

BAB II LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Putaka

1. Obesitas

a. Epidemiologi Obesitas

Obesitas dapat dikatakan sebagai penyakit kronis yang jumlahnya terus bertambah. Data dari WHO menyatakan bahwa obesitas telah meningkat lebih dari dua kali lipat sejak 1980. Pada tahun 2014 diperkirakan lebih dari 1.9 milyar orang dengan usia 18 tahun ke atas mengalami *overweight* dan lebih dari 600 juta orang mengalami obesitas. Lebih dari 39 persen orang dewasa usia 18 tahun mengalami *overweight* dan 13 persen diantaranya adalah obesitas (WHO, 2015).

Di Amerika Serikat pada tahun 2010 jumlah penderita obesitas pada anak usia 2-5 tahun sebesar 12,1%, usia 6-11 tahun sebesar 18,0%, dan pada usia 12-19 tahun sebesar 18,4%. Jumlah penderita obesitas pada tahun 2012 pada kelompok usia 20 tahun keatas sebesar 35,1% dan yang menderita obesitas termasuk *overweight* pada usia 20 tahun keatas adalah sebesar 69% (Center for Disease Control and Prevention, 2013).

Angka prevalensi obesitas di Indonesia juga mengalami peningkatan. Menurut data riskesdas 2013, secara nasional angka prevalensi obesitas sentral adalah 26,6 persen, sedangkan tahun 2007 angka prevalen obesitas sentral di Indonesia adalah 18,8 persen (Kemenkes RI, 2015). Angka ini mungkin akan terus bertambah jika obesitas tidak mendapatkan perhatian khusus.

b. Obesitas sentral

Telah diketahui bahwa obesitas berkontribusi besar dalam status kesehatan anak dan dewasa. Obesitas adalah ditemukannya kelebihan jaringan lemak dalam tubuh (Trisna dan Hamid, 2009). Cara paling umum yang dipakai untuk mengetahui obesitas adalah dengan menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT). IMT didapatkan dengan membagi berat badan (dalam kilogram) dengan kuadrat dari tinggi badan (dalam meter). Berdasarkan kriteria WHO maka *cut-off points* dari obesitas dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 *Cut-off points* obesitas dilihat dari IMT (WHO Expert Consultation, 2004)

IMT	Kriteria
$\leq 16 \text{ kg/m}^2$	<i>Severe underweight</i>
16-16.9 kg/m^2	<i>Moderate underweight</i>
17-18.49 kg/m^2	<i>Mild underweight</i>
18.5-24.9 kg/m^2	Normal
24-29.9 kg/m^2	<i>Overweight</i>
30-34.9 kg/m^2	Obesitas kelas I
35-39.9 kg/m^2	Obesitas kelas II
$\geq 40 \text{ kg/m}^2$	Obesitas kelas III

Selain IMT, terdapat juga pembagian obesitas berdasarkan tempat penimbunan jaringan lemak dalam tubuh. Berdasarkan tempat penimbunan lemak jaringan lemak dalam tubuh, obesitas dapat dibagi dua yaitu penimbunan lemak di seluruh tubuh (obesitas general) dan penimbunan lemak di daerah perut (obesitas sentral) (Septyaningrum dan Martini, 2014). Obesitas yang didapat dengan menggunakan IMT adalah obesitas general. Hal ini disebabkan karena IMT tidak dapat digunakan untuk mengetahui penimbunan lemak di daerah perut. Untuk mengetahui obesitas sentral ada beberapa cara yang dapat dipakai seperti lingkar pinggang, rasio lingkar pinggang terhadap

lingkar panggul, dan rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan (Wiltink dkk, 2013).

IMT adalah sebuah metode yang paling sering dipakai untuk mengetahui status obesitas. Tetapi pada dekade ini beberapa ahli menyatakan bahwa IMT tidak dapat menggambarkan status obesitas secara nyata. Banyak orang yang memiliki IMT normal tetapi memiliki penimbunan lemak dalam tubuhnya. Pada sebuah penelitian dikatakan bahwa IMT dapat memberi hasil negatif palsu dan menyebabkan *underestimates* pada angka prevalen obesitas (Shah dan Braverman, 2012). Beberapa publikasi telah menunjukkan IMT berbanding terbalik dengan angka kematian pada pasien dengan penyakit jantung koroner. Fenomena ini sering disebut dengan obesitas paradoks (Coutinho dkk, 2013). Para ahli berpendapat, lemak visceral yang tertimbun di daerah perut yang disebut dengan obesitas sentral lebih menentukan resiko penyakit metabolik seseorang (Morange dan Alessi, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Coutinho dkk, menunjukkan bahwa pasien penyakit jantung koroner yang memiliki berat badan normal tetapi dengan obesitas, memiliki resiko kematian yang lebih tinggi (Coutinho dkk, 2013). Obesitas sentral juga menunjukkan resiko yang lebih tinggi terhadap *late onset alzheimer's disease* (Luchsinger dkk, 2012). Obesitas sentral mempunyai hubungan yang lebih kuat terhadap kejadian diabetes dibandingkan dengan obesitas general yang diukur dengan IMT di masyarakat Asia (The Decoda Study Group, 2008). Jumlah yang tinggi dari jaringan lemak visceral pada obesitas sentral berasosiasi dengan peradangan kronis tingkat rendah yang mengakibatkan disfungsi subklinis pada ventrikel kiri (Wu dkk, 2012).

Seperti yang disampaikan diatas, ada beberapa cara yang dilakukan untuk mengetahui obesitas sentral. Obesitas sentral dapat diketahui dengan menggunakan *commit to user* lingkaran pinggang, rasio lingkaran

pinggang terhadap lingkaran pinggul, dan rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan. Penelitian di Sri Lanka menunjukkan bahwa rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan adalah sebuah alat ukur antropometri yang sederhana dan efektif untuk mengetahui obesitas yang berhubungan dengan risiko penyakit metabolik (Jayawardana dkk, 2013). Penelitian di Asia yang membandingkan IMT, lingkaran pinggang, rasio lingkaran pinggang dan lingkaran panggul, dan rasio lingkaran pinggang dan tinggi badan menunjukkan bahwa rasio lingkaran pinggang dan tinggi badan mempunyai hubungan yang paling kuat dengan diabetes dibanding yang lainnya (The Decoda Study Group, 2008).

Penelitian sejenis yang dilakukan oleh Cai dkk memperlihatkan bahwa rasio lingkaran pinggang dan tinggi badan memiliki hubungan yang lebih baik terhadap kejadian hipertensi dan diabetes dibandingkan dengan IMT dan lingkaran pinggang (Cai dkk, 2013). Hasil dari *systematic review* dan meta-analisis menunjukkan rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan mempunyai keunggulan dibanding IMT dan lingkaran pinggang untuk mendeteksi penyakit kardiometabolik pada laki-laki dan perempuan. Karena itu rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan dapat digunakan sebagai alat skrining (Ashwell dkk, 2012). Batasan obesitas sentral yang paling umum dipakai pada rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan adalah 0.5 atau lebih pada laki-laki dan perempuan dewasa (Browning dkk, 2010; Cai dkk, 2013; Jayawardana dkk, 2013)

c. Etiologi obesitas

Obesitas merupakan penyakit kronis dengan penyebab multifaktor. Obesitas dapat dilihat sebagai hasil dari interaksi dari faktor lingkungan dan faktor genetik. Anak yang kedua orang tuanya obesitas akan memiliki risiko sebesar 80% untuk mengalami obesitas. Sedangkan anak yang kedua orang tuanya memiliki berat badan

normal hanya memiliki resiko 15% untuk mengalami obesitas. Obesitas juga sangat ditentukan oleh faktor nutrisi dan gaya hidup (Gurevich-Panigrahi dkk, 2009)

Pada obesitas terjadi ketidakseimbangan energi, dimana energi yang masuk melebihi energi yang keluar. Jumlah jaringan lemak diatur secara ketat melalui sistem saraf dan humoral dan ditransmisikan ke otak. Kegagalan sel-sel lemak untuk mengirim sinyal yang memadai atau kegagalan otak untuk merespon sinyal yang sesuai dapat menyebabkan obesitas. Sebuah sistem yang efektif pada pengaturan keseimbangan energi membutuhkan sensor cadangan energi pada jaringan lemak, mekanisme penghantaran informasi ke pusat kontrol (hipotalamus) yang pada akhirnya akan menentukan asupan makanan dan pengeluaran energi (Berthoud dan Morrison, 2008). Berikut ini adalah beberapa faktor yang menentukan terjadinya obesitas.

1. Usia

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa distribusi jaringan lemak terkait dengan usia (Tchernof dan Després, 2013). Pada laki-laki usia pertengahan memiliki plasma lipoprotein-lipid yang lebih aterogenik dibanding usia muda. Obesitas sentral meningkat sesuai dengan umur, dan angka prevalensinya lima kali lipat pada kelompok umur 45-55 tahun dibanding kelompok usia 15-25 tahun. Obesitas sentral meningkat sesuai dengan peningkatan usia. Karena itu umur dianggap sebagai faktor prediksi dari obesitas sentral (Veghari dkk, 2010).

2. Jenis Kelamin

Laki-laki dan perempuan memiliki perbedaan dalam distribusi jaringan lemak tubuh. Perbedaan anatomi laki-laki dan perempuan ini juga disebabkan oleh perbedaan distribusi lemak tubuh. Pada laki-laki jaringan lemak banyak terakumulasi pada daerah atas tubuh seperti daerah perut dan sekitarnya. Sedangkan

pada wanita jaringan lemak lebih banyak terakumulasi di daerah bawah tubuh seperti pinggul dan paha. Perbedaan distribusi lemak pada daerah ini tidak berhubungan dengan ada atau tidaknya obesitas (Tchernov dan Després, 2013).

