

ARTIKEL PENELITIAN

Efek Sitokin Proinflamasi TnF - Alpha pada Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2: Tinjauan Literatur**Khaidir Yusuf,¹ Legiran²**^{1,2} Departemen Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia**Abstrak**

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) salah satu mediator proinflamasi terpenting yang secara kritis terlibat dalam perkembangan resistensi insulin dan patogenesis diabetes melitus tipe II (T2DM). Peningkatan kadar TNF- α menginduksi resistensi insulin pada adiposit dan jaringan perifer. Tinjauan literatur pada penelitian ini menggunakan *database PubMed* dan *Science direct* terhadap artikel yang membahas TNF-alpha pada diabetes melitus tipe 2 dalam 5–10 tahun terakhir. Kata kunci dicari dengan satu kata atau dikombinasikan dengan kata kunci lainnya. Penyaringan dilakukan dari artikel berbahasa inggris. Tnf-alpha dan penyakit diabetes melitus tipe 2 ada keterkaitan. Pada literatur dikatakan patogenesis diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dan perkembangan resistensi insulin ditandai oleh beberapa faktor stimulasi, terutama pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan peningkatan berbagai sitokin pro-inflamasi. *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) adalah salah satu mediator proinflamasi terpenting yang terlibat dalam perkembangan resistensi insulin dan patogenesis T2DM. *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) terlibat dalam banyak patologi manusia, termasuk penyakit autoimun, resistensi insulin terkait obesitas, komplikasi kardiovaskular dan kanker, serta berperan terjadi peradangan kronis pada ginjal yang merupakan bentuk komplikasi diabetes tipe 2. Pada penelitian lain juga menguatkan pendapat peneliti dijelaskan bahwa efek sitokin pro inflamasi dan anti-inflamasi (TNF-a) dapat mengganggu jalur persinyalan insulin sehingga menyebabkan resistensi insulin pada sel B-pancreas. Simpulan penelitian ini adalah TNF- α menyebabkan resistensi insulin dan menyebabkan seseorang menderita diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2; resistensi insulin; TNF-alpha**Proinflammatory Cytokine TNF Alpha Effects in Type 2 Diabetes Mellitus Disease: a Literature Review****Abstract**

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is one of the most crucial proinflammatory mediators critically involved in the development of insulin resistance and the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Elevated levels of TNF- α induce insulin resistance in adipocytes and peripheral tissues. A literature review was conducted using databases such as PubMed and Science direct to explore articles discussing TNF-Alpha in type 2 diabetes over the past 5–10 years. Keywords were searched individually or in combination with others, and articles in English were screened. The literature reveals a connection between TNF-alpha and type 2 diabetes mellitus. The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the development of insulin resistance are characterized by various stimulating factors, particularly the formation of reactive oxygen species (ROS) and an increase in various pro-inflammatory cytokines. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is identified as one of the key proinflammatory mediators involved in insulin resistance development and T2DM pathogenesis. TNF- α is implicated in various human pathologies, including autoimmune diseases, obesity-related insulin resistance, cardiovascular complications, cancer, and plays a role in the occurrence of chronic inflammation in the kidneys, a form of complication in type 2 diabetes. Other studies support the notion that the effects of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (TNF- α) can disrupt insulin signaling pathways, leading to insulin resistance in pancreatic B cells. In conclusion, this research indicates that Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) can induce insulin resistance, contributing to the onset of type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus; insulin resistance type 2; TNF-alpha

Received: 23 Okt 2023; Revised: 3 Jan 2024; Accepted: 5 Jan 2024; Published: 31 Jan 2024

Korespondensi: Khaidir Yusuf, Departemen Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia. Jl. Dokter Muhammad Ali, Sekip Jaya, Kota Palembang 30114, Provinsi Sumatera Selatan. *E-mail:* khaidiryusuf024@gmail.com

Pendahuluan

Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) pada awalnya pengendali utama respons peradangan dalam tubuh dan terlibat dalam penyebab beberapa penyakit peradangan dan autoimun.¹ *Tumor necrosis factor* (TNF-α) merupakan sitokin pleiotropik yang dapat memberi sinyal dan dapat sekaligus berikatan dengan dua reseptor yang berbeda, yaitu reseptor TNF 1 (TNFR1) dan reseptor TNF 2 (TNFR2).^{2,3} Perangsangan pada jalur ini menimbulkan berbagai respons seluler di antaranya kelangsungan hidup sel, diferensiasi, dan proliferasi. Pada saat kondisi persinyalan ini tidak tepat atau berlebihan maka aktivasi pensinyalan TNF-α dapat menyebabkan perkembangan komplikasi patologis.^{4,5}

Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) diproduksi oleh monosit atau makrofag sebagai sitokin proinflamasi yang berperan sebagai prototipikal dan kemotaktan neutrofil pada saat ada respons imunologis dan dapat juga dihasilkan oleh sel endotel, limfosit, dan jaringan adiposa.⁴ *Tumor necrosis factor-α* (TNF-α) memiliki keterlibatan peradangan sistemik dan juga merupakan sitokin penting dalam reaksi fase akut seperti beberapa molekul inflamasi lainnya termasuk IL-8, CCL2-4, matriks metalopeptidase, prostaglandin, spesies oksigen reaktif (ROS), dan intermediet nitrogen reaktif (RNI).^{6,7} Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan TNF-α terlibat dalam pembentukan resistensi insulin.⁸ Resistensi insulin merupakan keadaan yang mendasari terjadinya diabetes melitus tipe 2 yang merupakan suatu keadaan yang bersifat patologi dengan ditandai adanya hiperglikemia yang disebabkan oleh fungsi insulin terganggu berkaitan dengan sekresi insulin maupun fungsi.^{9,10}

Sementara etiologi semua jenis diabetes bervariasi, diet seimbang, sebagai salah satu faktor risiko reversibel memainkan peran utama dalam tiap-tiap jenisnya dalam mencapai dan mempertahankan kontrol metabolisme yang baik, yang bersama dengan modifikasi gaya hidup yang sedang berlangsung.¹¹ Diabetes melitus tipe II (DMT2) adalah penyakit multifaktorial dan penyebab utama kematian dini.¹² Pada tahun 2030, jumlah penderita diabetes diperkirakan sekitar 439 juta jiwa di seluruh dunia.¹³

Terdapat dua faktor utama yang menyebabkan kelainan pada diabetes melitus tipe 2 terdapat, yaitu sekresi insulin yang rusak oleh sel β-pankreas dan ketidakmampuan reseptor insulin untuk merespons hormon insulin secara normal.^{14,15} Kelainan pada salah satu mekanisme yang terlibat dalam proses ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme yang menyebabkan penyakit.¹⁶ Sitokin inflamasi dilaporkan bahwa mereka memiliki potensi untuk meningkatkan resistensi insulin dan menyebabkan DMT2.¹⁷

Di antara berbagai sitokin proinflamasi, TnF-α adalah salah satu mediator proinflamasi terpenting yang secara kritis terlibat dalam perkembangan

resistensi insulin dan patogenesis T2DM.¹⁸ Peningkatan kadar TNF-α menginduksi resistensi insulin pada adiposit dan jaringan perifer dengan merusak sinyal insulin melalui fosforilasi serin yang mengarah pada pengembangan DMT2.^{19,20} Penelitian bertujuan melihat dampak yang dihasilkan oleh sitokin proinflamasi TNF-α terhadap perkembangan penyakit diabetes tipe 2. Sitokin proinflamasi, khususnya TNF-α merupakan mediator inflamasi yang memainkan peran penting dalam penciptaan peradangan kronis yang secara langsung terkait dengan resistensi insulin, suatu karakteristik utama yang membedakan diabetes tipe 2.^{21,22}

Metode

Tinjauan literatur pada penelitian ini dengan menggunakan *database PubMed* dan *ScienceDirect*. Kriteria inklusi, yaitu 1. diterbitkan dalam bahasa Inggris; 2. diterbitkan periode tahun 2013–2023; 3. Artikel yang membahas efek sitokin proinflamasi tnf-alpha pada penyakit diabetes tipe 2; 4. *Subject areas Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*; 5. *Open access* dan *Open archive*. Kriteria eksklusi adalah artikel berbahasa indonesia, artikel diluar rentang waktu di atas 10 tahun, repositori, surat kabar, dan laporan.

