

BAB 2

STUDI PUSTAKA

2.1 *Toxoplasma gondii*

2.1.1 Definisi *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii adalah sporozoa yang tersebar secara mendunia. *Host* yang sebenarnya dari parasit ini adalah kucing, namun dapat menginfeksi manusia bila kontak dengan kucing ataupun feses hewan tersebut. Dalam tubuh kucing parasit ini membentuk bentuk gametnya yaitu skizon dalam usus kucing yang nantinya melakukan fusi dan menjadi ookista yang akan terbawa di feses kucing dan sangat infeksiif bagi organisme lainnya. Dalam tubuh *host* perantara lainnya sporozoa ini membentuk sporozoit (reproduksi secara aseksual) tanpa menyebabkan infeksi dan gejalanya. Sporozoit akan masuk ke sirkulasi dan menginvasi makrofag dimana terbentuk trofozoid yang nantinya menyebar melalui sirkulasi limfe. Bentuk akut dari infeksi adalah takizoid lalu menjadi bradizoid yang terbentuk setelah menginvasi sel saraf (mata dan otak). Pada fase kronik akan terbentuk kista yang nanti akan diekskresikan dari manusia dan berlanjut kembali ke *host* definitifnya.

Kebanyakan infeksi dari parasit apicomplexan ini tidak menimbulkan *sign and symptoms* sama sekali, namun saat *host* perantara (manusia) menjadi *immunocompromised* (dalam kasus AIDS), fase kronik dari parasit ini akan berubah menjadi akut sehingga mengakibatkan berbagai penyakit seperti korioretinitis, ensefalitis, pneumonitis dan lainnya. Pada ibu hamil biasanya akan mengakibatkan toxoplasmosis congenital yang berlanjut pada kematian saat lahir, korioretinitis pada neonatus, gangguan psikomotor dan *hydrocephalus*. Neonatus yang tak memperlihatkan gejala biasanya akan memiliki masalah

seperti kesulitan belajar dikarenakan kerusakan neuron secara lambat oleh parasit tersebut (Brooks, *et al.*, 2010)

2.1.2 Epidemiologi *Toxoplasma gondii*

Sekitar 25-30% populasi manusia di dunia diasumsikan telah terkena infeksi toxoplasma (Montoya and Liesenfeld, 2004). Prevalensi di setiap negara sangat bervariasi di antara 10-80% dan bahkan dalam daerah serta komunitas di tiap negara itu semakin bervariasi (Pappas *et al.*, 2009). Seroprevalensi yang rendah di antara (10-30%) telah diobservasi di Amerika Utara, Asia Tenggara, Eropa Utara dan Negara Sahelian di Afrika sedangkan seroprevalensi yang sedang (antara 30-50%) ditemukan di Eropa Selatan dan prevalensi yang tinggi ditemukan di Amerika Latin serta negara di Afrika yang beriklim tropis. Faktor yang dapat berpengaruh dalam infeksi ke manusia adalah lingkungan yang sesuai untuk ookista seperti pada negara yang beriklim tropis dengan udara yang lembab dan suhu yang hangat memiliki prevalensi infeksi *Toxoplasma gondii* yang lebih tinggi dibandingkan dengan negara beriklim dingin atau kelembapannya sangat kering (Gangneux and Darde., 2012).

Kasus toksoplasmosis pada manusia yang tercatat di Indonesia sekitar 43 - 88% sedangkan pada hewan antara 6 - 70% (Subekti and Arrasyid, 2006). Studi yang dilakukan oleh Konishi *et al* pada tahun 2000 di Surabaya menunjukkan bahwa prevalensi populasi yang memiliki antibodi terhadap *Toxoplasma gondii* sebesar 58% dari 1761 orang. Walaupun prevalensi antibody pada orang yang berusia 0-9 tahun rendah yaitu di bawah 10%, namun prevalensi antibodi pada orang berusia lebih dari 10 tahun lebih dari 50% pada laki-laki dan lebih dari 40% pada perempuan yang menandakan bahwa tranmisi *Toxoplasma gondii* di Surabaya pada tahun 2000 cukup tinggi (Konishi *et al.*,

2000). Pada survey yang dilakukan oleh Retmanasari *et al* di Jawa Tengah pada tahun 2014, seroprevalensi toxoplasmosis di Jawa Tengah mencapai 62,5%. Sampel darah yang diambil dari 630 partisipan memperlihatkan bahwa dari 62,5% yang serum darahnya positif toxoplasmosis, 90,1% adalah IgG positif dan 9,9% sisanya IgG dan IgM positif yang menunjukkan infeksi toxoplasmosis sebagian besar bersifat kronis. Faktor resiko yang dapat menyebabkan prevalensi dari toxoplasmosis di Jawa Tengah begitu luas adalah ketinggian tempat tinggal <200 meter, kebiasaan memakan daging mentah setiap hari, air yang tidak difiltrasi, dan banyaknya kucing yang berada di sekitar daerah tersebut (Retmanasari *et al.*, 2016).