Dari hasil pengukuran *Computed Tomography* (CT) terlihat jumlah jaringan adiposa pada laki-laki dua kali lebih tinggi dibanding wanita premenopause. Pada pria, jaringan lemak visceral meningkat sesuai dengan jumlah total lemak tubuh. Sedangkan pada wanita jumlah jaringan lemak visceral kurang dipengaruhi oleh total lemak tubuh. Selain itu pada wanita dewasa muda memiliki lemak visceral 48% lebih sedikit dibandingkan pria dewasa muda (Taylor dkk, 2012).

3. Hormon Seks

Dimorfisme seksual yang ditandai dalam pola lemak tubuh pada manusia secara tidak langsung menunjukkan bahwa hormon seks memainkan peran kunci akumulasi lemak. Pada pria, rendahnya tingkat sirkulasi testosteron total pada umumnya terkait dengan obesitas sentral (Saad F, 2012). *Dehydroepiandrosterone* (DHEA) dapat menurunkan proliferasi preadiposit melalui reseptor androgen (Fujioka dkk, 2012). Pada wanita menurunnya jumlah estrogen setelah menopause berhubungan dengan akumulasi jaringan lemak visceral.

4. Genetik.

Obesitas bersifat poligenik, yang melibatkan gen-gen kompleks dan juga interaksi antara gen dan lingkungan. Gen *fat mass and obesity associated* (FTO) adalah gen yang paling kuat untuk obesitas, dan data menunjukkan bahwa lokus FTO memberi resiko obesitas melalui peningkatan asupan energi dan berkurangnya rasa kenyang (Peng dkk, 2011). Beberapa studi terbaru telah mengidentifikasi varian genetik yang mungkin berhubungan dengan akumulasi preferensial dari akumulasi

jaringan lemak visceral di berbagai populasi (Peeters dkk, 2008). Polimorfisme nukleotida tunggal yang berkelompok pada intron pertama dari gen FTO dikaitkan dengan obesitas (Loos dan Yeo, 2014)

5. Sistem *Cannabinoid*

Penemuan pengaturan pola makan oleh *endocannabinoid receptor type 1* (CB1) telah membawa terobosan besar dalam pemahaman patofisiologi obesitas. Bukti menunjukkan bahwa sistem *cannabinoid* diaktivasi secara kronis pada individu yang mengalami obesitas dan berinteraksi dengan beberapa faktor utama dalam *cascade* multipel pada pengaturan metabolisme. Penggunaan antagonis reseptor CB1 telah terbukti menurunkan asupan makanan, untuk menginduksi penurunan berat badan yang signifikan, dan berhasil mengatasi beberapa perubahan metabolik yang berhubungan dengan obesitas (di Marzo, 2008).

Disregulasi dari sistem *cannabinoid* terkait dengan obesitas sentral bukan pada obesitas general. Sistem *cannabinoid* diduga berperan dengan mengaktifkan adipogenesis dan lipogenesis pada tempat-tempat tertentu sehingga mengakibatkan obesitas sentral dan perubahan sistem metabolisme (di Marzo, 2008).

6. *Growth Hormone*

Penelitian pada manusia telah menunjukan bahwa sekresi dari *growth hormone* (GH) berpengaruh pada obesitas visceral dengan resiko penyakit kardiometabolik yang tinggi (Veldhuis dkk, 2009). Adipositas dan distribusi lemak bersama dengan penuaan dan hormon sex steroid, berinteraksi dengan cara yang kompleks untuk memodulasi sekresi GH. Orang dewasa dengan *growth hormone deficiency* (GHD), ditandai dengan gangguan dalam komposisi tubuh, metabolisme lipid, profil resiko kardiovaskular, dan kepadatan mineral tulang. Juga telah diketahui bahwa orang dewasa dengan GHD biasanya disertai dengan

peningkatan akumulasi lemak dan penggantian GH pada pasien dewasa dengan GHD terjadi pengurangan massa lemak tubuh dan massa lemak perut pada khususnya (Rasmussen, 2010).

7. Aksis Hipotalamus Pituitari Adrenal, Stress dan Glukokortikoid

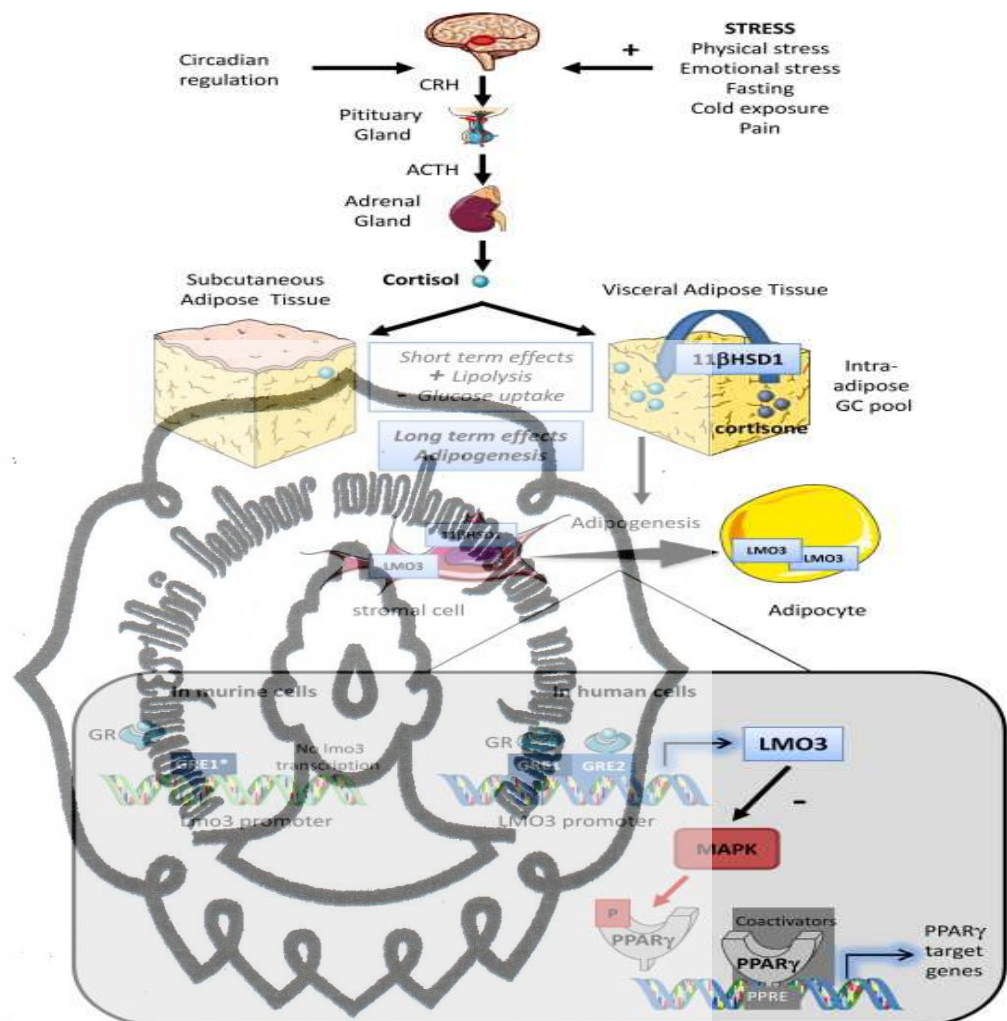
Konsentrasi yang berlebih dari glukokortikoid didalam sirkulasi, seperti yang ditemukan pada *Chusing's syndrome*, membuat fenotip patologis obesitas abdominal, dislipidemia, resistensi insulin, dan hipertensi (Stomby dkk, 2014). Hormon stress seperti glukokortikoid merupakan pengatur utama dalam metabolisme lemak dan memiliki baik efek katabolik (lipolitik) dan anabolik (antilipolitik dan adipogenik). Pada manusia paparan yang lama dari glukokortikoid baik sebagai anti-inflamasi, immunosupresif, dan gangguan endokrin terkait dengan akumulasi dari lemak perut dan hilangnya jaringan lemak pada tungkai (Galitzky dan Bouloumié, 2013).

Produksi dari kortisol berada dibawah kendali aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) dalam sebuah pengaturan sirkadian. Dalam inti paraventrikular hipotalamus, neuron neuroendokrin mensintesis dan mensekresi *corticotropin-releasing hormone* (CRH), yang merangsang sekresi *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) oleh lobus anterior dari kelenjar pituitari. ACTH bekerja pada korteks adrenal yang menghasilkan hormon glukokortikoid, terutama kortisol pada manusia dan kortikosteron pada hewan pengerat. Hormon glukokortikoid akan menekan CRH dan ACTH yang diproduksi dari hipotalamus dan hipofisis dalam loop regulasi umpan balik negatif. Dalam situasi stress, kortisol dilepaskan dan mencapai jaringan adiposa.

Efek akut (jam pertama) dari kortisol adalah pengurangan penggunaan glukosa dan lipolisis. Efek jangka panjang melibatkan aktivasi *glucocorticoid receptor* (GR) oleh *pool* glukokortikoid intra adipose. *Pool* lokal ini berasal dari kortisol dalam sirkulasi

dan aktivasi lokal dari kortison yang inaktif oleh tipe 1 11β -*hydroxysteroid dehydrogenase* (11β -HSD). Setelah translokasi ke nukleus, glukokortikoid dan GR mengikat elemen *glucocorticoid response elements* (GREs) yang menginduksi ekspresi dari *LIM domain only 3* (LMO3). Daerah promotor LMO3 berisi dua tempat dari GRE (GRE1 dan GRE2), sedangkan promotor Lmo3 tikus berisi situs GRE1 bermutasi (GRE1 *) yang membuat gen Lmo3 tikus tidak bereaksi terhadap glukokortikoid. Induksi LMO3 meningkatkan PPAR γ , kemungkinan melalui jalur pengurangan fosforilasi *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang dimediasi PPAR γ , merangsang diferensiasi praadiposit dan menyebabkan peningkatan adipogenesis (Lindroos dkk, 2013).