Tabel 1 Framework Research Question

P	E	O	S
Pasien dengan diabetes tipe 2	Kadar TNF-Alpha dalam tubuh	Resistensi Insulin, Perkembangan Komplikasi Diabetes Tipe 2	Penelitian Observasional Retrospektif atau Prospektif

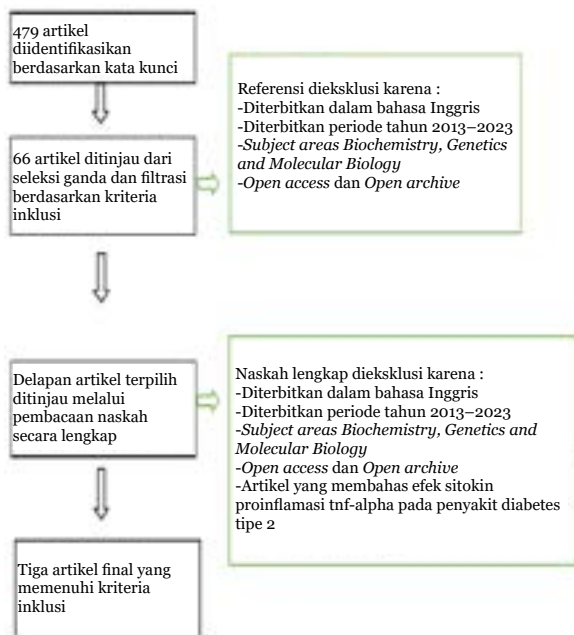
Alur pencarian: pencarian literatur memakai artikel tahun 2013–2023 menggunakan batasan bahasa Inggris, *free full text*, data 10 tahun terakhir. Kata kunci harus muncul pada judul/abstrak. Artikel yang digunakan berasal dari *database* elektronik *PubMed*, *Elsivier*, dan *google scholar*.

Dalam fase selanjutnya, dilakukan pemilihan artikel dengan menggunakan kata kunci dalam bahasa Inggris seperti "*proinflammatory*", "*Cytokine*", "*TnF-alpha*", "*effect*", dan "*Type 2 Diabetic Disease*." Pemilihan dilakukan sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan. Artikel-artikel yang muncul kemudian disortir hingga tidak ditemukan judul artikel yang sama. Setelah itu, artikel-artikel tersebut diurutkan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sebelumnya. Hasil akhir dari proses ini adalah sejumlah artikel yang akan dijadikan objek analisis.

Hasil

Setelah mengidentifikasi referensi yang sesuai dengan

istilah pencarian, ditemukan 479 referensi untuk diselidiki lebih lanjut. Setelah dilakukan seleksi ganda dan filtrasi dengan kriteria inklusi terdapat 66 referensi lolos seleksi. Selanjutnya, dilakukan telaah secara keseluruhan menghasilkan delapan referensi dengan abstrak dan teks lengkap. Terdapat lima artikel final yang memenuhi kriteria inklusi.



Gambar 1 Alur PRISMA Proses Pemilihan Studi

Pembahasan

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) adalah protein larut yang terlibat dalam banyak patologi manusia, termasuk penyakit autoimun, resistensi insulin terkait obesitas, komplikasi kardiovaskular dan kanker.²⁴ Pada kondisi tertentu TNF- α juga memiliki peran sebagai indikator terjadinya respon peradangan kronis pada ginjal yang merupakan bentuk komplikasi dari diabetes tipe 2.²⁵ Menurut penelitian oleh Tsvetelina V. Velikova dkk., TNF- α dapat mempengaruhi jalur pensinyalan insulin dan mengganggu fungsi normal insulin. Salah satu dampaknya adalah peningkatan aktivitas protein kinase serin/treonin, yang dapat menghambat kerja insulin pada reseptor insulin dan mengganggu jalur sinyal insulin.²⁶

Penelitian lain yang dilakukan oleh Muhammad Sajid Hamid Akash dkk., menjelaskan bahwa produksi TNF- α berperan penting dalam menyebabkan peradangan tertentu pada jaringan. Langkah proses ini melibatkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan aktivasi berbagai jalur yang dimediasi transkripsi. Ketika konsentrasi TNF- α meningkat, kerjanya dapat mengganggu sinyal insulin dan menyebabkan resistensi insulin pada adiposit dan jaringan perifer. Mekanisme ini terutama terjadi melalui fosforilasi serin, yang merupakan penyebab utama berkembangnya diabetes melitus tipe 2 (T2DM) atau resistensi insulin kronis.²⁷

Simpulan

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) dapat menyebabkan resistensi insulin dan menyebabkan seseorang