2.1.3 Patogenesis Infeksi *Toxoplasma gondii*

Infeksi *Toxoplasma* diklasifikasikan menjadi fase akut dan kronis. Fase akut lebih banyak berhubungan dengan bentuk proliferasi yaitu takizoid sedangkan kista jaringan lebih dominan pada fase kronis. Saat infeksi akut, takizoid menginvasi berbagai macam sel inang kecuali sel darah merah yang tak memiliki inti sel. Takizoid akan masuk ke sel inang dengan penetrasi secara aktif atau dengan fagositosis. Beberapa organel seperti *Micronemes* yang sekresi oleh parasit tersebut akan mengenali dan memulai proses adhesi pada sel target lalu enzim yang dikeluarkan oleh organel *Rhoptries* akan memproduksi vakuola *parasitophorous* dan granula dalam parasit akan mensekresi enzim untuk maturasi vakuola menjadi kompartmen untuk metabolisme. *Toxoplasma gondii* akan memperbanyak diri secara intraseluler dan merusak sel inang sehingga menyebabkan lesi fokal yang besar. Bila infeksi terjadi pada ibu yang sedang hamil, takizoid dapat melewati plasenta dan menginfeksi fetus sehingga merusak jaringan fetus dan mengakibatkan beberapa kelainan yang berat seperti

hydrocephaly, kalsifikasi, defek neurologis dan korioretinitis. Pada fase kronis yang dikarenakan respon imun sel inang, beberapa takizoid yang terdapat pada otak akan mengalami konversi menjadi bradizoid dan membentuk kista jaringan yang besar serta dapat bertahan sepanjang masa hidup dari inang.

Imun respon yang bekerja pertama terhadap infeksi akut dari toxoplasma adalah makrofag, sel *Natural Killer* dan sel-sel lain seperti fibroblas, sel endotel yang merupakan respon imun nonspesifik. Sel-sel tersebut setelah kontak dan diaktifkan oleh antigen toxoplasma akan mengeluarkan beberapa sitokin proinflamasi yaitu IL-12, IFN- γ dan TNF- α . IL-12 yang dikeluarkan oleh makrofag dan sel dendritik akan mengaktifasi produksi IFN- γ oleh sel NK dan sel limfosit T (CD4+ dan CD8+). Sel T CD4+ dibagi menjadi Th1 yang memproduksi IL-2 dan IFN- γ serta Th2 yang memproduksi IL-4, IL-5, dan IL-10 yang digunakan untuk *down regulation* respon imun seluler. IFN γ akan mengaktifasi makrofag dan meningkatkan metabolisme oksidatifnya serta mengeluarkan hidrogen peroksida untuk membunuh parasit tersebut, sedangkan TNF- α juga menstimulasi makrofag serta menghambat replikasi dari parasit. Respon imun humoral yaitu antibody berperan minim namun sangat penting untuk diagnosis toxoplasmosis dan berguna untuk membunuh *T.gondii* yang berada di ekstraseluler dengan cara melisis parasit dibantu dengan *complement* serta menstimulasi atau meningkatkan opsonisasi atau fagositosis dari makrofag sehingga membatasi multiplikasi dari *T.gondii* (Waree, 2008).

Kebanyakan infeksi *T.gondii* bersifat kronis dengan membentuk kista jaringan dan menetap selama masa hidup inangnya karena kista tersebut tak dapat dihancurkan oleh sel imun. Kista tersebut biasanya terdapat di otak, jantung dan otot lurik. Belum diketahui berapa banyak *T.gondii* yang bisa berada

di jaringan adiposit, namun studi pada tikus yang diberi *T.gondii*, beberapa hari setelah infeksi akut, takizoid berubah menjadi bradizoid dan membuat banyak kista jaringan di jaringan adiposit terutama pada abdomen. Beberapa hari setelahnya kista-kista tersebut tak ditemukan di jaringan adiposit, kemungkinan dikarenakan adanya konversi kembali dari bradizoid ke takizoid agar parasit apicomplexan tersebut dapat menginfeksi jaringan lain terutama otak dan liver, akan tetapi antigen yang terdapat pada kista jaringan cukup banyak sehingga ada kemungkinan dapat memicu beberapa ligan untuk mengaktifkan proses pertahanan tubuh (Cristina *et al.*, 2008).

2.2 Profilin *Toxoplasma gondii* dan TLR 11

Toxoplasma gondii juga memproduksi profilin yang merupakan suatu protein yang bersifat *actin-binding* dan mengatur regulasi polimerasi aktin serta antigen yang diproduksi dari banyak kultur parasit. Profilin *Toxoplasma gondii* telah diidentifikasi sebagai ligan aktivasi TLR11 (*Toll Like Receptor 11*). Selain itu parasit yang tidak memiliki profilin tidak mampu menginduksi TLR-11 untuk memproduksi IL-12 (sitokin pertahanan dari sel inang) baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Fungsi tersebut membuat profilin menjadi elemen penting dalam aspek infeksi *T.gondii*. Profilin berperan pada motilitas ketika ligan dari mikroba dikenali sistem imunitas alami sel *host* (Yarovinsky *et al.*, 2005; Plattner *et al.*, 2008).

Penelitian Susanto pada tahun 2010 yang meneliti tentang efek profilin *Toxoplasma gondii* terhadap ekspresi TLR-11, IL-6, dan TNF- α memberikan hasil yaitu kadar TLR-11 menurun setelah dipapar profilin *T.gondii*. Hal ini menunjukkan TLR-11 banyak berikatan dengan profiling sehingga kadarnya

dalam keadaan bebas turun atau dikarenakan mekanisme pertahanan tubuh sehingga mendepleksi TLR-11 (Susanto *et al.*, 2010).