Ekspresi dari LMO3 lebih tinggi pada lemak visceral dibandingkan dengan *human adipose stromal cells* (hASCs) jaringan lemak subkutan. Ini dikaitkan dengan peningkatan ekspresi 11β -HSD. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah yang lebih besar dari glukokortikoid intra-adiposa visceral aktif merupakan lingkungan mikro yang mendukung adipogenesis yang dimediasi LMO3. Hal ini menjelaskan pembesaran yang spesifik dari akumulasi lemak visceral terkait dengan paparan glukokortikoid (Lindroos dkk, 2013). Proses ini dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Efek kortisol terhadap jaringan lemak
(Galitzky dan Bouloumié, 2013).

8. Faktor Nutrisi

Peradangan kronis dipengaruhi oleh keseimbangan energi. Konsumsi energi yang berlebih mengakibatkan peningkatan pada marker inflamasi (Hickling dkk, 2008). Peningkatan ini terjadi dengan atau tanpa peningkatan berat badan, sehingga menimbulkan dugaan bahwa peradangan kronis dipengaruhi oleh beban kalori. Hal ini menjelaskan tentang prevalensi penyakit kronis di negara-negara barat dengan diet padat kalori seperti makanan cepat saji. Sebaliknya, pembatasan kalori atau puasa bisa juga mengakibatkan

peningkatan peradangan. Karena itu keseimbangan energi adalah faktor penting dalam inflamasi kronis (Fontana, 2008).

Diet yang kaya akan lemak *monounsaturated* (diet mediterania) mencegah perkembangan lemak visceral (Velásquez-López dkk, 2014). Sebuah survei epidemiologi menunjukkan bahwa diet mediterania terkait dengan lingkaran pinggang yang rendah dan tidak tergantung dengan IMT baik pada pria dan wanita (Romaguera dkk, 2009). Konsumsi minuman ringan yang bersamaan dengan fruktosa telah menjadi masalah kesehatan masyarakat dalam beberapa tahun terakhir.

Beberapa meta-analisis pada topik pemanis minuman, obesitas, dan resiko kardiometabolik telah menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi minuman tersebut mungkin terkait dengan obesitas, perubahan metabolik, dan pengembangan diabetes tipe 2 (Malik dkk, 2010). Fruktosa meningkatkan trigliserida puasa dan meningkatkan kadar glukosa, merangsang deposisi trigliserida dalam jaringan nonadiposa (lemak ektopik), mengganggu respon glukosa dan insulin dan mengakibatkan resistensi insulin (Tappy dan Le, 2010)

9. Kurangnya Aktivitas Fisik (*Sedentary Behaviour*)

Belum ada ketetapan definisi dari *sedentary behavior*. Beberapa ahli mengatakan bahwa *sedentary behavior* berkaitan dengan tidak adanya olahraga intensitas sedang sampai berat. Sementara itu definisi yang lain mengatakan bahwa *sedentary behavior* adalah sebuah gaya hidup dengan aktivitas fisik intensitas rendah (< 1.5 METS) (Gibbs dkk, 2015).

Ross dan Janiszewski (2008) telah meninjau semua studi yang melaporkan perubahan berat badan yang tidak signifikan dari penelitian latihan aerobik *randomized* dan *nonrandomized*. Para peneliti menemukan bahwa aktivitas fisik secara teratur berhubungan dengan pengurangan lingkaran pinggang bahkan dalam

penelitian yang melaporkan tidak ada perubahan yang signifikan secara statistik dalam penurunan berat badan

Penurunan signifikan dari lingkar pinggang yang tanpa diikuti penurunan berat badan, dalam kebanyakan studi disertai oleh perbaikan dalam variabel resiko kardiometabolik. Hasil ini memberikan bukti bahwa aktifitas fisik secara teratur dapat mengurangi obesitas sentral (Dobrosielski dkk, 2013). Pengeluaran energi pada saat latihan akan terkompensasi dengan peningkatan pemasukan energi melalui asupan makanan, tetapi tetap menunjukkan penurunan jaringan lemak visceral (Blundell dkk, 2015).

Oksidasi lemak meningkat dari latihan intensitas rendah sampai intensitas sedang, kemudian menurun lagi ketika intensitas latihan menjadi tinggi. Oksidasi lemak maksimal terjadi pada 47%-53% dari konsumsi oksigen maksimal pada orang yang tidak terlatih (populasi umum), dan pada orang terlatih oksidasi lemak maksimal terjadi pada 59%-64% dari konsumsi oksigen maksimal. Memakan karbohidrat satu jam atau sebelum mulai latihan akan mengurangi oksidasi lemak dibandingkan dengan berpuasa, dan puasa lebih dari enam jam akan membuat oksidasi lemak menjadi maksimal. Oksidasi lemak juga menurun jika memakan makanan dengan lemak tinggi.

d. Obesitas dan peradangan kronik tingkat rendah

Adanya inflamasi kronik pada obesitas mulai menarik perhatian sekitar tahun 1990an dimana ditemukan peningkatan TNF- α pada tikus yang mengalami obesitas dan mengalami perbaikan dalam hal resistensi insulin setelah TNF- α diturunkan (Hotamisligil dkk, 1994). Selain TNF- α , *makrofag chemoattractant protein-1* (MCP-1), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), IL-6, leptin, dan adiponektin adalah beberapa contoh adipokin yang disekresikan oleh

jaringan lemak pada individu obesitas yang berperan penting baik lokal maupun sistemik (Rocha dan Folco, 2011).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa terdapat akumulasi dari makrofag yang berperan dalam pengeluaran sitokin ini bersamaan dengan peningkatan penanda inflamasi (Harford dkk, 2011; Hellmann, 2011; Nishimura dkk, 2009). MCP-1 dan reseptornya dan kemokin (C-C *motif*) reseptor 2 (CCR2) merupakan mediator yang penting dalam proses rekrutmen makrofag (Kraakman dkk, 2014). Makrofag tidaklah sama dalam jaringan lemak tetapi berbeda menurut diferensiasi pola fenotip dan penggunaan reseptor kemokin. Makrofag yang menginfiltrasi jaringan lemak pada obesitas ditandai dengan peningkatan ekspresi dari aktivasi klasik atau penanda M1. Terdapat juga makrofag dengan aktivasi alternatif atau M2.

Aktivasi dari makrofag dapat dibagi menjadi dua fenotipe, yaitu M1 dan M2. Makrofag M1 memproduksi TNF- α , IL-6 dan *nitric oxide*. Sedangkan makrofag M2 memproduksi sitokin anti inflamasi dan arginase. Karena itu, makrofag M1 menyebabkan inflamasi kronis dan makrofag M2 mengurangi inflamasi (Sun dkk, 2012). Pada obesitas yang diinduksi oleh diet menyebabkan pergeseran aktivasi dari makrofag jaringan lemak dari M2 yang memberikan perlindungan terhadap inflamasi ke arah M1 yang menyebabkan inflamasi (Castoldi dkk, 2016).

Selain makrofag, terdapat sel lain yang juga menginfiltrasi jaringan lemak. Sel T, meskipun tidak sebanyak makrofag, tetapi juga ditemukan berkumpul pada jaringan lemak. Penelitian telah berhasil menunjukkan adanya kedua sub populasi dari sel T pada jaringan lemak, yaitu CD4⁺ dan CD8⁺ (Kintscher dkk, 2008). Sel T CD4⁺ mengenali polipeptida yang disajikan oleh *Major Histocompatibility Complex* kelas II (MHC II) pada permukaan *Antigen Presenting Cells* (APC) seperti pada makrofag dan sel dendritik. Sel T CD4⁺ yang sudah diaktifkan kemudian melepaskan sitokin yang akan merekrut sel

imun yang lain yang selanjutnya akan mengakibatkan peradangan (Sun dkk, 2012)

Sel T CD4⁺ dapat dibagi menjadi tiga sel efektor fungsional yang berbeda, yaitu sel T helper (Th)1, Th2, dan Th17. Sel-sel ini diketahui dari sitokin yang disekresikan, interferon γ (IFN- γ) untuk sel Th1, IL-4/IL-13 untuk sel Th2, dan IL-17 untuk sel Th17. Keseimbangan antara Th1 dan Th2 sel adalah diatur oleh *crosstalk* berbagai faktor transkripsi. Secara khusus, *signal transducer and activator of transcription-6* (STAT-6) adalah kunci positif pengatur diferensiasi sel Th2 dan mempunyai efek penghambatan pada diferensiasi sel Th1. Dengan demikian, kekurangan STAT-6 pada tikus menyebabkan defisiensi Th2 (Sun dkk, 2012).

Rasio sel Th1 terhadap Th2 meningkat secara signifikan pada obesitas yang diinduksi oleh diet lemak tinggi. Jumlah sel Th2 dikalahkan secara progresif oleh Th1 yang memproduksi IFN- γ (Winer dkk, 2009; Zeyda dkk, 2012). Defisiensi IFN- γ dan reseptor IFN- γ , menyebabkan gen inflamasi pada jaringan lemak menjadi lebih rendah dan memperbaiki parameter dari sindrom metabolik pada hewan yang obesitas (Rocha dkk, 2008)

Sel T CD8⁺ adalah mediator tertentu yang penting dalam imunitas adaptif terhadap virus, bakteri, dan protozoa. Sel T CD8⁺ mengenali polipeptida yang dipresentasikan oleh MHC I. Sel T CD8⁺ menghasilkan sejumlah besar sitokin, kemokin, dan molekul mikrobisidal untuk menginduksi sitolisis dari sel target. Terdapat peningkatan jumlah sel T CD8⁺ tiga sampai empat kali lipat pada jaringan lemak hewan dan manusia yang mengalami obesitas (Winer dkk, 2009). Nishimura dkk melaporkan bahwa tikus yang diberi diet tinggi lemak, memiliki peningkatan jumlah sel T CD8⁺ jaringan adiposa dan pengurangan dari sel ini dapat mengurangi infiltrasi makrofag dan peradangan pada jaringan adiposa, serta memperbaiki resistensi insulin secara sistemik (Nishimura dkk, 2009).

