr. Legiran, M.Kes
NIP. 197211181990031002

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr.dr. Taufik Indrajaya, Sp.P.D. K-KV
NIP. 196402021989031006

**KOORDINATOR PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPECIALIS PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr.dr. Yulianto Kusnadi Sp.P.D. K-EMD
NIP. 196907252000061001

**SURAT KETERANGAN PENGECEKAN
SIMILARITY.**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini


Nama : Merylla Filianty Sipayung
NIM : 04013782227005
Prodi : Spesialis Sp2 (Subspesialis) Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan similarity tesis. Penelitian yang berjudul Efektivitas Penambahan Diacerein Terhadap Kadar Interleukin 1 β Dan Kendali Glikemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Tidak Terkontrol Di RS Mohammad Hoesin Palembang.

Dicek oleh operator 1. Dosen Pembimbing
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggungjawabkan.

Menyetujui
Dosen pembimbing


Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

Palembang, 10 Maret 2025
Yang Menyatakan,



Merylla Filianty Sipayung
NIM. 04013782227005

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

Abstrak

EFEKTIVITAS PENAMBAHAN DIACEREIN TERHADAP KADAR INTERLEUKIN - 1 β DAN KENDALI GLIKEMIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TIDAK TERKONTROL DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Merylla Filianty Sipayung¹, Yulianto Kusnadi², Legiran³

Divisi Endokrin Metabolik Diabetes Penyakit Dalam, Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RS Mohammad Hoesin, Palembang, Sumatera Selatan

Latar Belakang : Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang tidak terkontrol merupakan masalah kesehatan utama yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dan inflamasi sistemik. Interleukin-1 β (IL-1 β) berperan penting dalam memperburuk resistensi insulin. Diacerein, sebagai inhibitor IL-1 β , memiliki potensi untuk mengurangi inflamasi dan meningkatkan kendali glikemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas diacerein terhadap kadar IL-1 β dan kendali glikemik pada pasien DMT2 yang tidak terkontrol.

Metode: Penelitian uji klinis acak tersamar ganda ini dilaksanakan pada bulan Juli hingga Oktober 2024 di Klinik Endokrin Metabolik Diabetes Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang. Sebanyak 34 pasien DMT2 yang tidak terkontrol secara acak dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok diacerein (n=17) dan kelompok plasebo (n=17) dengan metode block-permuted randomization. Pasien menerima diacerein 50 mg atau plasebo dua kali sehari selama 90 hari. Penilaian dilakukan sebelum dan sesudah intervensi, meliputi kadar IL-1 β serum, hemoglobin terglikasi (HbA1c), dan gula darah puasa (GDP).

Hasil: Dari 34 pasien yang direkrut, 4 pasien (masing-masing 2 dari setiap kelompok) keluar dari penelitian, sehingga analisis akhir melibatkan 30 pasien (15 pasien per kelompok). Karakteristik dasar kedua kelompok sebanding ($p>0,05$). Setelah 90 hari, kelompok diacerein menunjukkan penurunan signifikan pada HbA1c (-0,7%; $p=0,002$) dan GDP (-66,47 mg/dL; $p=0,004$) dibandingkan kelompok plasebo yang tidak menunjukkan perubahan signifikan. Kadar IL-1 β menunjukkan perubahan minimal pada kedua kelompok tanpa signifikansi statistik ($p>0,05$). Analisis multivariat mengkonfirmasi diacerein sebagai prediktor independen untuk penurunan HbA1c dan GDP ($p=0,025$ dan $p=0,019$). Tidak ditemukan efek samping berat, hanya ditemukan gejala gastrointestinal ringan pada kelompok diacerein.

Simpulan: Penambahan diacerein secara signifikan meningkatkan kendali glikemik (HbA1c dan GDP) pada pasien DMT2 tidak terkontrol tanpa efek signifikan terhadap kadar IL-1 β .

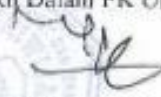
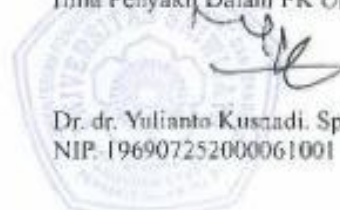
Kata Kunci: Diacerein, Interleukin-1 β , HbA1c, gula darah puasa, diabetes melitus tipe 2, kendali glikemik, uji klinis acak

Pembimbing



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

Koordinator Program Studi Sp2
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri

Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-FMD
NIP. 196907252000061001

Abstract

THE EFFECTIVENESS OF DIACEREIN ADDITION ON INTERLEUKIN - 1 β LEVELS AND GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG

Merylla Filianty Sipayung¹, Yulianto Kusnadi¹, Legiran²

¹Division of Endocrine Metabolic Diabetes Internal Medicine, ²Division of Biomedicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/ Central General Hospital Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, South Sumatera

Background: Uncontrolled type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major health problem characterized by chronic hyperglycemia and systemic inflammation, where Interleukin-1 β (IL-1 β) plays a key role in worsening insulin resistance. Diacerein, an IL-1 β inhibitor, has shown potential to reduce inflammation and improve glycaemic control. This study aimed to assess the efficacy of diacerein on IL-1 β levels and glycaemic control in uncontrolled T2DM patients.

