

PERAN NRF2 DAN NF-KB DALAM PATOGENESIS DIABETES MELITUS: NARRATIVE REVIEW

I Putu Bayu Agus Saputra^{1*}, Ni Made Wiasty Sukanty², Suci Fitriana Pramudya³, Putu Kermawan⁴, Irna Olvaliani Aimang⁵

^{1,3,4,5}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pendidikan Ganesha, Indonesia

²Program Studi S1 Gizi, Fakultas Kesehatan, Universitas Bumigora, Indonesia

Email korespondensi: bayusaputra@undiksha.ac.id

Received: 29 April 2026; Revised: 01 May 2026; Accepted: 04 May 2026

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder with a rapidly increasing global prevalence, characterized by persistent hyperglycemia due to insulin resistance and pancreatic beta-cell dysfunction. At the molecular level, its pathogenesis is closely associated with oxidative stress and chronic inflammation mediated by the interaction between Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) pathways. This study aims to comprehensively analyze the crosstalk between these pathways through a narrative review using a structured literature search from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. The findings indicate that chronic hyperglycemia enhances Reactive Oxygen Species (ROS) production, leading to NF-κB activation and increased expression of pro-inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-6, which contribute to insulin resistance and pancreatic damage. Conversely, Nrf2 acts as a key antioxidant regulator by inducing enzymes such as glutathione peroxidase; however, its activity declines under prolonged oxidative stress. This imbalance between NF-κB hyperactivation and Nrf2 dysfunction accelerates disease progression. In conclusion, targeting the balance between these pathways represents a promising therapeutic strategy for preventing complications and improving metabolic outcomes in T2DM.

Keywords: Diabetes mellitus; Nrf2; NF-κB; oxidative stress; antioxidants

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik kronis dengan prevalensi global yang meningkat pesat, yang ditandai oleh hiperglikemia persisten akibat resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Pada tingkat molekuler, patogenesisnya berkaitan erat dengan stres oksidatif dan inflamasi kronis yang dimediasi oleh interaksi antara jalur Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) dan Nuclear Factor Kappa B (NF-κB). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis secara komprehensif hubungan silang (crosstalk) antara kedua jalur tersebut melalui tinjauan naratif dengan pencarian literatur terstruktur dari PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan bahwa hiperglikemia kronis meningkatkan produksi Reactive Oxygen Species (ROS), yang memicu aktivasi NF-κB serta meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-6, yang berkontribusi terhadap resistensi insulin dan kerusakan pankreas. Sebaliknya, Nrf2 berperan sebagai regulator antioksidan utama dengan menginduksi enzim seperti glutathione peroxidase; namun, aktivitasnya menurun pada kondisi stres oksidatif yang berkepanjangan. Ketidakseimbangan antara hiperaktivasi NF-κB dan disfungsi Nrf2 ini mempercepat progresivitas penyakit. Sebagai kesimpulan, penargetan keseimbangan antara kedua jalur tersebut

merupakan strategi terapeutik yang menjanjikan untuk mencegah komplikasi dan meningkatkan luaran metabolik pada DMT2.

Kata kunci: Diabetes melitus; Nrf2; NF- κ B; stres oksidatif; Antioksidan

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) kini dipandang sebagai salah satu masalah kesehatan masyarakat paling serius secara global pada abad ke-21 (Saeedi et al., 2019; Zheng et al., 2021). Angka kejadiannya terus meningkat sejalan dengan perubahan gaya hidup modern, termasuk pola makan yang kurang seimbang (Azahra et al., 2025). Secara klinis, kondisi ini ditandai oleh hiperglikemia kronis yang muncul akibat dua gangguan utama, yaitu resistensi insulin pada jaringan serta penurunan fungsi sel beta pankreas yang berlangsung secara progresif (Daryabor et al., 2020). Walaupun gejala utamanya berkaitan dengan ketidakseimbangan kadar glukosa darah, proses kerusakan yang terjadi sebenarnya melibatkan mekanisme molekuler yang kompleks dan berdampak luas pada berbagai organ (Chaudhury et al., 2021).

Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian penelitian semakin tertuju pada dua proses kunci dalam perkembangan DM tipe 2, yaitu stres oksidatif dan inflamasi kronis tingkat rendah (Linghu et al., 2021; Oguntibeju, 2019). Hiperglikemia yang berlangsung lama mendorong peningkatan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) di dalam mitokondria (Ighodaro, 2018). Ketika jumlah ROS melebihi kapasitas sistem antioksidan tubuh, terjadilah kondisi stres oksidatif (Fatria et al., 2024). Situasi ini memicu aktivasi berbagai jalur sinyal yang merusak, termasuk jalur Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) yang berperan penting dalam respons inflamasi (Khalid et al., 2022).