Sel T $CD4^+$ juga berdiferensiasi menjadi menjadi sel immunosupresif $CD4^+CD25^+$ Treg yang diregulasi oleh *transcription factor forkhead box P3* (Foxp3) (Long dan Buckner, 2011). Defisiensi dari sel ini pada manusia disertai dengan mutasi pada Foxp3 akan menyebabkan penyakit yang berkaitan dengan sistem imun, poliendokrinopati, enteropati dan *X-linked syndrome* (Passerini dkk, 2011). Jumlah yang lebih dari sel Treg memungkinkan untuk menahan inflamasi dan menjaga homeostasis. Obesitas berkaitan dengan penurunan sel Treg pada jaringan lemak perut, tetapi tidak pada jaringan lemak subkutan (Feuerer dkk, 2009a; 2009b). Sel Treg menekan respon pro-inflamasi dan mendorong polarisasi ke arah fenotip makrofag M2 via IL-4, IL-10 dan IL13 (Martinez dan Gordon, 2014).

Akhir-akhir ini para ahli juga meneliti peran sel imun yang lain seperti sel mast dan sel *Natural Killer T* (NKT) dalam inflamasi jaringan lemak. Defisiensi genetik dari sel mast atau stabilisasi farmakologis pada sel mast pada tikus penderita obesitas yang diinduksi oleh diet, dapat mengurangi berat badan, mengurangi jaringan lemak, mengurangi inflamasi sistemik, meningkatkan metabolisme glukosa, dan pengeluaran energi (Liu dkk, 2009). Tikus yang kekurangan NKT mengalami inflamasi dan intoleransi glukosa yang lebih rendah daripada kontrol ketika diberi diet tinggi lemak (Ohmura dkk, 2010).

Adiponektin adalah salah satu adipokin yang disekresikan oleh jaringan lemak. Kadar adiponektin lebih rendah pada obesitas dibanding dengan orang normal. Adiponektin mempunyai efek anti-inflamasi pada sejumlah sel yang terlibat dalam aterogenesis, termasuk sel endotel dan makrofag. Adiponektin menekan ekspresi dari molekul adesi seperti *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dengan menghambat NF- κ B yang dimediasi oleh TNF- α yang mengakibatkan supresi dari adesi monosit yang merupakan langkah

awal dari aterosklerosis (Aprahamian dan Sam, 2011). *Pretreatment* dengan adiponektin pada makrofag manusia, menghambat fosforilasi dari *nuclear factor κB inhibitor* (IκB), *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), dan *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang disebabkan oleh *lipopolysaccharide* (LPS) atau TNF-α, begitu juga dengan fosforilasi STAT3 yang diinduksi oleh IL-6 (Folco dkk, 2009).

Protein *Toll-Like Receptor* (TLR) yang merupakan sebuah famili yang terdapat dalam permukaan maupun intra seluler, memainkan peranan penting dalam induksi respon imun bawaan dan adaptif terhadap semua patogen yang dikenal seperti virus, jamur, bakteri, dan protozoa. Sudah ditetapkan bahwa sinyal TLR mengakibatkan aktivasi dari sel T melalui maturasi dan sekresi sitokin dari APC. Sinyal TLR menyebabkan aktivasi berbagai jalur pro-inflamasi, termasuk *extracellular signal-regulated kinase*, MAPK, JNK, dan jalur NF-κB. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa TLR4 memainkan peran yang sangat penting pada resistensi insulin yang diinduksi oleh lipid (Konner dan Bruning, 2011). TLR2 dan TLR4 juga ditemukan meningkat pada penderita sindrom metabolik (Jialal dkk, 2012).

Jaringan lemak putih adalah sumber asam lemak bebas atau *free fatty acids* (FFAs), yang dipergunakan sebagai energi dalam pembentukan ATP setelah fosforilasi oksidatif (Ramos-Nino, 2013). Konsumsi lemak jenuh dapat meningkatkan FFAs dan FFAs meningkat pada obesitas. FFAs menyebabkan resistensi insulin pada semua organ sasaran insulin (otot rangka, hati, sel-sel endotel) dan telah muncul sebagai link utama antara obesitas, perkembangan sindrom metabolik, dan penyakit pembuluh darah aterosklerotik (Boden, 2008). FFAs juga memproduksi peradangan ringan pada otot rangka, hati, dan lemak, yang dapat berkontribusi untuk kejadian penyakit kardiovaskular. Disfungsi sel β pankreas dan peradangan

dimediasi melalui jalur FFAs-TLR4/MyD88 (Eguchi dkk, 2012; Huang s dkk, 2012).

Pada obesitas, beberapa sitokin pro-inflamasi yang beredar dalam sirkulasi lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami obesitas, dan telah terbukti berperan dalam proses berbagai penyakit. Sumber utama sitokin pro-inflamasi adalah jaringan lemak terutama oleh makrofag. Sitokin ini akan menurun seiring dengan penurunan berat badan (Gregor dan Hotamisligil, 2011). Sitokin utama yang bertanggung jawab terhadap peradangan kronis adalah IL-6, TNF- α dan IL-1 β (Rodríguez-Hernández dkk, 2013).

IL-6 adalah sebuah sitokin yang berperan penting dalam reaksi fase akut, hematopoiesis, inflamasi, metabolisme tulang, dan perkembangan kanker. IL-6 juga berperan dalam autoimun, disfungsi sel endotel, dan fibrogenesis (Barnes dkk, 2011). IL-6 penting pada transisi dari inflamasi akut menuju inflamasi kronis. IL-6 berperan pada keadaan inflamasi kronis seperti obesitas, resistensi insulin, *inflammatory bowel disease*, arthritis dan sepsis. (Naugler dan Karin, 2008).

TNF- α merupakan molekul pleiotropik yang memainkan peran sentral dalam peradangan, perkembangan sistem kekebalan tubuh, apoptosis, dan metabolisme lipid, dengan berbagai efek dalam jaringan adiposa termasuk metabolisme lemak dan sinyal insulin. TNF- α meningkat pada obesitas dan menurun seiring dengan penurunan berat badan. TNF- α meningkatkan sekresi sitokin pro-inflamasi yang utama yaitu IL-6 dan mengurangi sitokin anti-inflamasi seperti adiponektin (Emanuela dkk, 2012). TNF- α menginduksi apoptosis dari adiposit dan menyebabkan resistensi insulin dengan menghambat jalur sinyal *insulin receptor substrate 1* (IRB1) melalui aktivasi JNK (Hotamisligil dkk, 1996; Samuel dan Shulman, 2012)

Obesitas terutama obesitas sentral sangat berkaitan dengan peningkatan kadar CRP. Pada orang obesitas kadar CRP akan lebih tinggi dibanding orang normal. Selain itu CRP memiliki korelasi positif dengan rasio lingkaran pinggang dan tinggi badan (Chen dkk, 2013). CRP yang merupakan turunan pentraxin hati juga berkorelasi baik dengan faktor resiko lain dan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular tanpa adanya peradangan akut. CRP telah muncul sebagai salah satu biomarker yang paling menjanjikan bagi penyakit kardiovaskular, ketika penelitian menunjukkan korelasi yang kuat dan mandiri antara tingkat sistemik CRP dan terjadinya infark miokard dan stroke di masa depan pada orang sehat (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2012).

2. Kecemasan

Kecemasan adalah suatu keadaan patologis yang ditandai oleh perasaan ketakutan disertai tanda somatik pertanda sistem saraf otonom yang hiperaktif (Sadock dkk, 2015). Kecemasan adalah perasaan tidak berdaya, tidak aman tanpa sebab yang jelas, kabur atau samar-samar (Gunarsa, 2008). Pendekatan kognitif pada kecemasan merupakan dasar dari teori bahwa kecemasan merupakan keadaan emosional yang berhubungan dengan suatu ancaman. Gangguan cemas merupakan hasil dari mengolah informasi pada situasi yang dianggap sebagai sebuah ancaman (Ibrahim, 2012).

Gangguan cemas adalah gangguan kejiwaan yang paling umum di negara maju dan berkembang, yang mempengaruhi seperempat dari populasi selama hidup (Kessler dan Wang, 2008). Gangguan ini ditandai dengan gejala psikologis seperti kecemasan berlebihan, ketakutan, dan gejala fisik seperti kelelahan, palpitasi jantung dan ketegangan. Mereka hadir dalam bentuk gangguan kecemasan umum, gangguan panik, gangguan psikis pasca-trauma dan fobia spesifik. Gangguan cemas sangat persisten, biasanya kronis dan sering disertai dengan kondisi

psikiatri yang lain. Selanjutnya, gangguan cemas dapat mengakibatkan kesehatan yang buruk seperti penyakit kronis, kualitas hidup yang rendah, dan kematian (Roy-Byrne dkk, 2008).

Sebuah studi meta-analisis melaporkan bahwa terdapat hubungan resiprokal antara obesitas dan kecemasan maupun depresi. Obesitas meningkatkan resiko gangguan cemas dan depresi, sedangkan gangguan cemas dan depresi dapat digunakan untuk memprediksi akan terjadinya obesitas (Luppino dkk, 2010). Penelitian yang lain, menyebutkan bahwa ada korelasi positif dan signifikan antara kecemasan dan peningkatan IMT (McLean dkk, 2016). Penelitian di Selandia Baru menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara gangguan cemas dan obesitas dibandingkan dengan gangguan mood dan obesitas (Scott dkk, 2008).