Methods: This double-blind, randomized clinical trial was conducted between July and October 2024 at the Endocrine Metabolic Diabetes Outpatient Clinic of Mohammad Hoesin General Hospital. A total of 34 patients with uncontrolled T2DM were randomized into diacerein (n=17) and placebo (n=17) groups using block-permuted randomization. Patients received either diacerein 50 mg or placebo twice daily for 90 days. Baseline and post-intervention assessments included serum IL-1 β , glycated hemoglobin (HbA1c), and fasting blood glucose (FBG).

Results: Of the 34 patients enrolled, 4 (2 in each group) dropped out, leaving 30 patients (15 per group) for the final analysis. Baseline characteristics were similar between groups (p>0.05). After 90 days, the diacerein group exhibited a significant reduction in HbA1c (-0.7%; p=0.002) and FBG (-66.47 mg/dL; p=0.004) compared to the placebo group, which showed no significant changes. IL-1 β levels demonstrated minimal changes in both groups, with no statistical significance (p>0.05). Multivariate analysis confirmed diacerein as an independent predictor of HbA1c and FBG reduction (p=0.025 and p=0.019, respectively). No severe adverse effects were observed, with only mild gastrointestinal symptoms reported in the diacerein group.

Conclusion: The addition of diacerein significantly improved glycaemic control (HbA1c and FBG) in uncontrolled T2DM patients, without significant effects on IL-1 β levels.

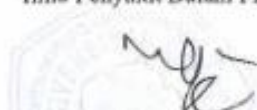
Keywords: Diacerein, Interleukin-1 β , HbA1c, fasting blood glucose, type 2 diabetes mellitus, glycaemic control, randomized clinical trial

Pembimbing



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

Koordinator Program Studi Sp 2
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsi



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, puji dan syukur kehadiran Allah Subhanahu wa Ta'ala atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. Ali Ghanie, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Kardiovaskular. Beliau sebagai guru yang telah mengayomi kami selayaknya orang tua sendiri, terima kasih atas bimbingan ilmu pengetahuan, pengarahan, semangat, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Alergi Imunologi. Beliau sebagai guru yang selalu mengayomi kami semua layaknya orang tua, terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak serta menjadi panutan penulis untuk menjadi insan yang beriman dan berilmu serta senantiasa beramal di jalan Allah SWT.

Prof. dr. Hermansyah, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang Staf Divisi Reumatologi yang selalu tampil penuh semangat dan telah memberikan inspirasi serta bimbingan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. Radiyah Umi Partan, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni UNSRI, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang. Terima kasih atas ilmu yang diberikan, motivasi, bimbingan dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, mantan Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2019-2023, dan Ketua Divisi Kardiovaskular. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM, Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi. Terima kasih atas bimbingan, petunjuk, motivasi dan arahan serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Mediarty Syahrir, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2019-2023, staf Divisi Hematologi dan Onkologi-Medik, selaku guru dan orang tua yang sangat keibuan dan perhatian, selalu memberikan nasihat, dorongan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023- 2027, Ketua Divisi Endokrin Metabolik Diabetes, sekaligus sebagai dosen pengampu akademik dan pembimbing saya pada disertasi ini. Terima kasih telah memberikan kesempatan pada saya untuk menimba ilmu di divisi ini, banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasihat, rasa kekeluargaan, motivasi dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Legiran, M.Kes, pembimbing metodologi penelitian ini. Terima kasih atas bimbingan, petunjuk, motivasi serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

dr. Alwi Shahab, SpPD, K-EMD, FINASIM, Staf Divisi Endokrin Metabolik Diabetes sekaligus penguji disertasi saya. Terima kasih telah memberikan kesempatan pada saya untuk menimba ilmu di divisi ini, menjadi guru kami selayaknya orang tua yang banyak mendidik penulis, memberikan ilmu,