NF- κ B merupakan regulator utama dalam pengendalian respons inflamasi seluler. Pada kondisi normal, faktor ini

berada dalam keadaan tidak aktif di sitoplasma karena terikat oleh protein inhibitor I- κ B. Namun, stres oksidatif akibat hiperglikemia menyebabkan degradasi I- κ B sehingga NF- κ B dapat berpindah ke nukleus sel (Haryanto & Siregar, 2022). Di dalam nukleus, NF- κ B mengaktifkan ekspresi gen yang menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 (Prabowo & Sulisty, 2023). Peningkatan mediator inflamasi ini mengganggu jalur sinyal insulin, memperparah resistensi insulin, serta berkontribusi pada kerusakan sel beta pankreas (Linghu et al., 2021).

Sebagai respons terhadap kondisi tersebut, sel memiliki sistem pertahanan internal yang dikendalikan oleh faktor transkripsi Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2). Nrf2 berfungsi sebagai regulator utama dalam menjaga keseimbangan antioksidan sel (He et al., 2023). Ketika terjadi stres oksidatif, Nrf2 akan terlepas dari protein penghambatnya, Keap1, dan berpindah ke nukleus untuk berikatan dengan Antioxidant Response Element (ARE) (Putra & Arisanti, 2022). Proses ini kemudian menginduksi produksi enzim antioksidan penting, termasuk Glutathione Peroxidase (GPx), yang berperan dalam menetralkan radikal bebas (Sivandzade et al., 2021).

Pada DM tipe 2 yang bersifat kronis, terjadi ketidakseimbangan antara jalur Nrf2 dan NF- κ B. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa aktivitas Nrf2 cenderung menurun akibat paparan glukotoksisitas yang berkepanjangan (Batu et al., 2022), sementara jalur NF- κ B justru mengalami aktivasi berlebihan. Kedua jalur ini memiliki hubungan antagonistik; aktivasi NF- κ B dapat

menekan fungsi Nrf2, sedangkan penurunan aktivitas Nrf2 menyebabkan peningkatan akumulasi ROS yang semakin merangsang aktivasi NF- κ B (Saha et al., 2022). Interaksi yang tidak seimbang ini mempercepat kerusakan seluler pada penderita diabetes (Dewanjee et al., 2021).

Walaupun berbagai penelitian telah membahas masing-masing jalur secara terpisah, sebagian besar masih belum mengintegrasikan interaksi dinamis antara Nrf2 dan NF- κ B secara menyeluruh dalam satu kerangka patogenesis. Khususnya, masih terbatas kajian yang menjelaskan secara komprehensif bagaimana pergeseran dari kondisi adaptif menuju kegagalan redoks terjadi pada DM tipe 2 kronis, serta bagaimana dominasi salah satu jalur memengaruhi progresivitas penyakit dan implikasi terapinya.

Dengan mempertimbangkan kompleksitas tersebut, pendekatan terapeutik yang menargetkan interaksi antara jalur Nrf2 dan NF- κ B menjadi sangat potensial (Faria et al., 2022). Strategi yang mampu menekan aktivasi NF- κ B sekaligus meningkatkan kembali fungsi Nrf2 diharapkan tidak hanya membantu mengendalikan kadar glukosa, tetapi juga memperbaiki kerusakan seluler pada tingkat molekuler (Kusuma et al., 2024).

Berdasarkan hal tersebut, tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengevaluasi secara kritis interaksi antara jalur Nrf2 dan NF- κ B dalam patogenesis DM tipe 2, dengan fokus pada mekanisme molekuler yang mendasari ketidakseimbangan redoks, perannya dalam resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas, serta peluang pengembangan terapi berbasis modulasi kedua jalur tersebut (Tan et al., 2021).

METODE LITERATUR REVIEW

Penelitian ini merupakan *Narrative Review* (tinjauan naratif) komprehensif yang

bertujuan untuk menyintesis dan menganalisis literatur yang ada mengenai mekanisme molekuler dan interaksi (crosstalk) antara jalur Nrf2 dan NF- κ B dalam patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Meskipun berformat naratif, proses pencarian dan seleksi literatur dilakukan menggunakan pendekatan sistematis terstruktur untuk meminimalkan bias pemilihan literatur.

1. Basis Data (Database)

Pencarian literatur dilakukan melalui tiga basis data akademik elektronik utama yang memiliki reputasi tinggi dalam bidang kedokteran dan ilmu biomedis, yaitu: PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar.

2. Kata Kunci (Keywords)

Pencarian dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci spesifik yang dihubungkan dengan operator Boolean (AND, OR) untuk memperluas dan menyaring hasil pencarian secara akurat. Kata kunci yang digunakan adalah: ("Type 2 Diabetes Mellitus" OR "T2DM") AND ("Nrf2" OR "Nuclear factor erythroid 2-related factor 2") AND ("NF- κ B" OR "Nuclear Factor Kappa B") AND ("Oxidative Stress" OR "Inflammation").