Penelitian yang melibatkan tiga belas survei di Amerika (Colombia, Meksico, Amerika Serikat), Eropa (Belgia, Perancis, Jerman, Italia, Belanda, Spanyol), Timur Tengah (Israel, Libanon) dan Asia/Pasifik (Jepang, Selandia Baru) menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik untuk obesitas dan gangguan cemas dengan odds rasio 1,2 untuk obesitas secara keseluruhan dan 1,5 untuk obesitas yang berat. Hubungan ini lebih kuat daripada obesitas dan depresi (Scott dkk, 2008). Sebuah meta-analisa yang dilaksanakan oleh Gariepy dkk, menunjukkan hubungan yang positif antara obesitas dan gangguan cemas (Gariepy dkk, 2010).

Dewasa ini neuroinflamasi dianggap sebagai yang paling bertanggungjawab terhadap gangguan psikiatri termasuk kecemasan (Kim dan Jeon, 2017; Rossi dkk, 2017). Neuroinflamasi juga bertanggungjawab terhadap penyakit neurodegeneratif (Chen dkk, 2016; Ransohoff, 2016). Hal lain yang bertanggung jawab terhadap kecemasan adalah opioid endogen. Salah satu jenis opioid endogen adalah endorfin. Salah satu jenis endorfin yang utama adalah β -endorfin (Rokade, 2011; Sharma dan Verma, 2015).

Penelitian yang untuk mencari neurosirkuit yang bertanggung jawab terhadap gangguan cemas telah dilakukan. Sejumlah penelitian pada hewan khususnya pada hewan pengerat telah dilakukan, dan penelitian ini dijadikan dasar pencarian neurosirkuit pada otak manusia yang bertanggung jawab terhadap kecemasan. Neurosirkuit dalam otak yang dianggap bertanggung jawab terhadap kecemasan adalah amigdala, medial korteks prefrontal termasuk *rostral anterior cingulate cortex* dan *dorsal anterior cingulate cortex*, hipokampus dan korteks insula (Duval dkk, 2015; Shin dan Liberson, 2010)

Salah satu alat ukur untuk mengetahui tingkat kecemasan adalah *Taylor Manifest Anxiety Scale* (TMAS). TMAS berisi 50 butir pernyataan, dimana responden menjawab keadaan "ya" atau "tidak" sesuai dengan keadaan dirinya, dengan memberi tanda (✓) atau tanda (X) pada kolom jawaban "ya" atau pada kolom jawaban "tidak". Kuesioner TMAS terdiri atas 13 pernyataan *unfavourable* (pernyataan nomer 3, 4, 9, 12, 15, 18, 20, 25, 29, 38, 43, 44, 50) dan 37 pernyataan *favourable* (pernyataan nomer 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49). Setiap jawaban dari pernyataan *favourable* bernilai 1 untuk jawaban "ya" dan 0 untuk jawaban "tidak". Pada pernyataan *unfavourable* bernilai 1 untuk jawaban "tidak" dan bernilai 0 untuk jawaban "ya". Reliabilitas dari TMAS ini adalah sebesar 0,912 (Siregar, 2013)

3. Tekanan Psikologis dan Efeknya pada Tubuh

Tekanan psikologis atau stres dapat memberikan efek pada *paraventricular nucleus* (PVN) dan *locus coeruleus-noradrenaline center* (LC-NA) hipotalamus serta batang otak. Kemudian hipotalamus akan mengeluarkan *corticotropin-releasing factor* (CRF) dan *arginine vasopressin* (AVP) yang mengaktifkan aksis HPA dan akhirnya meningkatkan sekresi *glucocorticoids* (GCs) dari kortek adrenal. Pada

saat bersamaan *locus coeruleus-noradrenaline* yang teraktivasi dapat mengaktifkan aksis *sympathetic-adrenalmedullary* (SAM) dan selanjutnya dapat meningkatkan sekresi *catecholamines* (CAs) terutama adrenalin dan noradrenalin, ke otak dan darah perifer.

GCs dan CAs, masing-masing, bertindak pada reseptor glukokortikoid (GR) dan reseptor adrenergik (α -AR dan β -AR) di permukaan atau dalam sitoplasma sel imun, terutama monosit dan netrofil, yang akan menghambat sekresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan IFN- γ , serta meningkatkan sekresi sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL-10, dan IL-13 (Goudk, 2012). Kompleks kortisol-GR masuk ke inti dan menghambat transkripsi jalur kontrol, termasuk NF- κ B, *activator-protein 1* (AP-1), JAK-STAT, *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs), *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) yang pada akhirnya menurunkan sitokin pro-inflamasi (Kadmiel dan Cidlowski, 2013).

Selain itu nervus vagus akan mengeluarkan acetylcholine (ACh) yang juga dapat menghambat IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Sel Th1 mensekresikan IL-2, IL-6, TNF- α , dan IFN- γ yang mengaktivasi sel T sitotoksik, sel *natural killer* (NK), dan makrofag untuk selanjutnya berperan dalam imunitas seluler. Sedangkan Th2 mensekresikan IL-4, IL-10, dan IL-13 yang berperan dalam imunitas humoral. Semua jalur diatas dapat menyebabkan pergeseran Th1 ke arah Th2 (Myslivecek, 2015).

Penelitian tentang stres kronis (stres kerja dan kelelahan, status sosial ekonomi rendah, kesulitan masa kanak-kanak dan peristiwa hidup, kurangnya dukungan sosial, kesepian dan sejenisnya) menunjukkan bahwa stres kronis ini dapat meningkatkan sitokin pro-inflamasi (Goudk, 2012). Sebuah meta-analisis terhadap lebih dari 300 penelitian menunjukkan peningkatan IL-6 dan IFN- γ pada stres kronis dibanding dengan kelompok kontrol.

Pada stres akut atau pada awal stres kronis terjadi penurunan sitokin pro-inflamasi dan peningkatan sitokin anti-inflamasi. Stres yang berkelanjutan dapat menyebabkan ketumpulan pada aksis HPA. Stres kronik juga menyebabkan resistensi glukokortikoid (Cohen dkk, 2012). Bukti dari fenomena ini didapatkan dari studi klinis dimana pengobatan glukokortikoid sintetik jangka panjang pada pasien dengan penyakit inflamasi dimana dosis awal tidak lagi efektif.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa beberapa mekanisme berkontribusi terhadap resistensi ini, seperti represi dari ekspresi gen GR oleh GR yang diinduksi GCs mengikat *negative glucocorticoid response element* (nGRE) pada GR-NCoR1-*histone deacetylase 3-containing repression complex* (NR3C1), GR β menghambat aksi dari GR α , dan fosforilasi GR oleh p38 MAPK (Ramamoorthy dan Cilowsky, 2013; Anbalagan dkk 2012). Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa epinefrin dan norepinefrin dapat menurunkan ekspresi reseptor glukokortikoid (Cohen dkk, 2012).

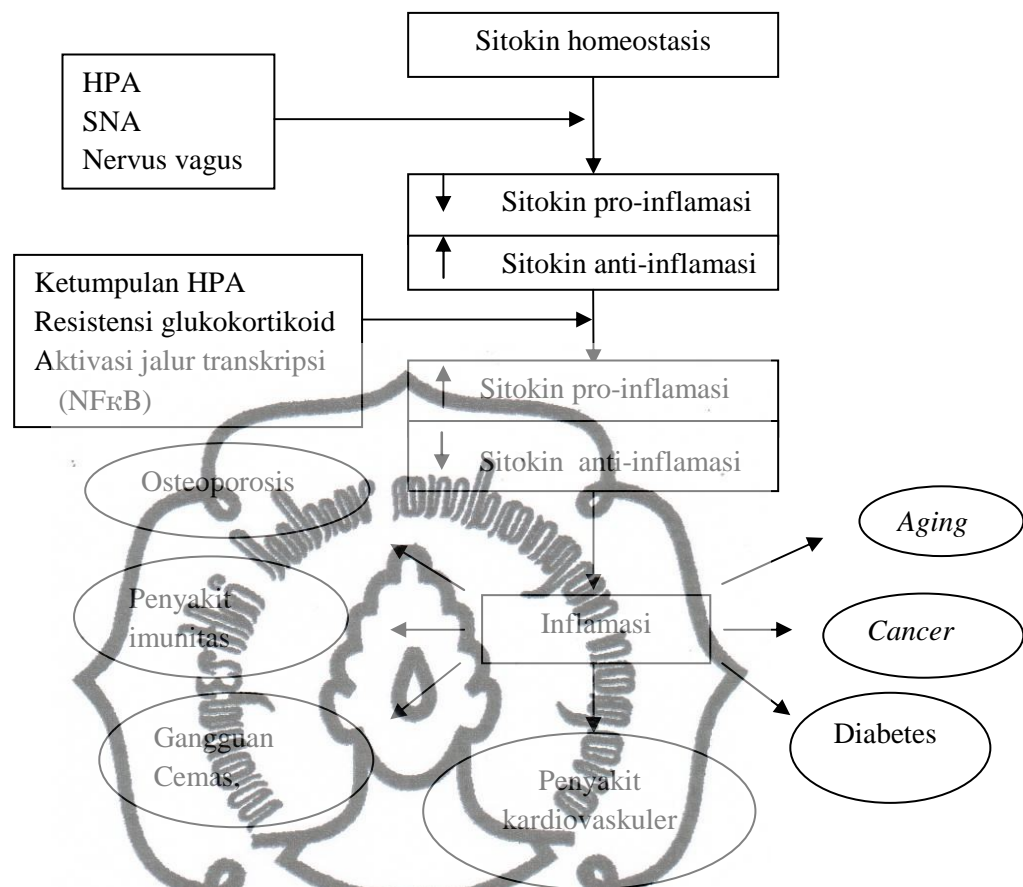
Pada tingkat seluler transkripsi dari I kappa B alpha (I κ B α) yang diinduksi oleh stimulasi glukokortikoid untuk memblokir aktivasi dari NF- κ B, menjadi berkurang oleh ketumpulan aksis HPA dan resistensi glukokortikoid. Karena itu jalur inflamasi akan diaktifkan dan mengaktifkan gen yang bertanggungjawab untuk produksi sitokin pro-inflamasi (Miller dkk, 2008). Selain itu umpan balik negatif dari individu memegang peranan dalam produksi sitokin. Bukti-bukti menunjukkan bahwa banyak individu yang menunjukkan perilaku depresi. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa perilaku depresi dapat disebabkan oleh sitokin pro-inflamasi (Kim dkk, 2016).