akhlak, nasihat, rasa kekeluargaan, taushiyah dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Ratna Maila Dewi, SpPD, K-EMD, FINASIM, Sekretaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH periode 2023-2027, Staf Divisi Endokrin Metabolik Diabetes sekaligus penguji disertasi saya. Terima kasih telah memberikan kesempatan pada saya untuk menimba ilmu di divisi ini, mengayomi selayaknya orang tua, bimbingan, nasihat, perhatian, pendidikan akhlak, rasa kekeluargaan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Nur Riviati, SpPD, K-GER, FINASIM, Ketua Divisi Geriatri sekaligus penguji disertasi saya. Terima kasih banyak atas bimbingan, ilmu, nasihat dan motivasi yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Zen Ahmad, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua Divisi Pulmonologi. Terima kasih atas ilmu yang diberikan, akhlak, nasihat, motivasi, petunjuk dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (Sp1) Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Alergi Immunologi. Terima kasih atas bimbingan, ilmu dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Yenny Dian Andayani, SpPD, K-HOM, FINASIM, Ketua Divisi Hematologi Onkologi Medik. Terima kasih atas bimbingan, ilmu, nasihat, petunjuk dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Suyata, SpPD, K-GEH, FINASIM, Ketua Divisi Gastro Enterohepatologi. Terima kasih atas bimbingan, ilmu, nasihat, petunjuk dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Harun Hudari, SpPD, K-PTI, FINASIM, Ketua Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi. Terima kasih atas bimbingan, ilmu, nasihat, petunjuk dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk bisa menjadi seorang internis yang baik: **dr. A. Fuad Bakry, SpPD, KGEH, FINASIM; dr. Ian Effendi, SpPD, KGH, FINASIM; dr. Ahmad Rasyid, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Syadra Bardiman, SpPD, K-GEH FINASIM; Dr. dr. Joni Anwar, SpP; dr. Norman Djamaludin, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. dr. Erwin Sukandi, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Ferry Usnizar, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Syamsu Indra, SpPD, K-KV, FINASIM, MARS, Ph.D; dr. Vidi Orba Busro, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. Imam Suprianto, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. Djunaidi AR, SpPD, FINASIM (Rahimahullah); dr. Novadian, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. Sudarto, SpPD, K-P FINASIM; dr. Erwin Azmar, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Surya Darma, SpPD, K-R, FINASIM; Dr. dr. Yuniza, SpPD, K-AI, FINASIM; dr. Suprapti, K-GH, FINASIM; dr. Rukiah Chodilawati, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Imran Soleh, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Muhammad Ali Apriansyah, SpPD, K-Psi, FINASIM (Rahimahullah); dr. Mega Permata, SpPD, K-PTI, FINASIM; dr. RA. Linda Andriani, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Muhammad Reagan, SpPD, KR, FINASIM; dr. Rouly Pola Pasaribu, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Muhammad Ayus Astoni, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. Natalie Duyen, SpP (K); dr. Dini Rizkie Wijayanti, SpP; dr. Anjab Akmal Sya'roni, SpPD, KGEH, FINASIM; dr. Yudhie Tanta, SpPD, KKV, FINASIM; dr. Erty Sundarita, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Aisyah Wirdah, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Ridzqie Dibyantari, SpPD, K-GER, FINASIM; dr. Mita Adriani, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Nelda Aprilia Salim, SpPD, K-PTI, FINASIM** yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan serta kebersamaan selama penulis menjalani pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdianannya : **dr. H. Ardaya, SpPD, K-GH** ; **dr. Budi Mulyono, SpPD, KHOM**; **dr. H. Soerasmo, SpPD, K-EMD (Rahimahullah)**; **dr. F. Hadi Halim, SpPD, K-P**; dan **dr. H. Edwar Oemar, SpPD (Rahimahullah)**; **Prof. dr. Akmal Sya'roni, DTM&H, K-PTI, FINASIM (Rahimahullah)** atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Dekan dan staf Dekanat Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang.

Terima kasih juga atas segala bantuan dan kerjasamanya kepada tenaga kependidikan, **Mba Mey Fanny Anggraini, Ratna Suri, Nina Kurnia, Randy Cristy, Humairo, Cindy Oktaliza, Hendri dan Aisyah.**

Terima kasih kepada **dr. Melani** dan **dr Indah Aprilia**, teman seperjuangan penulis dalam penelitian ini. Terima kasih atas kebersamaan, kerjasama dan saling *support* selama penelitian ini.

Terima kasih kepada pihak Farmasi RSMH **mba Suci Sutma, S. Farm, Apt** dan **mba Amalia, S. Farm, Apt**, perawat poli DM Terpadu **yuk Dwita Tatang**, petugas Laboratorium Prodia khususnya **mba Ayu**, petugas MSC **mba Nur Adian Shahab**. Terima kasih atas bantuannya, kerjasama dan kebersamaan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih juga yang tak terhingga kepada semua pasien penelitian dan keluarga yang bersedia ikut serta dalam penelitian ini.

Rekan seangkatan Juli 2022; **dr. Alif Fathurrachman, SpPD, KPMK**; **dr. Febry Rahmayani, SpPD, K-GEH, FINASIM**; **dr. Nelila Fitri Siregar, SpPD, K-GEH, FINASIM**; **dr. Rizki Aliana, SpPD, FINASIM**; **Dr. dr, Elfiani, SpPD, FINASIM**; **dr. Novandra Abdillah, SpPD FINASIM**; **dr. Rery TFY, SpPD, FINASIM**. Terima kasih atas kerjasama, kebersamaan dan saling *support* satu sama lain. Semua akan indah pada waktunya.

Terima kasih kepada senior-senior; **dr. Ardianto, SpPD, K-EMD, FINASIM**; **dr. Della Fitri Cana, SpPD, K-EMD, FINASIM**; **dr. Herleni Kartika, SpPD, K-GH, FINASIM**; **dr. Deddy Primadona Mulia, SpPD, K-GH, FINASIM**; **dr. Kgs. M. Yusuf Arief Akbar, SpPD, K-GH, FINASIM**; **dr. Syahpri Putra Wangsa, SpPD, K-GH, FINASIM**. Terima kasih atas bimbingan, motivasi, kebersamaan dan rasa kekeluargaan selama penulis menjalani pendidikan.