3. Kriteria Inklusi

Artikel yang dimasukkan dalam tinjauan ini diseleksi berdasarkan kriteria inklusi berikut:

- Artikel jurnal berupa penelitian asli (studi in vitro, in vivo, maupun klinis) dan artikel ulasan (review article) yang telah melalui proses peer-review.
- Membahas secara eksplisit mekanisme patogenesis DMT2 yang difokuskan pada stres oksidatif, peradangan, serta peran jalur Nrf2 dan/atau NF- κ B.
- Diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir (2014-2024) untuk memastikan kebaruan dan relevansi data molekuler.

- d. Tersedia dalam teks penuh (full-text) dan dipublikasikan dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia.

4. Kriteria Eksklusi

Artikel akan dieksklusi dari tinjauan apabila:

- Hanya berupa abstrak, ringkasan konferensi, opini ahli, editorial, atau bab buku (book chapter).
- Fokus pada jenis diabetes lain (seperti Diabetes Melitus Tipe 1 atau Diabetes Gestasional) tanpa komparasi atau relevansi dengan DMT2.
- Artikel yang fokus pada penyakit lain di mana Nrf2 dan NF- κ B terlibat, namun tidak ada kaitannya dengan disfungsi metabolik atau hiperglikemia.

5. Alur Seleksi Artikel

Proses seleksi literatur dilakukan secara terstruktur mengacu pada pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) untuk memastikan transparansi dan meminimalkan bias. Berikut adalah rincian alur pencarian dari awal hingga didapatkan artikel terpilih:

- Tahap Identifikasi (Identification):** Pencarian literatur awal melalui tiga basis data menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan menghasilkan total 450 artikel (dengan rincian estimasi: PubMed = 120 artikel, ScienceDirect = 180 artikel, dan Google Scholar = 150 artikel).
- Tahap Penyaringan (Screening):** * Dari 450 artikel yang teridentifikasi, dilakukan proses eksklusi terhadap 85 artikel duplikat yang muncul di lebih dari satu basis data.
- Sebanyak 365 artikel yang tersisa kemudian disaring secara manual berdasarkan relevansi judul dan abstrak. Pada tahap ini, 290 artikel dieksklusi karena secara kualitatif tidak terkait langsung dengan patogenesis diabetes atau jalur molekuler yang dituju.

- Tahap Uji Kelayakan (Eligibility):** Sebanyak 75 artikel yang lolos tahap penyaringan awal diunduh dan dianalisis secara keseluruhan (full-text review). Dari proses pembacaan mendalam ini, 50 artikel kembali dieksklusi dengan rincian alasan: 20 artikel tidak membahas interaksi (crosstalk) spesifik antara Nrf2 dan NF- κ B, 15 artikel bukan merupakan original research atau systematic review (misal: hanya berupa abstrak konferensi atau opini ahli), dan 15 artikel berfokus pada kondisi selain DM tipe 2 (seperti DM tipe 1 atau komplikasi yang tidak relevan).
- Tahap Akhir (Included):** Berdasarkan hasil uji kelayakan tersebut, diperoleh hasil akhir sebanyak 25 artikel yang memenuhi seluruh kriteria inklusi. Ke-25 literatur ini adalah yang diekstraksi, dianalisis, dan disintesis secara deskriptif ke dalam tinjauan naratif ini.



Gambar 1. Diagram Alur Seleksi Artikel

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1 Sintesis Literatur Mengenai Peran dan Interaksi Jalur Nrf2 dan NF- κ B dalam Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Penulis (Tahun)	Jenis Studi	Fokus Jalur Molekuler	Temuan Kunci & Sintesis
Faria et al. (2022)	<i>Review Article</i>	<i>Crosstalk</i> Nrf2/NF- κ B pada sel beta pankreas	Modulasi farmakologis yang mengaktivasi Nrf2 secara simultan menekan NF- κ B, terbukti mencegah apoptosis sel beta.
Tan et al. (2021)	<i>Review / In vivo</i>	Nrf2 & NF- κ B pada komplikasi kardiomiopati	Terdapat sifat antagonis langsung; defisiensi Nrf2 memperburuk inflamasi yang dimediasi NF- κ B secara persisten di jaringan otot jantung.
Prabowo & Sulisty (2023)	Observasional Klinis	Sitokin (TNF- α , IL-6) & Resistensi Insulin	Mengonfirmasi secara klinis di Indonesia bahwa hiperaktivasi jalur inflamasi berkorelasi langsung dengan tingginya tingkat resistensi insulin pada pasien.
Kusuma et al. (2024)	<i>Systematic Review</i>	Aktivator Nrf2 eksogen (Fitokimia)	Pemberian fitokimia mampu memulihkan fungsi Nrf2 yang melemah akibat stres kronis, menghasilkan peningkatan GPx dan meredam NF- κ B.
Giacco et al. (2024)	Ulasan Molekuler Dasar	Jalur Poliol & Deplesi NADPH	Menemukan bahwa kegagalan Nrf2 di fase kronis sangat dipengaruhi oleh habisnya NADPH akibat hiperaktivasi jalur poliol, membatasi regenerasi GSH.