Dampak terakhir dari ketumpulan aksis HPA, resistensi glukokortikoid dan aktivasi NF- κ B menyebabkan peningkatan lebih lanjut dari sitokin pro-inflamasi yang mana pada tingkat tertentu akan menyebabkan respon inflamasi. Selain itu, IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan sitokin lainnya pada gilirannya mengaktifkan NF- κ B, di mana

mekanisme meliputi fosforilasi dan hilangnya I- κ B, stres oksidatif, dan sitokin pro-inflamasi mendorong aktivasi dari histone asetilasi dan NF- κ B/AP-1 (Chen dan Chang, 2015). Semua hal diatas menyebabkan peningkatan sitokin pro-inflamasi dan selanjutnya inflamasi yang bisa menyebabkan berbagai penyakit. Inflamasi yang dimaksud disini adalah peradangan kronik tingkat rendah. Peradangan kronik tingkat rendah bukanlah inflamasi akut yang ditandai dengan demam, bengkak, dan infeksi akut tetapi bersifat sistemik, jangka panjang, dengan peningkatan penanda inflamasi (Tian dkk, 2014). Mekanisme perubahan sitokin dapat dilihat pada Gambar 2.2.

Gu dkk, dalam sebuah artikelnya menyatakan bahwa stres psikologis akut dapat meningkatkan sitokin pro-inflamasi. Stres psikologis akan mengaktifkan aksis HPA dan SAM. Produksi hormon adrenokortikotropik dari kelenjar pituitari selanjutnya akan menyebabkan sekresi dari hormon glukokortikoid. Sedangkan aktivasi dari aksis SAM akan menyebabkan sekresi dari katekolamin yaitu epinefrine dan norepinefrine. Glukokortikoid dan katekolamin dapat memodulasi sistem imun melalui reseptor yang terdapat pada sel imun.

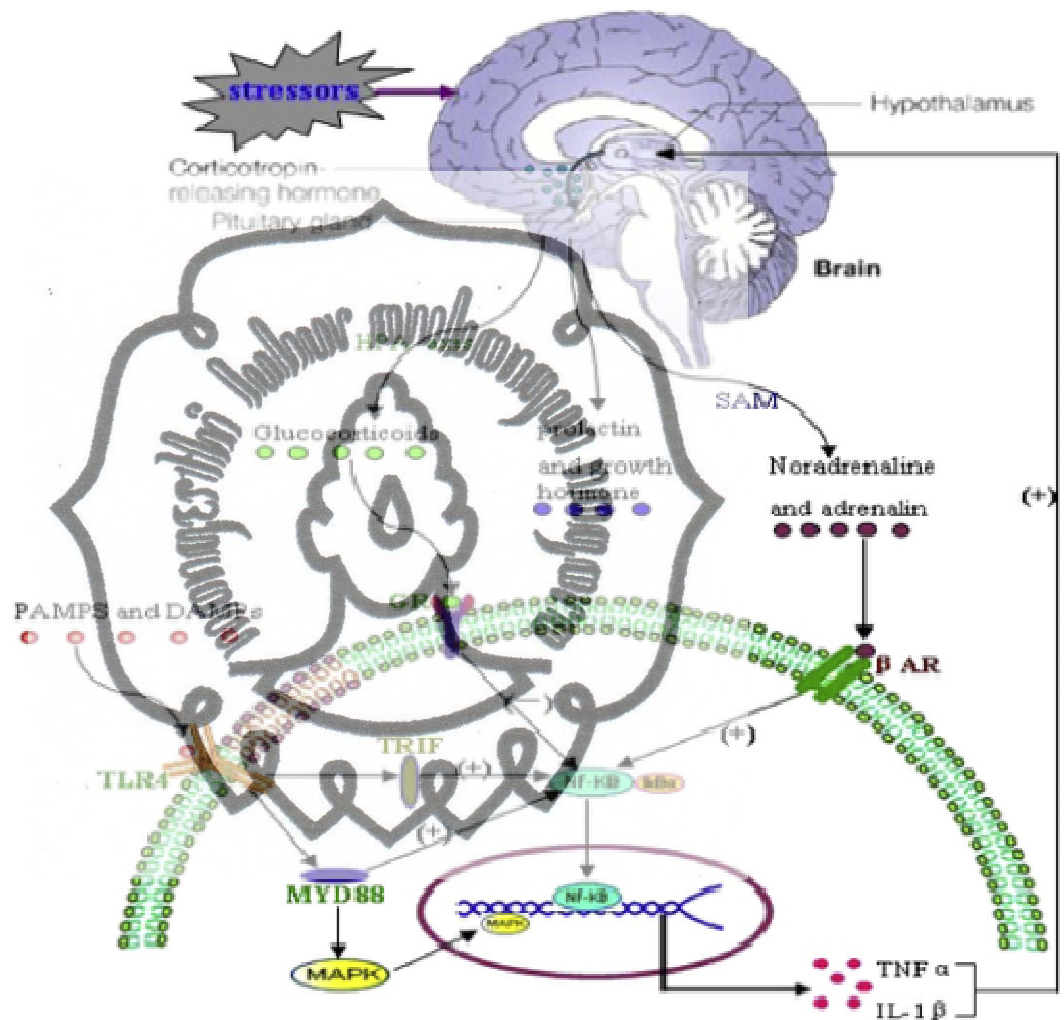
Stres psikis juga mengakibatkan peningkatan TLR-4, yang meningkatkan sensitivitas terhadap internal stresor yaitu *pathogen associated molecular pattern* (PAMPs) dan *damage associated molecular pattern* (DAMPs) (Gu dkk, 2012). Ketumpulan dari aksis HPA dan resistensi glukokortikoid ikut berperan dalam aktivasi jalur NF- κ B dan jalur MAPK (Tian dkk, 2014). Semua ini akan menyebabkan aktivasi dari jalur NF- κ B dan jalur MAPK yang selanjutnya akan meningkatkan produksi dari sitokin pro-inflamasi termasuk TNF- α .



Gambar 2.2. Perubahan sitokin pada stress kronik (Tian dkk, 2014)

Beberapa tahun yang lalu, banyak ilmuwan yang menduga bahwa sistem saraf tidak berhubungan dengan sistem imun. Sistem saraf dianggap terisolasi dari sistem imun. Begitu juga dengan ahli imunologi yang mengatakan bahwa sistem saraf adalah ranah yang berbeda dari sistem imun. Perkembangan ilmu psikoneuroimunologi telah memberikan kemajuan yang pesat dalam menjelaskan hubungan antara sistem imun dan sistem saraf pada gangguan kejiwaan (Miller dkk, 2009; Hou dan Baldwin, 2012). Penelitian eksperimental dan klinis mengungkapkan peran penting sitokin pada otak untuk menghasilkan neurokimia, neuroendokrin, neuroimun, dan perubahan perilaku (Biesman dkk, 2013; Das dan Mukhopadhyaya, 2013; Wohleb dkk, 2015).

Pemahaman yang lebih jelas tentang interaksi dua arah antara sistem imun dan sistem saraf telah memberikan pemahaman yang integratif tentang gangguan neuropsikiatri.



Gambar 2.3. Efek aktivasi HPA dan SAM pada stres psikologis (Gu dkk, 2012)

Sitokin merupakan mediator bioaktif yang dilepaskan oleh berbagai sel baik di perifer (monosit dan makrofag) maupun di otak (mikroglia, astrosit, oligodendroglia) (Maes dkk, 2011). Mikroglia adalah sel makrofag yang terdapat dalam SSP (Shastri dkk, 2013). Morfologi dari sel ini berbeda dengan dengan makrofag pada umumnya. Morfologi mikroglia yang membedakan dengan makrofag adalah adanya penampilan yang bercabang (*ramified appearance*). Bentuk ini adalah

bentuk istirahat dari mikroglia, dimana dalam keadaan istirahat sel-sel ini terus memantau keadaan di sekitar mereka (Correale, 2014). Dalam keadaan istirahat, mikroglia terlibat dalam neurogenesis, neuroproteksi, dan pemangkasan sinaptik untuk perkembangan otak yang normal (Sierra dkk, 2010; Vinet dkk, 2012; Paolicelli, 2011).

Seperti halnya makrofag pada jaringan perifer dimana makrofag secara umum dibagi menjadi dua fenotip, yaitu M1 dan M2. Dimana makrofag M1 bersifat pro-inflamasi dan makrofag M2 bersifat anti-inflamasi. Mikroglia dalam saraf pusat juga dapat dibagi secara umum menjadi dua fenotipe. Yaitu keadaan istirahat dan keadaan diaktifkan. Dalam keadaan diaktifkan, mikroglia akan menarik cabang-cabangnya sehingga dikatakan berubah morfologi menjadi bentuk amuboid. Pada saat teraktivasi, mikroglia akan mengeluarkan zat-zat yang bersifat neurotoksik, seperti sitokin pro-inflamasi (IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β), *radical oxygen species* (ROS), *radical nitrogen species* (RNS). Mikroglia teraktivasi juga meningkatkan sintesis *tryptophan catabolites* (TRYCATs) setelah aktivasi dari *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) oleh sitokin pro-inflamasi. Hal ini menyebabkan terjadinya neuroinflamasi.