Terima kasih juga sebesar-besarnya kepada seluruh peserta Pendidikan Dokter Sp1 dan Sp2 Ilmu Penyakit Dalam tanpa terkecuali, **dr. Putri Muthia, SpPD, FINASIM**; **dr. Dwi Indira Setyorini, SpPD, FINASIM**; **dr. Chairil Makky, SpPD FINASIM**; **dr. Edy Nur Rachman, SpPD FINASIM**; **dr. Eva Julita, SpPD, FINASIM**; **dr. Zulfikar Abadi, SpPD, FINASIM**; **dr. Eunike, SpPD**; **dr. Teguh Setiadi, SpPD, FINASIM**; **dr. Ety Febriyanti, SpPD, FINASIM**; **dr. Ninda Septia Yuspar, SpPD, FINASIM**; **dr. Rita Sriwulandari, SpPD, FINASIM**; **dr. Desy Hariyanti, SpPD, FINASIM**; **dr. A. Khaeril, SpPD FINASIM**; **dr. Zacky A, SpPD**; **dr. Kurniawan, SpPD**; **dr. Lian Lanrika Lubis, SpPD, FINASIM**; **dr. Zainal Fahmi, SpPD, FINASIM**; **dr. Aprizal, SpPD, FINASIM**; **dr. A Fachri Indra P, SpPD, FINASIM**; **dr. Mohammad Topan, SpPD, FINASIM**; **dr. Sartika Sadikin, SpPD, FINASIM**, **dr. Zulaikha SpPD**; **dr. Nadia Karimah, SpPD, FINASIM**; **dr. Rostika Dewi, SpPD, FINASIM**; **dr. Ida Trikandiani, SpPD, FINASIM**; **dr. Anton Purnomo, SpPD, FINASIM**; **dr. Khoirun Mukhsinin Putra, SpPD**; **dr. Maya Puspita Sari, SpPD**; **dr. Adithya Wicaksana, SpPD, FINASIM**, terimakasih atas kebersamaan, kerjasama dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan subspesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Sembah sujud dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua kami, ayahanda **Ir. H. Kamaluddin Sipayung** dan ibunda **Hj. Masrida Manggus Rachman**, yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasihat, motivasi dan doa yang tiada henti serta kesempatan yang luas kepada kami untuk meraih pendidikan yang diinginkan. Mohon maaf karena sering direpotkan karena urusan pendidikan kami. Demikian juga ucapan terima kasih yang sama kepada mertua kami, ayahanda **Drs. H. Ibrahim Fuadi (Rahimahullah)** dan ibunda **Hj. Siti Balkis**. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan kasih sayang, keberkahan, hidayah dan maghfirah-NYA. Juga kepada seluruh saudara dan keluarga kami yang tercinta, terima kasih atas kasih sayang, doa, juga bantuan moril dan materil selama penulis menjalani pendidikan ini. Semoga Allah membalas dengan kebaikan yang berlipat ganda. Teristimewa untuk suami tercinta **Zamroni, SE**, terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan dan izinnya, dukungan, pengertian, penantian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama menjalani pendidikan. Khusus untuk anak- anakku tercinta **Nailah Atha Kamila** dan **Almerza Zahran**, mohon maaf kalau mama belum bisa memberikan kasih sayang dan perhatian yang banyak, terima kasih atas pengertian, kemandirian dan memahami keadaan serta keterbatasan mama sebagai orang tua, memberikan semangat serta penghibur selama mama menjalani proses pendidikan.

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala terbaik kepada semua pihak atas bantuan selama penulis menjalani pendidikan dan disertasi ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Palembang, Februari 2025

Penulis

Merylla Filianty Sipayung

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	
Abstrak	i
<i>Abstract</i>	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	x
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel	xiv
Daftar Singkatan	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Hipotesis Penelitian	4
1.4. Tujuan Penelitian	4
1.4.1. Tujuan Umum	4
1.4.2. Tujuan Khusus	4
1.5. Manfaat Penelitian	5
1.5.1. Manfaat Akademis	5
1.5.2. Manfaat Klinis	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Diabetes Melitus	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Epidemiologi	6
2.1.3. Patofisiologi	6
2.2. Inflamasi pada DM Tipe 2	8
2.3. Penanda Inflamasi pada DM Tipe 2	12
2.3.1. IL-1 β	12
2.3.2. IL-6	15
2.3.3. TNF- α	17
2.4. Diacerein	18
2.4.1. Struktur	18

2.4.2.	Mekanisme Farmakologi Diacerein pada DM	19
2.4.2.1.	Resistensi Insulin.....	19
2.4.2.2.	Inflamasi	20
2.4.2.3.	Stres Oksidatif.....	22
2.4.2.4.	Farmakokinetik Diacerein.....	22
2.4.2.5.	Efek Samping	23
2.4.3.	Penelitian-Penelitian Diacerein pada DM Tipe 2	23
2.5.	Kerangka Teori.....	28
2.6.	Kerangka Konsep	29
BAB 3.	METODE PENELITIAN	30
3.1.	Desain Penelitian.....	30
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	30
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	30
3.3.2.	Sampel Penelitian	31
3.3.3.	Besaran Sampel Penelitian	31
3.3.4.	Cara Pengambilan Sampel	32
3.3.5.	Randomisasi	32
3.4.	Kriteria Penelitian.....	32
3.4.1.	Kriteria Inklusi.....	32
3.4.2.	Kriteria Eksklusi	33
3.4.3.	Kriteria <i>Drop-out</i>	33
3.4.4.	Kriteria <i>Withdrawal</i>	33
3.5.	Variabel Penelitian.....	33
3.6.	Batasan Operasional	34
3.7.	Cara Kerja	37
3.7.1.	Prosedur Penelitian	37
3.7.2.	Prosedur Pemeriksaan Serum IL-1 β	38
3.8.	Alur Penelitian.....	42
3.9.	Analisis Data	43
3.10.	Persyaratan Etik.....	43
BAB 4.	HASIL PENELITIAN.....	44
4.1.	Karakteristik Subjek Penelitian.....	45
4.2.	Kadar IL-1 β , HbA1c dan GDP Sebelum dan Setelah Perlakuan.....	49