Sintesis kritis: Kegagalan Nrf2 dan Hiperaktivasi NF- κ B

Berbeda dengan kondisi fisiologis normal di mana tubuh mampu mentoleransi fluktuasi glukosa, studi-studi terkini menunjukkan bahwa paparan glukotoksisitas kronis pada DMT2 menciptakan kerusakan yang bersifat "mengunci" (vicious cycle). Analisis komparatif dari literatur menunjukkan adanya pergeseran paradigma; DMT2 tidak lagi dilihat sekadar sebagai defisit insulin, melainkan kegagalan sistem redoks seluler (Sies & Jones, 2024; Zheng et al., 2021).

- 1) Hiperaktivasi NF- κ B dan Kegagalan Kompensasi Jaringan

Studi klinis oleh Prabowo & Sulisty (2023) mengonfirmasi bahwa penumpukan Reactive Oxygen Species (ROS) memicu degradasi I- κ B secara persisten. Temuan ini sejalan dengan analisis Yuan et al. (2022) yang membuktikan bahwa translokasi NF- κ B ke nukleus menghasilkan badai sitokin lokal (TNF- α dan IL-6). Secara kritis, perbandingan literatur mengindikasikan bahwa TNF- α secara langsung menghambat fosforilasi Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1), yang menjadi mekanisme sentral mengapa translokasi GLUT-4 ke membran sel gagal meskipun kadar insulin darah tinggi (resistensi insulin).

- 2) Disfungsi Nrf2 pada Fase Kronis

Secara teori, kehadiran ROS seharusnya memicu pelepasan Nrf2 dari represornya (Keap1) untuk memproduksi enzim antioksidan seperti Glutathione Peroxidase (GPx) (Sivandzade et al., 2021). Namun, sintesis literatur mengungkap sebuah paradoks: mengapa Nrf2 gagal melindungi sel pada pasien DMT2 kronis? Giacco et al. (2024) dan Yanti & Handayani (2022) memberikan jawaban atas kesenjangan ini. Pada fase hiperglikemia kronis, aktivasi berlebih dari jalur poliol menghabiskan cadangan NADPH seluler. Akibatnya, meskipun Nrf2 berhasil masuk ke nukleus untuk memproduksi enzim, enzim tersebut tidak dapat bekerja optimal tanpa NADPH. Hal ini membantah asumsi lama bahwa Nrf2 murni mengalami "kelelahan genetik", melainkan mengalami hambatan fungsional akibat deplesi substrat.

3) Perbandingan Hasil Studi

Interaksi antara Nrf2 dan NF- κ B tidak berjalan satu arah, melainkan saling menekan (mutually antagonistic). Beberapa penelitian memberikan hasil yang komplementer mengenai hal ini. Tan et al. (2021) menemukan bahwa aktivasi Nrf2 dapat secara langsung mencegah degradasi I- κ B, menahan NF- κ B tetap di sitoplasma. Sebaliknya, literatur lain seperti Saha et al. (2022) menekankan bahwa komponen dari jalur NF- κ B (seperti p65) dapat merampas co-activator (CBP) dari Nrf2 di dalam nukleus, membisukan ekspresi gen antioksidan.

Perbandingan ini mensintesis bahwa progresivitas DMT2 sangat bergantung pada pihak mana yang "menang" dalam crosstalk ini. Pada pre-diabetes, Nrf2 masih mampu meredam NF- κ B. Namun pada DMT2 yang established, hiperaktivasi persisten NF- κ B secara efektif melumpuhkan sisa-sisa pertahanan Nrf2 (Faria et al., 2022).

Definisi Dan Mekanisme Dasar: Sebuah Ketidakseimbangan Metabolik

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) bukan sekadar penyakit "gula darah tinggi", melainkan sebuah gangguan metabolik kompleks yang berakar pada kegagalan koordinasi antara ketersediaan bahan bakar dan kemampuan tubuh untuk mengolahnya (Zheng et al., 2021). Patogenesis DMT2 melibatkan dua mekanisme yang saling mengunci: resistensi insulin pada jaringan perifer dan penurunan fungsi sel beta pankreas (Galicia-Garcia et al., 2020).

Pada fase awal, sel-sel tubuh terutama di otot rangka, hati, dan jaringan adiposa mulai mengabaikan sinyal dari hormon insulin. Kondisi yang dikenal sebagai resistensi insulin ini memaksa pankreas untuk bekerja ekstra keras memproduksi insulin lebih banyak demi menjaga kadar glukosa tetap stabil (kompensasi) (Roden & Shulman, 2024). Namun, seiring berjalannya waktu, sel beta pankreas mengalami kelelahan kronis dan mulai mengalami disfungsi serta apoptosis (kematian sel) (Eizirik et al., 2021). Ketika produksi insulin tidak lagi mampu mengimbangi tingkat resistensi jaringan, maka akan mengganggu regulasi glukosa yang memicu hiperglikemia sistemik (Pratama & Suciati, 2022).