2.3 Disfungsi Adiposit

Jaringan adiposit terdiri dari sel-sel adiposit dan bagian vaskular stroma yang berisi makrofag, fibroblast, sel-sel endotelial dan sel preadiposit. Fungsi fisiologis primer dari jaringan adiposit adalah sebagai bantalan tubuh, penyimpanan *Free Fatty Acid* setelah makan dan pelepasan FFA saat puasa yang dipakai untuk membentuk energi. Selain itu, jaringan adiposit juga berfungsi sebagai kelenjar endokrin yang mengeluarkan berbagai *adipocytokines* yang akan mengatur berbagai macam metabolisme seperti pada metabolisme lipid sendiri dengan menggunakan *Cholesteryl Ester Transfer Protein*, *Lipoprotein Lipase* dan enzim lainnya. Leptin yang merupakan hormone yang mempengaruhi nafsu makan dan masa lemak juga disekresikan oleh adiposit serta berhubungan nantinya dengan terjadinya obesitas. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 juga disekresikan oleh adiposit serta beberapa *adipocytokines* lainnya yang mempengaruhi metabolisme glukosa dan terjadinya resistensi insulin. Sesuai dengan penamaannya, disfungsi adiposit menggambarkan keadaan jaringan adiposit yang fungsinya terganggu sehingga menjadi patologis (Hajer *et al.*, 2008; Otto and Lane., 2005; Yamauchi *et al.*, 2001; Chu *et al.*, 2001)

Disfungsi adiposit mempunyai hubungan yang erat dengan obesitas karena keduanya dapat mengakibatkan satu sama lain. Obesitas dapat mengakibatkan disfungsi adiposit menggunakan inflamasi kronis yang disebabkan oleh makrofag yang memproduksi IL-6 dan TNF- α . Disfungsi adiposit dapat menyebabkan obesitas melalui resistensi leptin di hipotalamus. Belum

dapat diketahui proses mana yang lebih dulu terjadi, namun karena obesitas dipakai lebih umum secara mendunia maka disfungsi adiposit dapat dikatakan sebagai nama lain dari obesitas (Hajer *et al.*, 2008)

2.4 Obesitas

2.4.1 Definisi Obesitas

Obesitas adalah keadaan dimana adanya masa jaringan adiposa yang berlebihan. Obesitas biasanya dilihat sama seperti peningkatan berat badan, namun anggapan tersebut kurang benar karena seseorang yang berotot (hipertrofi otot) bisa jadi *overweight* tanpa peningkatan adiposit. Maka dari itu, obesitas lebih efektif bila dihubungkan dengan morbiditas atau mortalitas (Flier, 2002).

BMI (*Body Mass Index*) adalah pengukuran yang paling mudah untuk menentukan seseorang *overweight* atau obesitas. BMI didefinisikan dengan berat orang dalam kilogram dibagi dengan tinggi orang tersebut dalam meter yang dikuadratkan. BMI lebih dari sama dengan 25 didefinisikan sebagai *overweight* dan BMI yang lebih dari sama dengan 30 didefinisikan sebagai obesitas yang dapat dilihat pada **Tabel 2.1**. Walaupun BMI sangat berguna untuk menghitung *overweight* dan obesitas dalam suatu populasi (sama untuk laki-laki ataupun perempuan dan untuk semua usia dewasa), namun pengukurannya termasuk masih kasar karena dapat tidak merespon pada derajat kegemukan yang setara pada individu yang berbeda (WHO, 2015). Selain menggunakan BMI, salah satu cara yang juga sering dipakai adalah dengan mengukur lingkaran pinggang. Pengukuran lingkaran pinggang digunakan terutama untuk mengukur adanya *abdominal obesity*. Ukuran lingkaran pinggang yang dapat meningkatkan

risiko terjadinya sindrom metabolik adalah lebih dari 102 cm untuk laki-laki dan lebih dari 88 untuk perempuan, sedangkan untuk batas normalnya adalah tidak melebihi 94 cm untuk laki-laki dan tidak melebihi 80 cm untuk perempuan (NCPE, 2002; WHO 2008).

Tabel 2.1 Klasifikasi BMI Menurut WHO 2015

BMI Classification	
Underweight	<18,5
Normal Range	18,5 – 24,9
Overweight	>25
Preobese	25 – 29,9
Obese	>30
Obese class I	30 – 34,9
Obese class II	35 – 39,9
Obese class III	>40

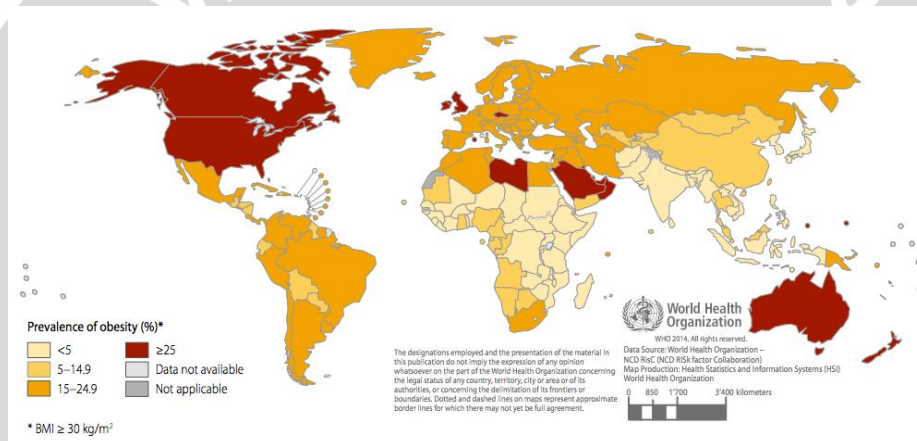
Keterangan : Klasifikasi BMI menunjukkan bahwa BMI dengan nilai lebih dari 25 sudah masuk kategori *overweight*. BMI yang melebihi nilai 30 telah masuk kategori obesitas dan dibagi lagi menjadi kelas I sampai III (WHO, 2015).

2.4.2 Epidemiologi Obesitas

Menurut WHO, obesitas secara mendunia telah berlipat ganda sejak 1980 dan pada tahun 2014, 1,9 miliar orang dewasa (lebih dari 18 tahun) *overweight* dan lebih dari 600 juta orang dari 1,9 miliar tersebut obesitas. Lebih dari 13% dari populasi orang dewasa di dunia (11% laki-laki dan 15% perempuan) obesitas di tahun 2014 (WHO, 2015). Pada map obesitas yang dibuat oleh WHO, 2014, beberapa negara seperti US, UK, Kanada, dan Australia ditandai warna merah yang berarti prevalensi obesitas pada laki-laki berumur 18 tahun ke atas lebih dari 25% (Gambar 2.1). Prevalensi obesitas tertinggi mencapai 61% *overweight* di Amerika dan yang paling rendah adalah Asia Tenggara yaitu 22% *overweight* (WHO, 2014).