4.3.	Perbandingan Selisih Kadar IL-1 β , HbA1c dan GDP Kelompok Diacerein dan Plasebo	52
4.4.	Analisis Multivariat Penurunan Kadar HbA1c dan GDP	53
4.5.	Profil Keamanan.....	56
BAB 5.	PEMBAHASAN	57
5.1.	Karakteristik Subjek Penelitian.....	57
5.2.	Kadar IL-1 β , HbA1c dan GDP Sebelum dan Setelah Perlakuan.....	60
5.3.	Perbandingan Selisih Kadar IL-1 β , HbA1c dan GDP Kelompok Diacerein dan Plasebo	63
5.4.	Analisis Multivariat Penurunan Kadar HbA1c dan Gula	64
5.5.	Profil Keamanan.....	66
5.6.	Keterbatasan Penelitian	67
BAB 6.	SIMPULAN DAN SARAN.....	69
6.1.	Simpulan.....	69
6.2.	Saran.....	69
	DAFTAR PUSTAKA.....	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Patofisiologi DM tipe 2	8
Gambar 2.2.	Hiperglikemia dan stres oksidatif	10
Gambar 2.3.	Hiperglikemia, ROS dan inflamasi	10
Gambar 2.4.	Mekanisme patofisiologi aktivasi imun dan sel T	12
Gambar 2.5.	Inflamasi yang diinduksi IL-1 β pada sel β pankreas	13
Gambar 2.6.	IL-1 β sebagai <i>master regulator</i> inflamasi	14
Gambar 2.7.	Pensinyalan klasik dan trans-klasik IL-6	15
Gambar 2.8.	Efek metabolik IL-6 pada pulau pankreas	16
Gambar 2.9.	Mekanisme inflamasi TNF- α	17
Gambar 2.10.	Tanaman <i>Rheum Palmatum L (Cassia gender)</i>	18
Gambar 2.11.	Struktur diacerein dan rhein	19
Gambar 2.12.	Mekanisme farmakologi rhein pada aktivitas heksosamin	20
Gambar 2.13.	Peran diacerein pada inflamasi	21
Gambar 2.14.	Mekanisme rhein menghambat stres oksidatif pada DM	22
Gambar 3.1.	Proses persiapan standar	40
Gambar 4.1.	Alur penelitian berdasarkan CONSORT 2010 <i>Flow Diagram</i>	45
Gambar 4.2.	Perbandingan kadar IL-1 β , HbA1c dan GDP kelompok diacerein dan plasebo	51

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Studi-studi pemberian diacerein pada pasien DM tipe 2	27
Tabel 4.1. Karakteristik subjek penelitian.....	46
Tabel 4.2. Kadar IL-1 β , HbA1c dan GDP sebelum dan setelah perlakuan.....	50
Tabel 4.3. Perbandingan selisih kadar IL-1 β , HbA1c dan GDP kelompok diacerein dan placebo	53
Tabel 4.4. Analisis multivariat penurunan kadar HbA1c terhadap variabel lain...	54
Tabel 4.5. Analisis multivariat penurunan kadar GDP terhadap variabel lain	55

DAFTAR SINGKATAN

ADAM	: <i>A Disintegrin and Metalloprotease</i>
AP-1	: <i>Activator protein 1</i>
AMPK	: <i>Adenosin Monofosfat Kinase</i>
ALT	: <i>Alanin transaminase</i>
AST	: <i>Aspartat aminotransferase</i>
CCL2	: <i>Chemochin ligand 2</i>
CCL3	: <i>Chemochin ligand 3</i>
CXCL8	: <i>CXC chemochin ligand 8</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DM	: <i>Diabetes melitus</i>
Drp	: <i>Dynamin-related protein</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ERK	: <i>Ekstracelluler signal regulated kinase</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FFA	: <i>Free fatty acid</i>
FA	: <i>Fruktosamin</i>
GDP	: <i>Gula darah puasa</i>
GFAT	: <i>Glutamin fruktosa-6-fosfataminotransferase</i>
GLP1	: <i>Glucagon like peptide 1</i>
GLUT	: <i>Glucose transporters</i>
Gp 130	: <i>Glicoprotein 130</i>
GG	: <i>Glycosylation Gap</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin Glikosilat</i>
HBP	: <i>Hexosamine Biosynthesis Pathway</i>
I κ B	: <i>Ikappa B kinase</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-6R	: <i>Interleukin 6 receptor</i>
IL-6mRNA	: <i>Interleukin 6 Messenger Ribonucleic Acid</i>
IL-1RI	: <i>Interleukin 1 receptor type 1</i>
IRS	: <i>Insulin receptor substrate</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IAPP	: <i>Islet Amyloid Polipeptida</i>
JNK	: <i>Jun N-terminal kinase</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MYD 88	: <i>Myeloid differentiation primary response protein 88</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>

NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NLRP3	: <i>NOD-like receptor protein 3</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
pAkt	: <i>Activated protein kinase</i>
PIR- β	: <i>Phosphorylated insulin receptor type beta</i>
PTP1 β	: <i>Protein-tyrosine phosphatase 1 beta</i>
PI	: <i>Phosfatidil Inositol</i>
P13k	: <i>Phosfatidilinositol-3-kinase</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RR	: <i>Rasio Resiko</i>
SGLT2	: <i>Sodium glucose co transport 2</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TXNIP	: <i>Thioredoxin-interacting protein</i>
UDP	: <i>Uridine Diphosphatase</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu gangguan metabolisme yang paling banyak terjadi di seluruh dunia dan merupakan masalah kesehatan yang utama karena prevalensinya yang semakin meningkat dan progresivitas penyakitnya. Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah, baik akibat kelainan pada sekresi insulin, aksi kerja insulin dan atau keduanya.^{1,2} Menurut data terbaru dari Federasi Diabetes Internasional tahun 2021 menunjukkan bahwa sekitar 537 juta orang saat ini terkena kondisi ini dan jumlah ini diperkirakan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) DM di Indonesia tahun 2018 prevalensinya 8,5% dan meningkat menjadi 11,7% pada tahun 2023. Pengendalian glikemik yang buruk pada pasien DM dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, seperti retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan masalah kardiovaskular. Di sisi lain, inflamasi juga dapat berkontribusi pada perkembangan komplikasi diabetes dan berisiko memperburuk kondisi penderita.^{3,4,5}

Resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas adalah mekanisme patologis utama yang terlibat dalam perkembangan dan progresivitas DM tipe 2. Inflamasi telah lama dianggap sebagai komponen utama diabetes. Peningkatan kadar glukosa darah menyebabkan respons inflamasi yang tidak diinginkan, yang dapat diperburuk oleh perantara inflamasi yang diproduksi oleh adiposit dan makrofag dalam jaringan adiposa. Proses ini dapat memulai keadaan inflamasi kronis derajat rendah yang menginduksi cedera pada sel beta pankreas, yang

kemudian menyebabkan produksi insulin yang tidak memadai dan menyebabkan hiperglikemia.^{6,7}

Sitokin pro inflamasi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), *Interleukin-1 beta* (IL-1 β), *Interleukin-6* (IL-6) dan kemokin meningkat pada pasien DM tipe 2. Salah satu mekanisme utama yang mendasari DM tipe 2 adalah resistensi insulin. Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa inflamasi kronis derajat rendah memainkan peran penting dalam patogenesis resistensi insulin. Sitokin proinflamasi yang berlebihan menstimulasi beberapa sinyal inflamasi seperti jalur *Nuclear factor kappa B* (NF- κ B) dan *Jun N-terminal kinase* (JNK), yang mengakibatkan gangguan pada sinyal insulin. Di antara penanda inflamasi yang muncul dan diamati terkait dengan kerusakan sel beta pankreas adalah IL-1 β , suatu sitokin pro inflamasi yang memodulasi proses metabolisme penting termasuk sekresi insulin dan apoptosis sel beta pankreas. Selama terjadi inflamasi, makrofag sel beta merupakan kontributor utama produksi dari IL-1 β . Bae JH dkk melakukan penelitian dengan mengukur kadar IL-1 β dalam plasma darah dari 141 pasien dengan DM tipe 2 dan 22 subjek sehat tanpa diabetes sebagai kontrol. Kadar IL-1 β secara signifikan lebih tinggi pada plasma dari pasien DM tipe 2 dibandingkan dengan subjek sehat. Mengingat hubungan antara inflamasi dan patogenesis DM tipe 2, pengobatan antiinflamasi mungkin bermanfaat sehingga dengan demikian terapi dengan penargetan inflamasi dapat menjadi pilihan terapi tambahan pada DM tipe 2.^{7,8,9,10}

Diacerein yang merupakan derivat *anthraquinone* dengan rhein sebagai metabolit aktifnya adalah senyawa yang ditemukan dalam tumbuhan seperti rhubarb dan memiliki potensi antiinflamasi yang bekerja dengan menghambat sintesis IL-1 β serta pengaruh terhadap metabolisme glikemik. Diacerein sebelumnya telah banyak digunakan dalam pengobatan di bidang Reumatologi khususnya untuk pengobatan osteoarthritis, dimana keadaan inflamasi pada pasien osteoarthritis juga terdapat peran dari IL-1 β . Pada pasien osteoarthritis diacerein memiliki peran terhadap remodeling tulang subkondrial dan dosis awal yang dianjurkan adalah 50 mg sekali sehari selama 2 – 4 minggu pertama pengobatan. Pada pasien DM tipe 2 pemberian dosis diacerein 50 mg dua kali sehari dapat

meningkatkan sekresi insulin dan memperbaiki kendali glikemik serta anti inflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diacerein dapat memiliki peran dalam meningkatkan kendali glikemik dan mengurangi tingkat inflamasi pada penderita DM.^{11,12,13}

Li D dkk, melakukan penelitian pemberian antiinflamasi pada pasien DM tipe 2 yang salah satunya adalah diacerein. Terapi antiinflamasi secara signifikan dapat menurunkan kadar gula darah puasa (GDP), hemoglobin terglikasi (HbA1c), protein C-reaktif (CRP) dan IL-1 β . Sejalan dengan penelitian tersebut, Jangsiripornpakorn J dkk melaporkan bahwa diacerein menghambat sintesis dan aktivitas sitokin pro inflamasi, mengurangi infiltrasi makrofag dalam jaringan adiposa dan dengan demikian meningkatkan sensitivitas dan pensinyalan insulin. Pada penelitian ini diberikan diacerein dosis rendah pada pasien DM tipe 2 dengan kendali glikemik yang buruk, meskipun telah diobati dengan setidaknya tiga obat penurun glukosa. Hasil dari penelitian ini didapatkan kadar HbA1c menurun secara signifikan pada kelompok diacerein, sedangkan kadar gula darah puasa tidak menurun secara signifikan.^{14,15}