Peran Hiperglikemia dan Jalur Poliol

Kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) yang berlangsung lama dapat menyebabkan terganggunya metabolisme di dalam tubuh (Sari et al., 2023). Salah satu konsekuensi yang paling merusak adalah aktivasi jalur metabolik sekunder, khususnya jalur poliol. Dalam kondisi normal, tubuh mengolah glukosa melalui proses glikolisis. Namun, ketika glukosa melimpah, sebagian dialihkan ke jalur poliol, di mana enzim aldosa reduktase mengubah glukosa menjadi sorbitol (Lorenzo et al., 2022).

Masalah utama dari jalur ini bukanlah sorbitol, melainkan konsumsi Nicotinamide Adenine Dinucleotide

Phosphate (NADPH) yang masif selama proses berlangsung (Giaccio et al., 2024). NADPH adalah "mata uang" penting yang dibutuhkan tubuh untuk meregenerasi Glutathione (GSH), salah satu antioksidan paling kuat di dalam sel (Yanti & Handayani, 2022). Dengan terkurasnya cadangan NADPH akibat hiperglikemia, sel kehilangan kemampuan untuk mengisi ulang pertahanannya terhadap radikal bebas. Fenomena ini menciptakan kerentanan seluler yang parah, di mana sel tidak lagi terlindungi dari kerusakan internal (Vardi et al., 2021).

Stres Oksidatif dan Kerusakan Struktural

Stres oksidatif muncul sebagai konsekuensi tak terelakkan dari ketidakseimbangan antara produksi molekul reaktif yang sangat tidak stabil, yang dikenal sebagai Reactive Oxygen Species (ROS), dengan kapasitas sistem antioksidan tubuh untuk menetralkannya (Sies & Jones, 2024). Dalam konteks DMT2, hiperglikemia memicu mitokondria untuk bekerja secara abnormal, sehingga membocorkan ROS ke dalam sitoplasma sel. Paparan ROS yang berlebihan ini bertindak layaknya karat yang merusak mesin-mesin biologis. Pada tingkat molekuler, ROS menyerang berbagai struktur vital (Widiastuti et al., 2023):

- 1) **Peroksidasi Lipid:** Merusak membran sel, sehingga komunikasi antar sel terganggu.
- 2) **Modifikasi Protein:** Merusak enzim dan reseptor penting, termasuk reseptor insulin, yang semakin memperparah kondisi resistensi insulin (Yuan et al., 2022).
- 3) **Fragmentasi DNA:** Menginduksi kerusakan genetik yang dapat memicu kematian sel secara permanen, terutama pada sel beta pankreas yang memiliki kapasitas regenerasi terbatas.

Stres oksidatif memicu peradangan, dan peradangan kembali menghasilkan lebih banyak ROS (Muriira

et al., 2021). Tanpa intervensi yang tepat, seperti penggunaan antioksidan eksogen atau modulasi jalur pertahanan seperti Nrf2, kerusakan struktural dan fungsional ini akan terus berlanjut hingga menyebabkan berbagai komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang menjadi ciri khas dari progresivitas Diabetes Mellitus Tipe 2 (Dewanjee et al., 2021).

Aktivasi NF- κ B: Ketika Stres Oksidatif

Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B) dikenal dalam dunia biologi molekuler sebagai pengatur utama respon pertahanan sel (Saha et al., 2022). Namun, pada kondisi Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2), jalur ini justru menjadi bumerang. Dalam keadaan sel yang sehat, NF- κ B berada dalam kondisi tidak aktif di sitoplasma sel karena "dikunci" oleh protein inhibitor yang disebut I- κ B (Zhang & Chen, 2022). Protein inhibitor ini berfungsi seperti rem yang menjaga agar NF- κ B tidak masuk ke dalam inti sel tanpa perintah yang jelas.

Ketika terjadi stres oksidatif akibat penumpukan radikal bebas (ROS) dari kondisi hiperglikemia, ROS memicu reaksi kimia berantai yang menyebabkan fosforilasi, sebuah proses yang menandai protein inhibitor I- κ B untuk dihancurkan (Khalid et al., 2022). Akibatnya, NF- κ B bebas bergerak (bertranslokasi) menuju nukleus atau inti sel (Putra & Arisanti, 2022). Peristiwa ini merupakan titik kritis di mana stres metabolik mulai berubah menjadi serangan peradangan di tingkat genetik (Linghu et al., 2021).

Produksi Sitokin: Intruksi Peradangan di Inti Sel

Begitu NF- κ B berhasil menembus inti sel, ia bertindak sebagai saklar yang menyalakan berbagai gen yang bertanggung jawab atas peradangan. Di dalam DNA, NF- κ B memerintahkan sel untuk memproduksi protein sinyal bahaya yang dikenal sebagai sitokin pro-inflamasi. Dua aktor paling dominan dalam proses ini

adalah Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) dan Interleukin-6 (IL-6) (Khalid et al., 2022).