Walaupun prevalensi obesitas dan *overweight* di Amerika adalah yang paling tinggi, namun prevalensi tersebut stabil dalam 5 tahun terakhir. Berbeda

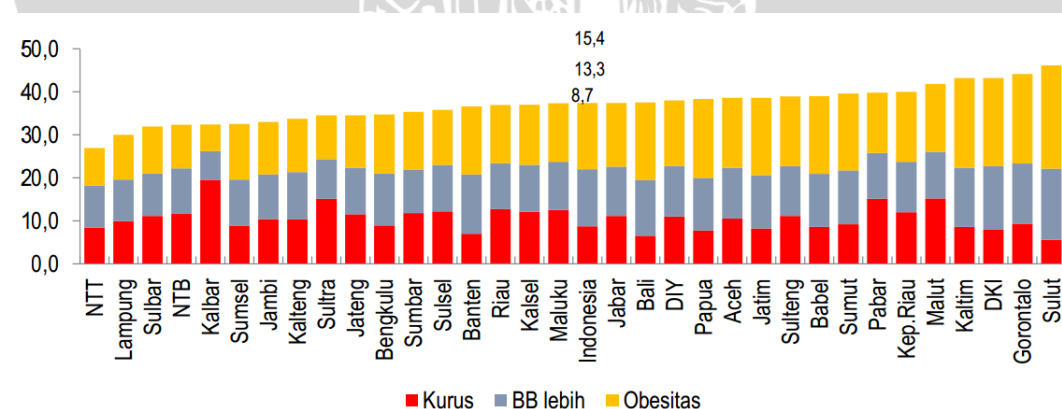
dengan Asia yang walaupun prevalensinya lumayan rendah sedangkan meningkat dengan cepat dari tahun ke tahun. Di antara tahun 1980 dan 2013, prevalensi *overweight* dan obesitas di Cina pada orang dewasa meningkat dari 11,3% menjadi 27,9% dan untuk beberapa individu di bawah umur 20 tahun meningkat dari 5,7% menjadi 18,8% (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2014). Malaysia meningkat dari 4% orang yang obesitas di tahun 1996 menjadi 14% di 2006 (peningkatan 3 kali lipat) dan begitu pula di negara Asia lainnya (Khor, 2012).



Gambar 2.1. Prevalensi obesitas pada laki-laki di atas umur 18 tahun (BMI >30 kg/m²) di dunia tahun 2014. Warna merah tua pada gambar menunjukkan bahwa prevalensi orang yang mengalami obesitas melebihi 25% yaitu di US, UK, Kanada dan Australia. Warna jingga tua menunjukkan prevalensi orang yang mengalami obesitas 15-24,9%, sedangkan warna jingga muda menunjukkan prevalensi obesitas 5-14,9%. Warna krem yang menunjukkan prevalensi obesitas terendah yaitu di sekitar Asia Tenggara dan Afrika (WHO, 2014).

Di Indonesia sendiri yang merupakan salah satu negara di Asia Tenggara sudah mulai mengalami beberapa peningkatan pada prevalensi obesitas. Pada tahun 2013, prevalensi *overweight* dan obesitas secara nasional adalah 13,5% dan 15,4% pada orang dewasa berusia 18 tahun ke atas dengan memakai kriteria BMI 25-27 kg/m² untuk *overweight* dan BMI lebih dari 27 kg/m²

untuk obesitas. Prevalensi penduduk obesitas terendah di provinsi Nusa Tenggara Timur (6,2%) dan tertinggi di Sulawesi Utara (24,0%). Enam belas provinsi dengan prevalensi obesitas di atas nasional, yaitu Jawa Barat, Bali, Papua, DI Yogyakarta, Aceh, Sulawesi Tengah, Jawa Timur, Bangka Belitung, Sumatera Utara, Papua Barat, Kepulauan Riau, Maluku Utara, Kalimantan Timur, DKI Jakarta, Gorontalo dan Sulawesi Utara yang dapat dilihat di **Gambar 2.2**. Prevalensi obesitas umum pada laki-laki di Indonesia juga lebih rendah dibandingkan dengan perempuan yaitu 19,7% untuk laki-laki dan 32,9% untuk perempuan. Prevalensi obesitas pada laki-laki maupun perempuan juga meningkat dari tahun ke tahun. Prevalensi obesitas pada laki-laki dewasa >18 tahun pada tahun 2007 sebesar 13,9%, menurun di tahun 2010 menjadi 7,8% dan meningkat lagi di tahun 2013 menjadi 19,7%. Pada perempuan dewasa di atas 18 tahun peningkatannya cukup besar dari tahun 2007 dengan prevalensi 13,9% menjadi 15,5% pada tahun 2010, lalu meningkat tajam 17,5% di tahun 2013 menjadi 32,9% (Balitbangkes, 2013)



Gambar 2.2. Persentase Status Gizi Penduduk Dewasa (18 tahun ke atas) menurut IMT. Provinsi di Indonesia yang menunjukkan prevalensi obesitas secara umum mencapai 15,4%. Prevalensi penduduk obesitas terendah di provinsi Nusa Tenggara Timur (6,2%) dan tertinggi di Sulawesi Utara (24,0%) (Balitbangkes, 2013).