Inflamasi sistemik merupakan salah satu penyebab teraktivasinya mikroglia (Maes dkk, 2011; Perry dan Teeling, 2013). Ketika lipopolisakarida (LPS) diberikan secara sistemik, maka akan terjadi peningkatan dari IL-1 β mRNA di korteks frontal, korteks parietal, hipokampus dan striatum. TLR2 dan TLR4 mRNA juga mengalami peningkatan di daerah korteks frontal dan serebelum (Noh dkk, 2014). Ini menunjukkan bahwa inflamasi sistemik dan sitokin pro-inflamasi menyebabkan aktivasi dari mikroglia, yang selanjutnya mikroglia akan mensekresikan sitokin pro-inflamasi (Hoogland dkk, 2015)

Mikroglia adalah sebagai sumber dari sitokin sehingga dianggap sebagai sebuah target terapi (Goldmann dan Prinz, 2013). Dewasa ini diketahui pula bahwa mikroglia diaktifkan oleh ROS, RNS, IDO, serta

penyakit neurodegeneratif (Cunningham, 2011, Shastri dkk, 2013). Sitokin perifer dapat mencapai otak melalui lima mekanisme, yaitu (Capuron dan Miller, 2011) :

- a. Melalui daerah yang bocor pada sawar darah otak
- b. Transport aktif melalui *saturable cytokine-specific transport molecules* pada endotel otak.
- c. Aktivasi dari sel endotelial dan merangsang pelepasan *second messengers* seperti prostaglandin dan *nitric oxide*
- d. Transmisi melalui serat saraf aferen seperti nervus vagus.
- e. Masuk ke dalam parenkim otak melalui aktivasi monosit perifer

Pada saat ini neuroinflamasi yang ditandai oleh peningkatan sitokin pro-inflamasi dianggap bertanggung jawab terhadap degenerasi saraf dan perubahan perilaku seperti gangguan cemas, depresi, perubahan mood dan lain sebagainya (Maes dkk, 2011; Kierdoff dan Prinz, 2013; Svan dkk, 2014). Pada studi yang dilakukan pada tikus, ditemukan bahwa tikus yang mengalami sepsis encefalopati terjadi neuroinflamasi pada jaringan otak dan mengalami peningkatan sitokin TNF- α serum dan peningkatan TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , dan IL-6 pada jaringan otak disertai dengan gangguan cemas (Calsavara dkk, 2013).

Stress fisik maupun psikis dan infeksi atau inflamasi di dalam otak maupun pada jaringan perifer dapat memodulasi ekspresi sitokin di dalam otak (Calcina dkk, 2016). Perubahan akut pada sistem imunitas memicu reaksi sementara dan adaptif dari sistem saraf pusat (SSP). Tetapi saat perubahan sistem imun menjadi kronis karena stres kronis, terapi sitokin, atau penyakit medis seperti penyakit kardiovaskular, *chronic fatigue syndrome*, penyakit paru obstruktif kronis, rheumatoid arthritis, psoriasis, *systemic lupus erythematosus*, *irritable bowel syndrom*, diabetes tipe 1 dan 2, dan obesitas yang menghasilkan inflamasi kronis, memberikan andil pada perkembangan perilaku maladaptif dan gangguan neuropsikiatri (Haroon dkk, 2012; Najjar dkk, 2013).

Peradangan kronis diikuti oleh peningkatan kadar sitokin seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β termasuk protein fase akut seperti CRP. Hal ini dapat menimbulkan neuroinflamasi yang lama dalam SSP. Ini disebabkan karena sitokin tersebut dapat melewati sawar darah otak atau secara aktif diangkut ke dalam SSP oleh *endothelial cell transporters* dan mengaktivasi sel endotel sawar darah otak yang dapat menginduksi berbagai faktor yang dapat mengaktivasi mikroglia (Maes dkk, 2011; Capuron dan Miller, 2011). CRP yang meningkat seperti pada obesitas, dapat mempengaruhi fungsi sawar darah otak sehingga menjadi lebih permeabel. CRP juga dapat menginduksi aktivasi mikroglia (Hsueh dkk, 2012).

Adanya peradangan kronik pada jaringan perifer juga akan mengaktifkan jalur *inflammation and induction of oxidative and nitrosative stress* (IO&NS). IO&NS akan mengaktifkan mikroglia dan menyebabkan terjadinya neuroinflamasi. Inflamasi dapat berlanjut dari jaringan perifer ke dalam SSP, melalui nervus aferen vagus, yang memberi tanda pada otak adanya peradangan sistemik (Capuron dan Miller, 2011).

Beberapa penyakit seperti obesitas, *inflammatory bowel disease* (IBD), *irritable bowel syndrome* (IBS), penyakit autoimmune seperti *multiple sclerosis* (MS), *systemic lupus erythematosus* (SLE), dan psoriasis dapat mengaktifkan mikroglia. Mikroglia juga diaktifkan oleh penyakit kardiovaskuler, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), diabetes, sindrom metabolik, dan HIV/AIDS (Maes dkk, 2011). Pada pasien sedang diterapi IFN- γ , dilaporkan terdapat perubahan perilaku (Harrison dkk, 2009). Sesuai dengan ulasan sebelumnya, obesitas dapat menimbulkan peradangan kronis yang ditandai dengan meningkatnya marker inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan CRP.

Setelah teraktivasi, mikroglia akan mensekresikan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, TNF- α , IFN- γ , dan IL-1 β , *radical oxygen species*

(ROS), *radical nitrogen species* (RNS), meningkatkan sintesis *tryptophan catabolites* (TRYCATs) setelah aktivasi dari indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) oleh sitokin pro-inflamasi. Hal ini akan semakin meningkatkan neuroinflamasi dalam SSP.

Berbagai penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa sitokin proinflamasi dengan berbagai jalurnya termasuk p38 MAPK mempengaruhi berbagai neurotransmitter seperti monoamines, serotonin, dopamine, serta glutamat (Haroon dkk, 2012; Miller dkk, 2009). Sitokin ini akan mempengaruhi sintesis, pengeluaran, dan *reuptake* dari berbagai neurotransmitter. Sitokin juga akan mengaktivasi *kynurenine* yang tidak hanya mengurangi triptofan, precursor dari serotonin, tapi juga menghasilkan metabolit yang secara aktif mempengaruhi regulasi dari dopamin dan glutamat. Melalui efeknya pada neurotransmitter, sitokin akan berpengaruh pada neurosirkuit di dalam otak termasuk basal ganglia dan cingulated kortek anterior, yang akan menyebabkan perubahan yang signifikan pada aktifitas motorik, motivasi, serta kecemasan (Miller dkk, 2013).

Neuroinflamasi menyebabkan timbulnya jalur pro-apoptosis neuronal dengan peningkatan ekspresi dari *cysteine-aspartic proteases* (caspases) dan menurunkan anti-apoptosis dan molekul neurotropik, seperti Bcl-2 dan BAG-1 (Bcl-2 athanogen terkait) (Kubera dkk, 2011). Neuroinflamasi akan disertai dengan supresi dari neurogenesis dan berkurangnya molekul neurotropik seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (Huehnchen dkk, 2011). Neuroinflamasi juga menyebabkan neurodegenerasi melalui efek neurotoksik sitokin dan TRYCATs, kerusakan yang diakibatkan ROS, kerusakan DNA, apoptosis patologis, dan nekrosis dari neuron (Kubera, 2011).

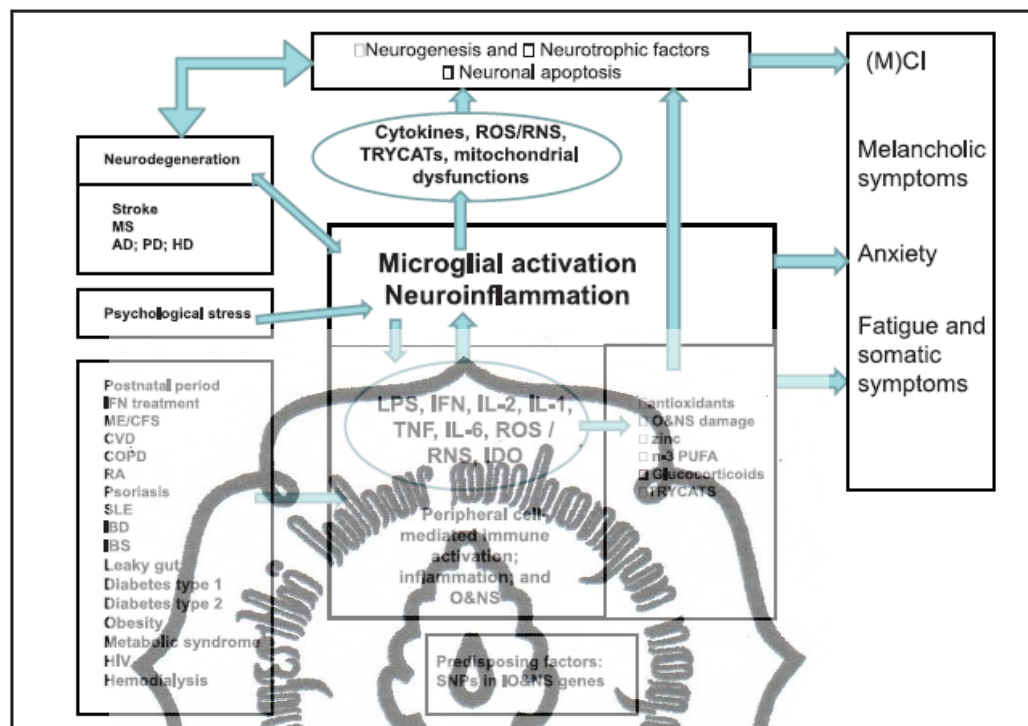
Perubahan pada sistem imun dan peradangan terlibat pada berbagai jalur ascenden saraf, yang menyampaikan keadaan internal tubuh kepada beberapa daerah yang berbeda pada otak (Gaykema dkk, 2009). Penelitian pada manusia dan tikus menunjukkan bahwa mood dan

perilaku mungkin adalah *viscerosensory (bottom-up)* yang disebabkan oleh sitokin dan produk inflamasi yang lain yang diinduksi oleh infeksi atau peradangan (Calsavara dkk, 2013; Wohleb dkk, 2015). Sistem *viscerosensory* tersebut mungkin merupakan sinyal metabolik, gastrointestinal, status kardiovaskuler, infeksi dan inflamasi, dan peradangan kronis yang dapat menimbulkan gangguan cemas dan depresi (Maes dkk, 2011; Wohleb dkk, 2015; Camara dkk, 2015). Sinyal *viscerosensory* akibat inflamasi terdeteksi di dorsal vagal kompleks, dan medula ventrolateral dari kaudal medula. Medula ventrolateral dipengaruhi oleh sinyal dari dorsal vagal kompleks dan spina lamina 1, dan memodulasi fungsi dari paru-paru dan kardiovaskular (Gaykema dkk, 2009).