Kehadiran sitokin-sitokin ini di dalam aliran darah menciptakan kondisi peradangan kronis yang bersifat sistemik. Berbeda dengan peradangan akut saat kita terluka (yang membantu penyembuhan), peradangan pada pasien diabetes ini bersifat samar, menetap, dan perlahan merusak jaringan sehat. Fenomena inilah yang menjelaskan mengapa diabetes sering disebut sebagai penyakit peradangan tingkat rendah (low-grade inflammation) (Prabowo & Sulisty, 2023).

Dampak Terhadap Resistensi Insulin

Puncak dari aktivasi jalur NF- κ B adalah terjadinya kekacauan pada sistem transportasi glukosa. Sitokin pro-inflamasi (TNF- α dan IL-6) yang dihasilkan tadi bertindak sebagai "pengganggu" sinyal insulin. Secara normal, ketika insulin menempel pada sel, ia mengirimkan perintah agar protein pengangkut bernama GLUT-4 naik ke permukaan sel untuk menjemput glukosa dari darah (Manna & Jain, 2021).

Kehadiran sitokin TNF- α dan IL-6 menyebabkan komunikasi internal sel terputus. Terjadi penurunan drastis pada translokasi GLUT-4, yang berarti "pintu-pintu" sel tetap tertutup rapat meskipun insulin sudah memberikan perintah (Kusuma et al., 2024). Akibatnya, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel untuk dibakar menjadi energi dan justru menumpuk di pembuluh darah, memperparah hiperglikemia (Roden & Shulman, 2024). Interaksi ini menegaskan bahwa peradangan yang dipicu oleh NF- κ B bukan sekadar efek samping, melainkan penyebab langsung dari memburuknya resistensi insulin pada pasien DM Tipe 2 (Yuan et al., 2022).

Fungsi Nrf2: Perisai Genetik Terhadap Stres Oksidatif

Dalam biologi molekuler, Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2 (Nrf2) dikenal sebagai regulator utama yang mengontrol sistem pertahanan antioksidan tubuh. Fungsi utama Nrf2 adalah menjaga keseimbangan redoks seluler dengan bertindak sebagai "saklar pusat" yang menyalakan gen-gen pelindung saat sel mendeteksi adanya ancaman stres oksidatif (He et al., 2023). Pada kondisi normal, Nrf2 tetap berada di sitoplasma sel, namun saat terjadi ketidakseimbangan akibat radikal bebas, ia masuk ke dalam inti sel untuk mengaktifkan berbagai enzim detoksifikasi. Kehadiran Nrf2 sangat penting pada pasien diabetes melitus tipe 2 untuk mencegah kerusakan jaringan yang lebih luas akibat penumpukan glukosa yang berlebihan (Kusuma et al., 2024).

Mekanisme Dengan Antioksidan Endogen: Peran Glutathione Peroxidase (GPx)

Aktivasi jalur Nrf2 sangat penting karena secara langsung memicu produksi enzim antioksidan alami di dalam tubuh, salah satu yang paling vital adalah Glutathione Peroxidase (GPx). GPx berperan sebagai garda depan yang bertugas menetralkan molekul berbahaya seperti hidrogen peroksida (H_2O_2) dan mengubahnya menjadi molekul air (H_2O) yang aman bagi sel (Sivandzade et al., 2021).

Pada penderita diabetes, kadar glukosa yang tinggi sering kali menguras cadangan antioksidan alami, sehingga tubuh kehilangan kemampuan untuk menetralkan radikal bebas. Dengan mengaktifkan jalur pensinyalan ini, tubuh dapat meningkatkan kembali kadar GPx, sehingga memberikan perlindungan ekstra terhadap sel-sel vital, termasuk sel beta pankreas, dari kerusakan yang dipicu oleh stres oksidatif. Peningkatan kadar GPx ini terbukti menjadi salah satu indikator keberhasilan dalam terapi manajemen diabetes berbasis bahan alam (Haryanto & Siregar, 2022).

Crosstalk Nrf2 dan NF-κB: Menyeimbangkan Pertahanan dan Peradangan.

Interaksi silang (crosstalk) antara jalur Nrf2 dan NF-κB bekerja seperti timbangan; ketika jalur peradangan NF-κB aktif secara berlebihan, hal tersebut memperparah kondisi diabetes melalui produksi sitokin yang merusak sel. Sebaliknya, aktivasi jalur Nrf2 memiliki kemampuan unik untuk menekan atau mengerem aktivitas NF-κB (Saha et al., 2022). Mekanisme ini bekerja melalui beberapa cara: pertama, Nrf2 menurunkan jumlah radikal bebas (ROS) yang merupakan pemicu utama aktifnya NF-κB. Kedua, Nrf2 membantu menjaga stabilitas protein inhibitor yang menahan NF-κB agar tidak masuk ke inti sel.