Tabel 2 Ekstraksi Artikel

No	Penulis/judul /Tahun	Hasil
1	Ritsu M, Kawakami K, Kanno E, Tanno H, Ishii K, Imai Y, dkk. <i>Critical role of tumor necrosis factor-α in the early process of wound healing in skin.</i> J Dermatology Dermatologic Surg. 2017.	Pengaruh pemberian TNF- α pada penyembuhan luka. Tikus diobati dengan TNF- α murni (25 μ g/kg) atau PBS, dan area luka dievaluasi pada hari ke 3 dan 7. Setiap kolom mewakili rerata \pm SD dari 18–24 luka. NS, tidak signifikan; $p < 0,05$. TNF- α memainkan peran penting dalam proses awal penyembuhan luka pada kulit dan bahwa pemberian TNF- α memiliki efek menguntungkan.
2	Ashcroft GS, Jeong MJ, Ashworth JJ, Hardman M, Jin W, Moutsopoulos N, dkk. <i>Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) is a therapeutic target for impaired cutaneous wound healing.</i> Wound Repair Regen [Internet]. 2012.	Peningkatan TNF- α menginduksi tidak hanya lebih banyak TNF- α (Gambar 3B; $p < 0,05$), tetapi secara bersamaan, memicu peningkatan enzim pengubah TNF- α (TACE) / ADAM17 (Gambar 3C, $p < 0,05$), mampu membelah TNF- α aktif terlarut 17kDa dari prekursor terkait membran 26kDa.
3	Cangara MH, Sari IW, Nelwan BJ, Kaelan C, Arsyadi G. <i>The relationship of tumor necrosis factor alpha levels and neutrophils with skin wound age caused by sharp trauma.</i> Bali Med J. 2022. ²³	Tingkat TNF- α dari sampel kulit terdeteksi di jaringan luka karena tingkat puncaknya berada pada kelompok pascatrauma 24 jam. Tingkat TNF- α dari sampel darah menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam tingkat TNF- α pada setiap kelompok ($p < 0,05$). Namun, kadar TNF- α dari sampel kulit tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara tiap-tiap kelompok. Dari mikroskopis pada pemeriksaan, terdapat perbedaan yang signifikan pada infiltrasi sel neutrofil pada semua golongan ($P < 0,05$). Neutrofil puncak pada 24.

menderita diabetes melitus tipe 2. TNF- α berperan dalam resistensi insulin melalui beberapa mekanisme penting. Pertama, sitokin ini mengganggu sinyal insulin dengan meningkatkan fosforilasi molekul terkait serin dan treonin sehingga menghambat respons normal sel terhadap insulin. Oleh karena itu, interaksi TNF- α dengan jalur pensinyalan insulin secara langsung berkontribusi terhadap penurunan sensitivitas sel terhadap hormon ini. Lebih jauh lagi, TNF- α menginduksi peradangan kronis dan stres oksidatif.

Pada jaringan adiposa, TNF- α menyebabkan peningkatan ekspresi gen pro-inflamasi yang melepaskan lebih banyak sitokin pro-inflamasi ke dalam sistem. Proses ini menciptakan lingkungan pro-inflamasi yang merusak dan merangsang produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Spesies oksigen reaktif dapat menyebabkan kerusakan struktural pada sel beta pankreas yang bertanggung jawab untuk produksi insulin dan berkontribusi terhadap memburuknya resistensi insulin.

Konflik Kepentingan

Penulis menegaskan tidak terdapat konflik kepentingan yang dapat memengaruhi integritas penelitian ini. Penelitian dilakukan dengan itikad baik dan profesionalisme yang tinggi, tanpa pengaruh pihak luar. Penulis tidak memiliki afiliasi atau kepentingan finansial yang dapat memengaruhi hasil penelitian ini. Temuan disajikan secara objektif berdasarkan analisis data dan penelitian yang dilakukan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengungkapkan rasa terima kasih atas kontribusi dari berbagai pihak yang telah memberikan dukungan serta memberikan gagasan dan ide yang berharga dalam penyelesaian artikel ini. Penulis sangat berharap bahwa artikel ini dapat menambah wawasan baru yang bermanfaat bagi masyarakat.