2.4.3 Penyebab Obesitas

Obesitas kebanyakan memang terbawa dalam keturunan. Ini menunjukkan gen menentukan asupan dan pengeluaran energi dari seseorang. Nafsu makan seseorang (menunjukkan asupan energi) juga diatur oleh beberapa neuropeptida dalam tubuh, seperti *GH releasing hormone*, *neuropeptide Y*, *norepinephrine* yang menstimulasi nafsu makan dan Leptin, Serotonin, GLP-1, MSH yang menurunkan nafsu makan.

Faktor lingkungan juga sangat berperan dalam menjadi penyebab obesitas, misalnya keluarga dari etnis yang berbeda tentu memiliki pola makan yang berbeda serta beberapa makanan yang mempengaruhi kalori yang dikonsumsi yaitu frekuensi makan, penggunaan bumbu, minyak, dan makanan yang sudah dipilih menjadi sumber utama (misalnya di Indonesia makanan utamanya adalah nasi). Beberapa penyakit juga menimbulkan obesitas dalam seseorang seperti *Cushing's syndrome* karena efek obat dan *hypotiroidism*. Aktivitas fisik (*sedentary lifestyle*), obat-obatan, stres psikologis, kerusakan otak, dan infeksi juga dapat menyebabkan obesitas dalam jalur yang berbeda-beda (Flier, 2002; Vassallo, 2007; Atkinson, 2005).

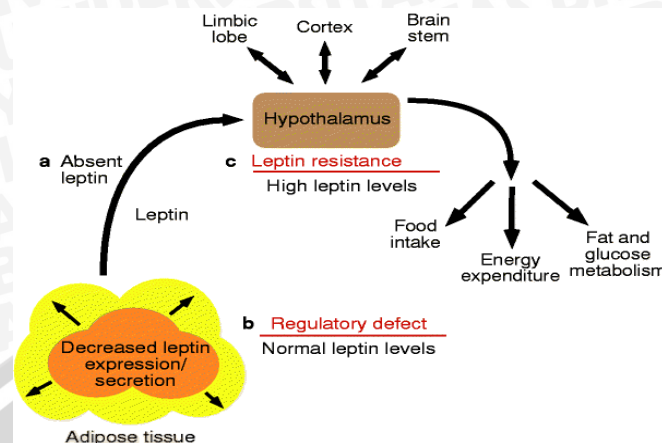
2.4.4 Jenis Obesitas

Berdasarkan tempat deposisi lemak, jaringan adiposa dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu *visceral adipose tissue* (VAT) dan *subcutaneous abdominal adipose tissue* (SAT). Masing-masing dari jenis jaringan adiposit ini memiliki faktor risiko yang berbeda untuk sindrom metabolik. VAT mempunyai hubungan yang lebih kuat dengan faktor risiko mengalami sindrom metabolik daripada SAT walaupun keduanya berhubungan langsung dengan tekanan darah, glukosa darah puasa, trigliserida, dan HDL di pria maupun wanita. Pada individu yang

obesitas, prevalensi dari hipertensi, gangguan glukosa darah puasa dan sindrom metabolik meningkat secara linier dan signifikan sesuai dengan peningkatan VAT. Terutama pada perempuan *odd ratio* sindrom metabolik per standar deviasinya meningkat pada VAT dengan nilai 4.7 dan lebih besar dari SAT dengan nilai *odd ratio* 3.0 (Fox *et al.*, 2007).

2.5 Patogenesis Obesitas dan Disfungsi Adiposit serta Sindrom Metabolik

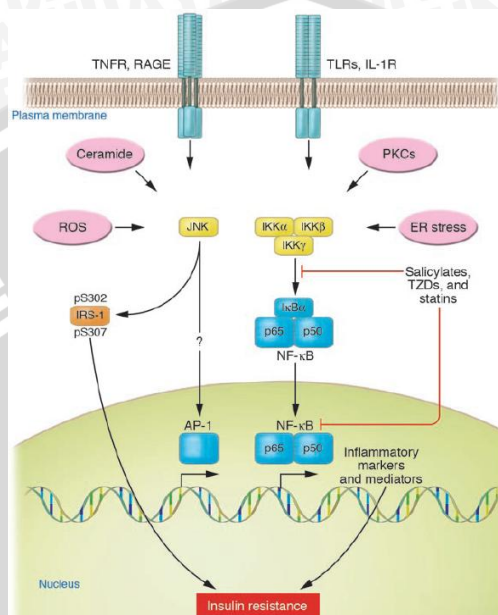
Obesitas merupakan hasil dari asupan energi yang berlebihan, penurunan pengeluaran energi atau kombinasi dari keduanya. Konsep “set point” dari berat tubuh yang diperankan oleh hipotalamus sebagai pusat mengatur nafsu makan dan rasa lapar yang dirasakan oleh seseorang. Saat simpanan lemak dalam tubuh tinggi maka hipotalamus akan mensekresi beberapa peptida yang menurunkan rasa lapar dan meningkatkan pengeluaran energy, begitu pula sebaliknya. Konsep ini juga didukung dengan didaptkannya leptin. Ada beberapa jalur yang menyebabkan obesitas dikarenakan oleh mutasi gen *ob* yang memproduksi leptin yang dapat dilihat pada Gambar. 2. Jalur yang pertama (a) adalah kegagalan memproduksi leptin sehingga tak ada yang menginhibisi nafsu makan. Jalur kedua (b) adalah sekresi leptin yang rendah sehingga adiposit semakin berkembang hingga mencapai kadar leptin yang normal dan menimbulkan obesitas. Jalur yang terakhir (c) menunjukkan adanya resistensi leptin pada hipotalamus sehingga menimbulkan peningkatan leptin pada sirkulasi (masa lemak juga bertambah). Jalur ketiga dianalogkan dengan resistensi insulin dari Diabetes Melitus. Ketiga jalur tersebut nantinya akan mengakibatkan hipertrofi dan hiperploriferasi dari adiposit, begitu pula bila adanya ketidakseimbangan dari energi yang dimasukkan dan dikeluarkan dari tubuh (Flier, 2002; Friedman *et al.*, 1998).