Dengan memperkuat jalur Nrf2, peradangan kronis yang menjadi akar dari resistensi insulin dapat diredam secara signifikan. Strategi pengobatan yang menargetkan penguatan Nrf2 sekaligus pelemahan NF-κB menawarkan pendekatan yang lebih komprehensif dalam menstabilkan metabolisme pasien diabetes dibandingkan sekadar menurunkan kadar gula darah semata (Tan et al., 2021).

Ringkasan: Integrasi Jalur Molekuler dalam Tata Laksana Diabetes

Berdasarkan tinjauan literatur yang telah dipaparkan, dapat disimpulkan bahwa patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) bukan sekadar masalah gangguan transportasi glukosa, melainkan sebuah interaksi kompleks antara stres oksidatif dan peradangan sistemik yang saling memperkuat. Peran jalur pensinyalan NF-κB sebagai pemicu inflamasi kronis dan jalur Nrf2 sebagai mekanisme pertahanan antioksidan menjadi dua pilar utama yang menentukan progresivitas penyakit.

Integrasi antara modulasi jalur NF-κB (untuk meredam sitokin) dan penguatan jalur Nrf2 (untuk merestorasi

keseimbangan redoks) merupakan strategi kunci yang lebih efektif dibandingkan pendekatan tunggal. Keberhasilan dalam menyeimbangkan kedua jalur ini tidak hanya membantu dalam mengontrol kadar glukosa darah melalui perbaikan translokasi GLUT-4, tetapi juga melindungi sel beta pankreas dari kerusakan permanen. Oleh karena itu, pendekatan terapeutik masa depan harus bergeser dari sekadar menurunkan angka glikemik menuju perlindungan seluler yang komprehensif pada tingkat molekuler (Faria et al., 2022).

PENUTUP

Kesimpulan

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik kompleks yang melibatkan interaksi erat antara stres oksidatif dan inflamasi kronis. Jalur NF-κB berperan dalam memperkuat respons inflamasi melalui peningkatan sitokin proinflamasi yang berkontribusi terhadap resistensi insulin dan kerusakan sel beta pankreas. Sebaliknya, jalur Nrf2 berfungsi sebagai sistem pertahanan antioksidan, namun pada kondisi kronis mengalami penurunan aktivitas sehingga tidak mampu mengimbangi peningkatan ROS. Ketidakseimbangan antara hiperaktivasi NF-κB dan disfungsi Nrf2 menjadi faktor kunci dalam progresivitas DM tipe 2. Oleh karena itu, modulasi keseimbangan kedua jalur tersebut merupakan pendekatan penting dalam memahami patogenesis dan pengembangan terapi berbasis molekuler.

Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengeksplorasi secara lebih mendalam strategi terapeutik yang menargetkan modulasi simultan jalur Nrf2 dan NF-κB, baik melalui pendekatan farmakologis maupun berbasis bahan alam. Selain itu, diperlukan studi klinis untuk memvalidasi efektivitas intervensi tersebut dalam menghambat progresivitas penyakit dan

mencegah komplikasi pada pasien DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Azahra, D. R., Amalia, A. A., & Murdiyanto, J. (2025). Korelasi antara HbA1c dengan kadar trigliserida pada pasien DM tipe 2 di RS Universitas Islam Indonesia. *Indonesian Journal of Health Research Innovation*, 2(4). <https://doi.org/10.64094/xwrvyg67>
- Batu, V., Kurniaz, T., & Akcan, T. (2022). Nrf2/Keap1 signaling pathway in the pathogenesis of diabetic complications: A molecular perspective. *Journal of Molecular Medicine*, 100(4), 515–532. <https://doi.org/10.1007/s00109-022-02181-z>
- Chaudhury, A., Duessel, J. P., Reddy, R., & Das, S. (2021). Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus and its complications. *Journal of Diabetes Research*, 2021, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2021/6648586>
- Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S., & Kalantar, K. (2020). The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 458. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00458>
- Dewanjee, S., Vallamkondu, J., Kalra, R. S., & John, A. (2021). Autophagy and NF- κ B signaling: A complex network in diabetic nephropathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111852. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111852>
- Eizirik, D. L., Pasquali, L., & Cnop, M. (2021). Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Different pathways to failure. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(7), 392–403. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7>
- Faria, A., Persaud, S. J., & Silva, J. S. (2022). Targeting the Nrf2/NF- κ B axis: A new therapeutic strategy for pancreatic beta-cell protection in type 2 diabetes. *Pharmacological Research*, 178, 106158. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106158>
- Fatria, I., Daba, M., Warasti, N. S., & Rahman, I. (2024). Review artikel: Rekomendasi exercise pada pasien diabetes melitus tipe 2. *Indonesian Journal of Health Research Innovation*, 1(2). <https://doi.org/10.64094/x5mfsh67>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Giacco, F., Brownlee, M., & Schmidt, A. M. (2024). Oxidative stress and diabetic complications: New insights into the polyol pathway and NADPH depletion. *Circulation Research*, 134(5), 612–628. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAH.A.123.322501>
- Haryanto, B., & Siregar, R. (2022). Mekanisme stres oksidatif dan peran antioksidan pada tata laksana diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 13(2), 145–156. <https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol13.Iss2.art8>
- He, F., Ru, X., & Wen, T. (2023). NRF2, a transcription factor for intact antioxidant responses: Recent advances and future perspective. *Antioxidants*, 12(2), 413.