Zhang Qi dkk, melakukan penelitian meta-analisis untuk memeriksa efek dan keamanan diacerein pada pasien DM tipe 2. Diacerein secara signifikan mengurangi glikemia puasa dan HbA1c. Pasien yang diberikan durasi diacerein \leq 12 minggu mengalami penurunan glikemia puasa dan HbA1c yang lebih besar dibandingkan dengan durasi pemberian $>$ 12 minggu. Selain itu, dibandingkan dengan plasebo, diacerein menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam risiko relatif (RR) gejala gastrointestinal, terutama pada subkelompok penelitian dengan durasi pemberian $>$ 12 minggu.¹⁶

Berdasarkan beberapa referensi penelitian tersebut dan latar belakang keterlibatan sitokin pro inflamasi, kami melakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas pemberian diacerein dengan dosis 50 mg dua kali sehari dalam waktu jangka pendek selama 90 hari sebagai terapi tambahan dan diharapkan dapat menurunkan inflamasi dan mempercepat perbaikan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas penambahan diacerein terhadap kadar IL-1 β pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang ?
2. Bagaimana efektivitas penambahan diacerein terhadap kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang ?

1.3. Hipotesis Penelitian

1. Penambahan diacerein dapat menurunkan kadar IL-1 β pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang.
2. Penambahan diacerein dapat memperbaiki kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas penambahan diacerein terhadap kadar IL-1 β dan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar IL-1 β serum sebelum dan sesudah penambahan diacerein pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.
2. Mengukur kadar HbA1c dan GDP sebelum dan sesudah penambahan diacerein pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.
3. Menganalisis perubahan kadar IL-1 β serum sebelum dan sesudah penambahan diacerein pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.
4. Menganalisis perubahan kadar HbA1c dan GDP sebelum dan sesudah penambahan diacerein pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Akademis

1. Penelitian ini dapat menjadi sumbangan ilmiah mengenai efektivitas penambahan diacerein terhadap kadar IL-1 β dan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.
2. Penelitian ini dapat menjadi informasi awal pada penelitian selanjutnya, khususnya dalam mengetahui efektivitas penambahan diacerein terhadap kadar IL-1 β dan kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.

1.5.2 Manfaat Klinis

1. Pemberian diacerein dapat dipertimbangkan menjadi terapi tambahan dalam menurunkan kadar IL-1 β dan memperbaiki kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi sumbangan data yang dapat digunakan sebagai landasan penelitian berikutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia - 2021
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*.2020;36(1):67-74
3. Boyko EJ, Magliano DJ, Karuranga S, et al. The IDF Diabetes Atlas 10th. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021:5
4. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2023. *Lap Nas 2023*. Published online 2023:1
5. Tim Riskesdas. Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. Lemb Penerbit Balitbangkes. Published online 2018:156
6. Dlundla PV, Mabhida SE, Ziqubu K, et al. Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. *World J Diabetes*. 2023;14(3):130-146
7. Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycemia, oxidative stress and inflammatory markers: Original article. *Redox report*, 2017;22(6),257-264
8. Guo S, Guo X, Zhang H, Zhang X, Li Z. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *Journal of Diabetes Research*. 2020:e2593792
9. Alfadul, H, Sabico, S, Al-Daghri, N. M. The role of interleukin-1 β in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 901616.
10. Bae, J. H., Jo, S., Kim, S. J., Lee, J. M., Jeong, J. H., Kang, J. S., & Moon, J. S. Circulating cell-free mtDNA contributes to AIM2 inflammasome-mediated chronic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Cells*, 2019, 8(4), 328.
11. Roy T, Chowdhury RR, Chakraborty P, Dey S, Chatterjee TK. Pharmacological applications of diacerein: A review. *ijhs*. Published online May 27, 2022
12. Pelleties JM, Pelleties JP. Effect of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskel* 2010;2(2):95-104
13. Almezgagi, M, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 131: 110594.

14. Li D, Zhong J, Zhang Q, Zhang J. Effects of anti-inflammatory therapies on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Immunology*. 2023;14.
15. Jangsiripornpakorn J, Srisuk S, Chailurkit L, Nimitphong H, Saetung S, Ongphiphadhanakul B. The glucose-lowering effect of low-dose diacerein and its responsiveness metabolic markers in uncontrolled diabetes. *BMC Research Notes*. 2022;15(1):91.
16. Zhang, Q, et al. The effect and safety of diacerein in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*, 2017, 6.6: 97.
17. Joel Rodriguez-Saldana. The Diabetes Textbook. Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. 2019
18. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress, and inflammation : examining the links. *Int J physiol Pathophysiol pharmacol* 2019;11(3):45-63
19. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116(7):1793-1799
20. Donath MY, Schnetzler MB, Ellingsgaard H, Ehses JA. Islet Inflammation Impairs the Pancreatic β cell in type 2 Diabetes. *Journal physiology.org/journal/physiologgonline* 2023;24;325-328
21. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016;23:87
22. Fève B, Bastard JP. The role of interleukin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(6):305-311
23. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J obes Relat Metab Disord*.2003;27(3):53-55
24. Rehman K, Akash M.S.H. Nutrition and Diabetes Mellitus; How are they Interlinked? 2016;26(4);317-332
25. Akbari M. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*. 2018;26(3)
26. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor* 2015; Rev 26;435-487
27. Scheller J, Grotzinger J, Kose-John S. Updating interleukin 6 classic-and trans-signaling. *Signal Transducent* 2006;6:240-259
28. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(1):105-110.
29. Rajarajeswari D, Ramalingan K, Naidu J. Tumor necrosis factor-alpha in the development of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus.2011