Daftar Pustaka

- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* [Internet]. 2008 Jan 1 [diunduh 3 Nov 2023];214(2):149–60. Tersedia dari: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.2287>
- Yang S, Wang J, Brand DD, Zheng SG. Role of TNF-TNF receptor 2 signal in regulatory t cells and its therapeutic implications. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Apr 19 [diunduh 2023 Nov 5];9(APR). Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725328/>
- Gough P, Myles IA. Tumor necrosis factor receptors: pleiotropic signaling complexes and their differential effects. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Nov 25 [diunduh 3 Jan 2024];11. Tersedia dari: <https://pmc/articles/PMC7723893/>
- Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, dkk. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Mar 1 [diunduh 3 Nov 2023];22(5):1–16. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800290/>
- Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, dkk. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Mar 1 [diunduh 3 Jan 2024];22(5):1–16. Tersedia dari: <https://pmc/articles/PMC7962638/>
- Al-Rawaf HA, Alghadir AH, Gabr SA. Expression of circulating microRNAs and myokines and interactions with serum osteopontin in type 2 diabetic patients with moderate and poor glycemic control: a biochemical and molecular study. Sakata N, editor. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021 Dec 7 [diunduh 15 May 2023];2021:1–17. Tersedia dari: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/7453000/>
- Haagsma JA, Graetz N, Bolliger I, Naghavi M, Higashi H, Mullany EC, dkk. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the global burden of disease study 2013. *Inj Prev*. 2016;22(1):3–18.
- Guo J, Chen H, Zhang X, Lou W, Zhang P, Qiu Y, dkk. The effect of berberine on metabolic profiles in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021.
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - Part 2. *Endocr Pract*. 2015 Dec 1;21(12):1415–26.
- Sinha S, Haque M. Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: an ultimatum to renal physiology. *Cureus* [Internet]. 2022 Sep 8 [diunduh 3 Jan 2024];14(9). Tersedia dari: <https://pmc/articles/PMC9462660/>
- Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The role of TNF- α and anti-TNF- α agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Mar 2 [diunduh 3 Nov 2023];22(6):1–22. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33805757/>
- Galicía-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, dkk.

- Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Sep 1 [diunduh 3 Jan 2024];21(17):1–34. Tersedia dari: [/pmc/articles/PMC7503727/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34791910/)
13. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Vasc Dis Res* [Internet]. 2021 Nov 9 [diunduh 3 Nov 2023];18(6). Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34791910/>
 14. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020 Jul 1 [diunduh 4 Nov 2023];16(7):349–62. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398822/>
 15. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. 2021 Sep 27 [diunduh 3 Jan 2024]; Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
 16. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, dkk. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: from clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jul 1 [diunduh 3 Nov 2023];21(13):1–25. Tersedia dari: [/pmc/articles/PMC7369709/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398822/)
 17. Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2013 Apr [diunduh 3 Jan 2024];61(2):119–25. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307037/>
 18. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Jun 1 [diunduh 4 Nov 2023];234(6):8152–61. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317615/>
 19. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem* [Internet]. 2018 Jan 1 [diunduh 3 Nov 2023];119(1):105–10. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569437/>
 20. Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab* 2021 310 [Internet]. 2021 Oct 14 [diunduh 3 Jan 2024];3(10):1302–12. Tersedia dari: <https://www.nature.com/articles/s42255-021-00470-z>
 21. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, dkk. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol Rev* [Internet]. 2019 [diunduh 3 Jan 2024];14(1):50. Tersedia dari: [/pmc/articles/PMC6523054/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31795299/)
 22. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Dec 1 [diunduh 3 Jan 2024];20(23). Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31795299/>
 23. Cangara MH, Sari IW, Nelwan BJ, Kaelan C, Arsyadi G. The relationship of tumor necrosis factor alpha levels and neutrophils with skin wound age caused by sharp trauma. *Bali Med J*. 2022;11(1):551–5.
 24. Burke SJ, Lu D, Sparer TE, Karlstad MD, Collier JJ. Transcription of the gene encoding TNF- α is increased by IL-1 β in rat and human islets and β -cell lines. *Mol Immunol* [Internet]. 2014 [diunduh 4 Nov 2023];62(1):54–62. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972324/>
 25. Lampropoulou IT, Stangou M, Sarafidis P, Gouliovaki A, Giamalis P, Tsouchnikas I, dkk. TNF- α pathway and T-cell immunity are activated early during the development of diabetic nephropathy in Type II Diabetes Mellitus. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jun 1 [diunduh 4 Nov 2023];215. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304735/>
 26. Velikova T V., Kabakchieva PP, Assiyov YS, Georgiev TA. Targeting inflammatory cytokines to improve type 2 diabetes control. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
 27. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem* [Internet]. 2018 Jan 1 [diunduh 19 Dec 2023];119(1):105–10. Tersedia dari: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcb.26174>.