Gambar 2.3. Jalur Leptin mengakibatkan Obesitas. (a) Tidak ada leptin sehingga tidak dapat membatasi nafsu makan, (b) leptin berkurang sehingga jaringan adiposit berproliferasi untuk mencapai kadar leptin normal, dan (c) resistensi leptin reseptor pusat (Friedman *et al.*, 1998)

Jika pada waktu “positive caloric balance” adiposit tak dapat menyimpan kalori yang berlebih (dikarenakan hipertrofi dan hiperploriferasi adiposit) maka “free fatty acid” pada sirkulasi darah akan meningkat dan dapat merusak organ-organ lain seperti pembuluh darah, liver, pankreas, dan otot. Hipertrofi yang semakin berlebihan akhirnya akan mengganggu fungsi fisiologis normal pada sel dengan bukti peningkatan marker dari stres *Endoplasmic Reticulum* (ER) intraseluler dan disfungsi mitokondria yang berakhir pada terganggunya transpor dari protein, lemak dan karbohidrat serta berhubungan dengan resistensi insulin dan DM tipe 2 dalam hal inflamasi (karena mitokondria adalah organel yang mengubah nutrisi menjadi energi dalam ATP/Adenosine Triphosphate). Stres ER akan mengaktifkan jalur *c-jun n-terminal kinase-1* (JNK) sehingga mengakibatkan fosforilasi serin dari IRS-1 dan NF- κ B. Lipid yang berlebihan juga meningkatkan aktifitas dari berbagai isoform *protein kinase C* (PKC) yang berakibat pada aktivasi jalur *I κ B kinase- β* (IKK β) dan NF- κ B yang dapat dilihat pada Gambar 3. Pengaktifan jalur IKK β /NF- κ B memicu ekspresi

sejumlah gen target yang menyebabkan resistensi insulin antara lain sitokin dan kemokin, faktor transkripsi, protein permukaan dan reseptor. (Shoelson *et al.*, 2006)



Gambar 2.4. Patofisiologi molekuler resistensi insulin. Diet tinggi lemak akan mengaktifkan jalur IKK β dan JNK di adiposit, hepatosit dan makrofag melalui ligan reseptor TNF- α , IL-1, Toll dan reseptor AGE serta adanya stress intraseluler seperti ROS dan stress ER, ceramide sebagai isoform PKC. Jalur IKK β /NF- κ B yang nantinya memediasi inflamasi dan menyebabkan resistensi insulin. Jalur JNK nantinya akan menghambat sinyal reseptor insulin (Shoelson *et al.*, 2006).

Peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) juga dapat mengakibatkan deplesi GSH (*Glutathion*) yang merupakan antioksidan dan seharusnya dapat menurunkan stres oksidatif. Penurunan GSH terjadi dalam 24 jam pertama setelah terjadi apoptosis dan dalam kondisi kronis, juga terjadi penurunan terhadap GSH. Produk peroksidasi dari ROS yaitu MDA (*Malondialdehyde*) juga akan meningkat di pada pasien yang seropositif *Toxoplasma gondii*. Hal ini menandakan ROS juga dapat berperan dalam inflamasi jaringan adiposit yang membuat GSH dan MDA menjadi parameter

yang dapat menandakan infeksi dapat menyebabkan hipertrofi dan hiperproliferasi adiposit (Armstrong *et al.*, 2002; Karaman *et al.*, 2008).

Peningkatan FFA juga menyebabkan akumulasi *fatty acid* di berbagai organ selain jaringan adiposa (*ectopic fat deposition*) seperti hepar, jantung, otot rangka dan pankreas, serta menyebabkan resistensi insulin di berbagai organ tubuh. Di hepar, FFA menyebabkan peningkatan glukoneogenesis dan peningkatan sekresi lipoprotein *very low density lipoproteins* (VLDL) yang kaya akan trigliserida. Di otot, FFA menyebabkan penurunan sensitifitas insulin dengan menghambat sinyal insulin untuk proses pengambilan glukosa. Di pankreas, FFA merangsang peningkatan sekresi insulin. Akibat dari kesemuanya itu adalah terjadi hiperinsulinemia, intoleransi glukosa dan hipertrigliseridemia serta dislipidemia (peningkatan VLDL, penurunan *high density lipoproteins* (HDL) dan peningkatan *small dense low density lipoproteins* (*small dense* LDL). Hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan reabsorpsi sodium dan meningkatkan aktifitas sistem saraf simpatik dan berkontribusi untuk terjadinya hipertensi (Eckel *et al.*, 2005).

Mekanisme lainnya adalah melalui peran jaringan adiposa sebagai organ endokrin yang mensekresi berbagai *adipocytokines*. Adanya hipertrofi adiposit yang berlebihan menyebabkan penurunan ekspresi gen sitokin antiinflamasi (*nitric oxide* (NO) dan adiponektin) serta peningkatan ekspresi gen proinflamasi (TNF- α , IL-6, leptin, *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1), angiotensinogen, resistin, CRP dan lain-lain). Peningkatan sitokin proinflamasi dan penurunan sitokin anti inflamasi ini berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin di adiposit, sel otot dan sel liver. Resistensi insulin di adiposit ini menyebabkan peningkatan FFA dalam plasma sehingga merangsang hepar untuk mensekresi

CRP dan fibrinogen. Fibrinogen dan PAI-1 menyebabkan keadaan protrombotik. Faktor proinflamasi lainnya yaitu angiotensinogen menyebabkan hipertensi (Eckel *et al.*, 2005).