30. Parkash J, Chaudhry MA, Rhoten WB. Tumor necrosis factor- α -induced changes in insulin -producing β -cells. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2005;286:982-993
31. Deng T, Du J, Yin Y, et al. Rhein for treating diabetes mellitus: A pharmacological and mechanistic overview. *Frontiers in pharmacology*. 2023;13.
32. Matthael, S, et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine reviews*, 2000, 21.6: 585-618.
33. Cheng I, Chen Q, Chen J. A research update on the therapeutic potential of rhein and its derivatives. *Eur. J. Pharmacol.*2021;899:173908
34. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehse JA. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:325-331
35. Villar MM del, Martínez-Abundis E, Preciado-Márquez RO, González-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61:188-192
36. Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerein Improves Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity in Mice on a High-Fat Diet. *Endocrinology*. 2011;152(11):4080-4093
37. Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, Loureiro AA, Viegas BB, Salles GF. Efficacy and Safety of Diacerein in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1356-1363.
38. Ramos-Zavala MG, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, González-López R, Santiago-Hernández NJ. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1591-1594
39. Tres GS, Fuchs SC, Piovesan F, et al. Effect of Diacerein on Metabolic Control and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Using Antidiabetic Agents: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Res*. 2018;2018:4246521
40. M. Sopiudin D. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Salemba Medika. Jakarta.2012.p.167-192
41. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 24;340:c332.
42. Thorand B, Baumert J, Kolb H, Meisinger C, Chambless L, Koenig W, et al. Sex Differences in the Prediction of Type 2 Diabetes by Inflammatory Markers. *Diabetes Care*. 2007 Apr 1;30(4):854–60.

43. Henstridge DC, Abildgaard J, Lindegaard B, Febbraio MA. Metabolic control and sex: A focus on inflammatory-linked mediators. *British J Pharmacology*. 2019 Nov;176(21):4193–207.
44. Piovesan F, Tres GS, Moreira LB, Andrades ME, Lisboa HK, Fuchs SC. Effect of diacerein on renal function and inflammatory cytokines in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *PLOS ONE*. 2017 Oct 19;12(10):e0186554.
45. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, Siddiqui SS, Moin S, Owais M. Emerging role of Interleukins IL-23/IL-17 axis and biochemical markers in the pathogenesis of Type 2 Diabetes: Association with age and gender in human subjects. *Int J Biol Macromol*. 2017 Dec;105(Pt 1):1279–88.
46. Shamshirgaran SM, Mamaghanian A, Aliasgarzadeh A, Aiminisani N, Iranparvar-Alamdari M, Ataie J. Age differences in diabetes-related complications and glycemic control. *BMC Endocrine Disorders*. 2017 May 4;17(1):25.
47. Böni-Schnetzler M, Méreau H, Rachid L, Wiedemann SJ, Schulze F, Trimigliozzi K, et al. IL-1beta promotes the age-associated decline of beta cell function. *iScience*. 2021 Nov;24(11):103250.
48. Boye KS, Lage MJ, Shinde S, Thieu V, Bae JP. Trends in HbA1c and Body Mass Index Among Individuals with Type 2 Diabetes: Evidence from a US Database 2012-2019. *Diabetes Ther*. 2021 Jul;12(7):2077–87.
49. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014 Aug;105(2):141–50.
50. Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, Meshkani R. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Translational Research*. 2016 Jan 1;167(1):228–56.
51. Westwell-Roper CY, Ehses JA, Verchere CB. Resident Macrophages Mediate Islet Amyloid Polypeptide-Induced Islet IL-1 β Production and β -Cell Dysfunction. *Diabetes*. 2014 Apr 12;63(5):1698–711.
52. Abd El-Hameed AM, Eskandrani AA, Salah Abdel-Reheim E, Abdel Moneim A, Addaleel W. The amelioration effect of antidiabetic agents on cytokine expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2024 May 1;32(5):102029
53. Kothari V, Galdo JA, Mathews ST. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. *J Inflamm Res*. 2016 Apr 11;9:27-38.
54. Neelofar K, Ahmad J. Glycosylation Gap in Patients with Diabetes with Chronic Kidney Disease and Healthy Participants: A Comparative Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3):410–4.

55. FU, Yuqi, et al. Rhein: An Updated Review Concerning Its Biological Activity, Pharmacokinetics, Structure Optimization, and Future Pharmaceutical Applications. *Pharmaceuticals*, 2024, 17.12: 1665.
56. Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(5):733–43.
57. Ito C, Maeda R, Ishida S, Sasaki H, Harada H. Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000 Dec 1;50(3):225–30.