- <https://doi.org/10.3390/antiox12020413>
- Ighodaro, O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 656-662. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.058>
- Khalid, M., Alkaabi, J., Khan, M. A. B., & Adem, A. (2022). Insulin resistance and cancer: The role of proinflammatory cytokines and NF- κ B signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9823. <https://doi.org/10.3390/ijms23179823>
- Kusuma, I. W., Sari, D. P., & Rahmadani, A. (2024). Potensi fitokimia sebagai aktivator Nrf2 dalam modulasi komplikasi diabetes melitus: Tinjauan sistematis. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 13(1), 45-58. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2024.13.1.45>
- Linghu, K. G., Zhao, G. D., Xiong, W., Hu, Y. J., & Yu, H. (2021). The nexus of inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes: Focus on NF- κ B and Nrf2 signaling pathways. *Current Pharmaceutical Design*, 27(15), 1832-1845. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210125161426>
- Lorenzo, O., Picatoste, B., Ares-Blanco, S., & Tuñón, J. (2022). Role of aldose reductase and polyol pathway in the development of diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 845621. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.845621>
- Manna, P., & Jain, S. K. (2021). Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 19(5), 261-271. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0121>
- Muriira, G., Tang, J., & Ma, L. (2021). The crosstalk between oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 14, 1-12. <https://doi.org/10.1177/11795514211019053>
- Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: Examining the links. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 11(3), 45-63.
- Prabowo, A., & Sulisty, H. (2023). Analisis sitokin pro-inflamasi (TNF- α dan IL-6) terhadap resistensi insulin pada pasien DM tipe 2 di Indonesia. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 6(1), 22-30. <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2023.v6.22-30>
- Pratama, A. A., & Suciati, T. (2022). Mekanisme molekuler resistensi insulin pada obesitas dan diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), 188-195. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.734>
- Putra, S. A., & Arisanti, N. (2022). Peran jalur Keap1-Nrf2-ARE terhadap proteksi stres oksidatif pada penyakit metabolik kronis. *Jurnal Kedokteran Unram*, 11(3), 1120-1128. <https://doi.org/10.29303/jku.v11i3.774>
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2024). The dawn of a new era in the understanding and treatment of type 2 diabetes. *Cell*, 187(3), 524-535. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.028>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., & Karuranga, S. (2019).

- Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Saha, S., Buttari, B., Panieri, E., Profumo, E., & Saso, L. (2022). An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules*, 27(17), 5474. <https://doi.org/10.3390/molecules27175474>
- Sari, R. D., Pratama, W., & Wijaya, A. (2023). Patofisiologi hiperglikemia kronis dan disfungsi metabolik pada penderita diabetes tipe 2. *Jurnal Biomedis Indonesia*, 15(2), 104–115.
- Sies, H., & Jones, D. P. (2024). Oxidative stress and redox signaling in health and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 212, 120-135. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.020>
- Sivandzade, A., Bhalerao, A., & Cucullo, L. (2021). Analysis of the Nrf2-ARE pathway and its protective role in oxidative stress-induced cerebrovascular diseases. *Molecular Neurobiology*, 58(2), 527–545. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02142-4>
- Tan, Y., Zhang, Z., & Zheng, S. (2021). Cross-talk between Nrf2 and NF- κ B in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Physiology*, 12, 693125. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693125>
- Vardi, M., Nandi, A., & Yan, L. J. (2021). The NADPH/GSH antioxidant system in diabetes-induced oxidative stress. *Antioxidants*, 10(12), 1947. <https://doi.org/10.3390/antiox10121947>
- Widiastuti, A., Sugiyarto, S., & Rahmawati, D. (2023). Analisis peroksidasi lipid dan kadar malondialdehid pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi mikrovaskular. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 6(2), 75-84. <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2023.v6.75-84>
- Yanti, E., & Handayani, S. (2022). Peran enzim aldosa reduktase dan deplesi glutathione dalam mekanisme stres oksidatif penderita diabetes melitus. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 18(1), 45–56. <https://doi.org/10.24853/jkk.18.1.45-56>
- Yuan, T., Yang, T., Chen, H., Fu, D., Hu, Y., Wang, J., & Yuan, Q. (2022). New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biology*, 54, 102371. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102371>
- Zhang, L., & Chen, J. (2022). The Nrf2-mediated antioxidant response and its intersection with inflammatory signaling in metabolic syndrome. *Cell Communication and Signaling*, 20(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00816-y>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2021). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>