2.6 *Infectobesity* (Hubungan Obesitas dan Infeksi)

Penyebab terbanyak dari obesitas adalah genetik dan kelainan dari sistem endokrin pada individu tersebut. Faktor-faktor tersebut yang paling banyak disinggung, namun ada satu faktor yang sering dilupakan yaitu infeksi dari patogen. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa adanya faktor dari infeksi bakteri dan virus dapat menyebabkan obesitas yang menimbulkan suatu teori baru yaitu “*Infectobesity*”. Beberapa contoh patogen adalah *Gut Microbe* dan Adenovirus 36 yang mempunyai relasi kuat dinilai dari beberapa penelitian, namun patofisiologi yang jelas masih belum terbentuk sehingga memerlukan masih banyak penelitian (Na & Nam, 2011)

Beberapa *Human Adenovirus* telah diteliti meningkatkan prevalensi obesitas. *Human Adenovirus* memiliki banyak *serotype* dan salah satunya adalah *Human Adenovirus 37*, namun setelah diteliti ternyata virus tersebut hanya positif pada 5 orang dari 198 orang yang obesitas (Vasilakopoulou and le Roux, 2007). Serotipe yang lain yaitu *Human Adenovirus 5* telah dibuktikan meningkatkan persentase jaringan adiposit pada tikus coba secara signifikan dibandingkan dengan grup kontrol, namun belum ada penelitian terhadap manusia (So *et al.*, 2007). *Human Adenovirus 36* dikatakan mempunyai hubungan dengan obesitas pada manusia. Pada beberapa penelitian telah ditunjukkan bahwa mekanisme yang dipakai oleh Ad36 virus memiliki bermacam-macam sudut pandang. Gen yang sangat penting dalam Ad36 untuk meregulasi proliferasi dan diferensiasi

adalah E4 *open reading frame* 1(orf-1). Gen ini juga mengatur proses adipogenik dan menginduksi jalur sinyal sel (Na & Nam, 2011). Mikroba dalam usus juga dicurigai berperan aktif dalam menjadi faktor penyebab obesitas. Lipopolisakarida yang diambil dari microbiota usus dapat menjadi pemicu inflamasi sindrom metabolik akibat diet tinggi lemak. Interaksi antar mikroorganisme di usus mempunyai peran yang khusus dalam homeostasis energi dari *host*, namun masih diperlukan penelitian lanjutan untuk membuktikannya (DiBaise *et al.*, 2008). *Chlamydia pneumonia* juga dikatakan memiliki hubungan khusus dengan obesitas dengan bukti bahwa kebanyakan orang yang memiliki antibodi *Chlamydia pneumonia* yang persisten secara signifikan memiliki BMI yang lebih tinggi dan inflamasi kronis. Sayangnya mekanisme yang dapat menyebabkan obesitas dari mikroorganisme ini masih belum diketahui (Na & Nam, 2011).

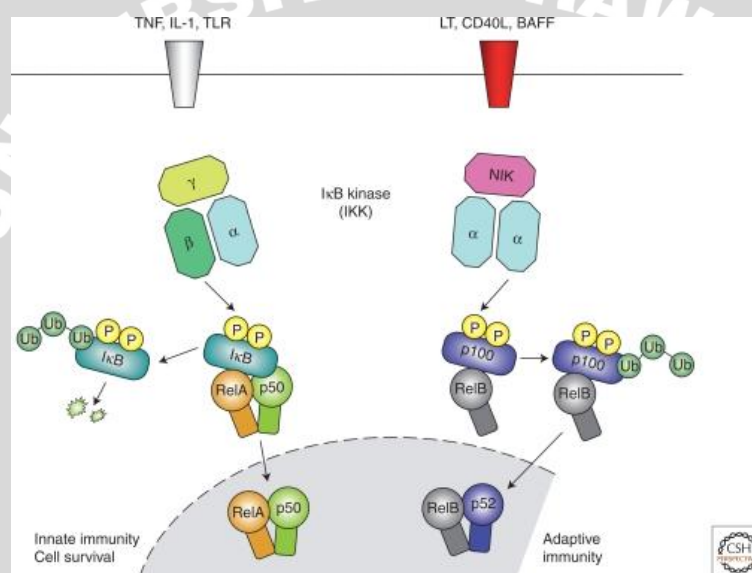
Berdasarkan penelitian Reeves *et al* pada tahun 2013 yang meneliti tentang hubungan positif antara serum *Toxoplasma gondii* yang positif dengan obesitas pada 999 individu menunjukkan bahwa pada individu yang memiliki serum *T.gondii* yang positif mempunyai kemungkinan untuk menderita obesitas dua kali lebih besar daripada individu yang serum *T.gondii*nya negatif. Titer IgG *T.gondii* pada individu yang obesitas juga lebih tinggi dibandingkan dengan yang *non-obese* dengan nilai $p=0.01$ yang menunjukkan adanya signifikansi. Sangat disayangkan penelitian ini tidak dapat menjelaskan tentang hubungan kausa antara obesitas dan infeksi dari *T.gondii* serta patogenesisnya sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mencari tahu mekanisme alami obesitas yang disebabkan oleh *T.gondii* (Reeves *et al.*, 2013).

2.7 NF- κ B (Nuclear Factor-Kappa B cells)

NF- κ B yang merupakan singkatan dari *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* adalah *master* dari regulasi imun dan proses inflamasi yang merupakan respon dari luka ataupun infeksi. Bila ada stimulasi dari imunitas *innate* seperti *Toll-like receptors* dan reseptor sitokin seperti TNF (*tumor necrosis factor*) akan terjadi aktivasi dari IKK complex (I κ B kinase). Fosforilasi dari I κ B akan mengakibatkan degradasi proteosom dan pelepasan NF- κ B untuk translokasi nucleus dan aktivasi transkripsi gen. Dalam fase laten NF- κ B juga akan dihambat oleh inhibitor I κ B (Napetschnig *et al.*, 2013). Struktur inti dari NF- κ B terdiri dari 2 bagian besar yaitu protein Rel dan protein NF- κ B. Kedua protein tersebut memiliki domain dimerisasi yang dinamakan *Rel Homology Domain* (RHD) yang berkepentingan untuk lokalisasi pada nukleus sel dan mengikat I κ B *inhibitor*. Setengah C-terminal dari protein Rel memiliki *Transcriptional Activation Domain* (TAD) dan pada protein NF- κ B memiliki domain inhibisi (Gilmore, 2006).

Jalur klasik atau *canonic* dari NF- κ B menggunakan p50/Rel A yang terdapat dalam sitoplasma sel yang berinteraksi dengan molekul I κ B. Dalam beberapa kasus ligan yang berikatan ke reseptor di permukaan sel seperti TNF- α atau TLR menarik IKK complex yang berisi subunit α dan β dan dua molekul NEMO sebagai regulatornya. IKK akan memfosforilasi I κ B yang mengakibatkan ubiquinasi K48 dan degradasi dari proteosom. NF- κ B berupa p50/RelA yang tadinya terikat pada I κ B terlepas dan memasuki nukleus untuk memulai transkripsi dari gen target. Jalur alternatif atau *non-canonical* adalah aktivasi dari kompleks p100/RelB saat perkembangan organ yang memproduksi sel limfosit B dan T. Jalur ini berbeda dari jalur *canonic* dalam hal sinyal reseptor seperti *B-cell*

activating factor, CD-40 dan *Lymphotoxin B* serta berlanjut ke pengaktifan kompleks IKK yang terdiri dari 2 subunit IKK α tanpa NEMO. Reseptor yang telah berikatan dengan ligannya akan menginduksi NIK (NF- κ B Inducing Kinase) yang akan memfosforilasi dan mengaktifkan kompleks IKK α untuk memfosforilasi residu serine yang terikat di C-terminal dari p100 I κ B. Proses ini akan berujung pada proteolisis dan pembebasan dari kompleks p52/Rel B yang akan masuk ke nukleus dan juga memulai transkripsi gen target (Perkins, 2006; Gilmore, 2006).



Gambar 2.5. Jalur *canonic* dan alternatif dari NF- κ B. Jalur *canonic* dipicu oleh TLRs dan sitokin proinflamasi seperti TNF α dan IL-1 yang akan mengaktifkan RelA yang meregulasi ekspresi proinflamasi dan gen untuk sel bertahan hidup. Jalur alternatif diaktifkan oleh LT β , CD40L, BAFF, dan RANKL yang mengakibatkan aktivasi kompleks RelB/p52 yang berfungsi meregulasi organogenesis limfe dan aktivasi sel B. IKK yang dibutuhkan dalam tiap jalur juga berbeda, IKK β meregulasi jalur *canonic* yang memfosforilasi I κ Bs dan membutuhkan subunit IKK γ , bukan IKK α . Sedangkan IKK α dibutuhkan dalam pengaktifan jalur alternatif melalui fosforilasi dan pengoperasian p100 yang merupakan prekursor p52 (Lawrance, 2009).

2.8 NF- κ B Signaling Pathway menuju Obesitas dan Resistensi Insulin

Aktivasi *toll like receptors* (TLRs) yang distimulasi oleh sitokin dan *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) akan menginisiasi *signaling cascade* yang berujung pada aktivasi NF- κ B. NF- κ B akan memediasi proliferasi sel dan pengeluaran molekul antimikroba serta sitokin yang akan mengaktifkan respon imun. Itu adalah salah satu dari jalur yang dapat diambil oleh NF- κ B untuk mengaktifkan sistem imun bila ada infeksi mikroba (Hayden and Ghosh, 2008). NF- κ B akan mengaktifkan makrofag untuk ke tempat infeksi. Makrofag akan mengeluarkan berbagai sitokin untuk memanggil makrofag lainnya. NF- κ B diatur oleh *IKK complex* yang terdiri dari 3 subunit yaitu IKK α , IKK β dan IKK γ (NEMO). Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa IKK β dan NEMO adalah mediator penting untuk inflamasi dan respon imun. Makrofag yang diaktivasi oleh NF- κ B dibagi menjadi 2 yaitu M1 Makrofag yang memproduksi IL-1, IL-6, TNF- α dan sitokin proinflamasi lainnya sedangkan M2 makrofag untuk proses perbaikan akan mengeluarkan IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi yang berguna sebagai *down regulation* dari respon imun. Maka dari itu M1 makrofag adalah sel yang berperan aktif dalam inflamasi yang nantinya akan berujung pada resistensi insulin.

IKK ϵ memiliki hubungan erat dengan obesitas akibat diet lemak tinggi dalam jalur *non-canonical* dan berguna untuk mengatur pengeluaran interferon dalam melawan virus. Sedangkan IKK α dan IKK β bagian yang mengatur NF- κ B melalui TLR dan reseptor sitokin dalam jalur *canonic*. Ekspresi IKK β yang aktif terus menerus (CA= *constitutively active*) di liver akan mengakibatkan defek pada sinyal insulin pada sel hepar dan sel otot. Aktivasi IKK β pada liver juga dapat melalui jalur *overnutrition* untuk berhubungan dengan jaringan perifer. NF-

κB yang telah meningkat akan membuat M1 makrofag mengeluarkan IL-6 . IL-6 akan memblokir reversed CA-IKKβ sehingga membuat inflamasi liver dan otot. IKKβ yang tidak teregulasi lagi akan membuat resistensi insulin (Baker *et al.*, 2012).