Penelitian pada hewan dan studi *functional neuroimaging* menunjukkan bahwa representasi dari informasi *viscerosensory* terjadi pada daerah frontal dan temporal otak yang berkontribusi terhadap pengaturan afektif (Drevets dkk, 2008). Infeksi atau inflamasi perifer telah terbukti meningkatkan dorongan pada daerah otak yang memproses informasi tersebut. Insula pada lobus temporal dan cingulate anterior, medial dan orbital korteks prefrontal memproses informasi yang penting untuk *interoceptive awareness*, dan menginduksi respon otonom yang tepat dan juga respon dari perilaku. Studi pada hewan menunjukkan bahwa daerah kortikal ini terpengaruh selama aktivasi dari sistem imun perifer (Goehler dkk, 2008). Kecemasan yang diinduksi oleh infeksi, berhubungan dengan aktivasi dari saraf *viscerosensory* perifer, berdasarkan aktivasi protein marker c-fos pada neuron sensorik vagus (Cryan dan O'Mahony, 2011). Pola aktivasi di otak konsisten dengan rangsangan *viscerosensory*, termasuk tanggapan dari dorsal vagal kompleks dan medula ventrolateral dari kaudal batang otak, nucleus parabrachial dan lokus serouleus di dalam pons, hipotalamus, talamus, amigdala, *bed nucleus of the stria terminalis* (BNST), dan insula pada otak depan.

Ketika hewan diberikan bakteri dan menunjukkan perilaku gangguan cemas, ada aktivasi tambahan di dalam otak yang terlibat dalam pertahanan perilaku seperti periaqueductal grey, serta di medial korteks prefrontal. Secara khusus perubahan pada sistem imun meningkatkan respon dalam inti hipotalamus paraventricular, amigdala, dan medial korteks prefrontal. Selain itu aktifitas pada BNST terlihat berkontribusi meningkatkan gangguan cemas (Goehler dkk, 2008). Infeksi atau peradangan telah memberikan bukti kuat bahwa jalur *viscerosensory* berkontribusi terhadap perubahan suasana hati, dengan mempengaruhi daerah otak yang mengkoordinasikan perilaku defensif dan respon terhadap stres. Semua sistem dalam otak ini menerima sinyal langsung dari dorsal vagal kompleks dan medula ventrolateral (McCusker dan Kelley, 2013).

Penyakit neurodegeneratif seperti stroke, *alzheimer's disease*, parkinson, *huntington's disorder*, dan *multiple sclerosis* terjadi fenomena resiprokal. Dimana penyakit degeneratif mengaktifkan mikroglia dan menyebabkan neuroinflamasi. Sedangkan mikroglia yang diaktifkan dan neuroinflamasi sendiri dapat menyebabkan penyakit neurodegeneratif. Apakah neuroinflamasi menjadi penyebab utama dalam penyakit neurodegenerasi, masih menjadi perdebatan. Tetapi terdapat bukti yang menyatakan bahwa aktivasi mikroglia ikut bertanggung jawab pada degenerasi saraf. Pada penyakit parkinson dan *multiple sclerosis*, cedera pada saraf yang diakibatkan oleh siklus *self-propagating* neurotoksisitas mengaktifkan mikroglia yang selanjutnya menyebabkan neurodegenerasi (Sugama dkk, 2009). Neurodegenerasi ini mengakibatkan kerusakan saraf dopaminergik pada penyakit parkinson (Hindle, 2010). Mekanisme neuroinflamasi bisa dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4. Proses aktivasi mikroglia dan neuroinflamasi oleh berbagai keadaan dan penyakit (Maes dkk, 2011)

Tekanan psikologis dapat menyebabkan perubahan pada fisiologi, sistem imun, dan perilaku pada manusia dan hewan yang dapat mempengaruhi kualitas hidup. Perubahan perilaku dan psikologis yang terjadi diantaranya adalah gangguan cemas (Pace dan Heim, 2012; Reader dkk, 2015). Tekanan psikologis yang kronis menyebabkan transkripsional *fingerprint* pada monosit perifer yang ditandai oleh peningkatan ekspresi gen pro-inflamasi, khususnya yang berkaitan dengan kontrol jalur NF- κ B (Miller dkk, 2014). Transkripsional *fingerprint* ini terkait dengan respon pro-inflamasi yang berlebihan setelah stimulasi sistem imun dan mengurangi respon anti-inflamasi yang di inisiasi oleh glukokortikoid. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa tekanan psikologis yang berulang menyebabkan beberapa daerah otak menjadi teraktivasi, seperti korteks prefrontal, hipotalamus, amigdala, girus *dentate* dari hipokampus. Hal ini merupakan bukti bahwa

tekanan psikologis dapat menimbulkan gangguan cemas karena aktivasi dari bagian otak tersebut (Jimenez dkk, 2018; McEwen dkk, 2016).

Aktivasi dari HPA dan SNS menghubungkan tanggapan stress dari otak ke sistem imun. Stress akan menyebabkan disekresikannya katekolamin ke dalam organ imun. Karena imun perifer mempunyai reseptor untuk norepinefrin, maka stimulasi dari reseptor ini berpengaruh pada perkembangan, fenotip inflamasi, dan kemampuan migrasi dari sel imun perifer (Grisanti dkk, 2010). Stress kronis atau stress yang berulang akan meningkatkan norepinefrin dalam sumsum tulang, sehingga terjadi peningkatan produksi dan pelepasan dari sel myeloid termasuk monosit dan granulosit. Peningkatan siklus dari sel myeloid ini di dalam sumsum tulang, mengakibatkan perubahan pada monosit perifer menjadi kurang matang dan lebih bersifat inflamasi (Heidt dkk, 2014).

Tekanan psikologis yang lama dapat menurunkan CLCX12 sehingga mengakibatkan keluarnya sel myeloid dari sumsum tulang. CLCX12 merupakan kemokin yang berfungsi menahan leukosit di dalam sumsum tulang (Heidt dkk, 2014). Stress kronis juga menyebabkan peningkatan dari *granulocyte-monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF). Peningkatan dari GM-CSF akan mengakibatkan peningkatan dari *granulocyte-macrophage colony forming unit* (GM-CFU). GM-CFU diperlukan untuk ekspansi dari monosit dan granulosit (Hamilton dan Achuthan, 2013).

Stress kronis tidak hanya mengakibatkan peningkatan produksi dan peningkatan pengeluaran dari monosit, tetapi juga peningkatan aktifitas inflamasi (Powell dkk, 2013). Stress kronis sering dihubungkan dengan penurunan aktifitas transkripsi yang dimediasi oleh reseptor glukokortikoid, yang mengakibatkan menurunnya sensitifitas dari glukokortikoid dan kehilangan umpan balik anti-inflamasi yang terkait dengan sinyal dari glukokortikoid (Cohen dkk, 2012). Pada beberapa penelitian, peningkatan dari sitokin pro-inflamasi pada sistem imun,

adalah terkait dengan resistensi glukokortikoid pada sel myeloid perifer (Engler dkk, 2008; Hanke dkk, 2012).

Monosit imatur yang dilepaskan selama stress sebagai bagian dari subset inflamasi dikenal sebagai Ly6C^{hi} pada tikus dan $\text{CD14}^+/\text{CD16}^-$ pada manusia. Mereka dianggap imatur karena mereka merupakan prekursor fungsional dari imunoregulator Ly6C^{lo} dan CD14^- matur. Sifat dari monosit imatur ini berkaitan dengan resistensi glukokortikoid (Heidt dkk, 2014). Mereka mudah berpindah ke jaringan yang mengalami inflamasi dan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi dan akan menjadi sel efektor. (Shi dan Pamer, 2011).

Bukti-bukti sekarang ini menunjukkan bahwa terjadi perpindahan dan perekrutan monosit perifer menuju otak pada saat terjadi stress psikologis (Afaka dkk, 2013; Sawada dkk, 2014; Wohleb dkk, 2015). Bukti-bukti ini cukup mengejutkan, karena monosit pindah ke otak tanpa adanya kelainan jaringan ataupun cedera pada jaringan. Perpindahan ini terjadi meskipun tidak ada kerusakan pada sawar darah otak. Perpindahan monosit ini menjadi penting karena akumulasi monosit di otak dapat mempengaruhi sinyal neuroinflamasi dan perilaku (Degos dkk, 2013; Sawada dkk, 2014). Dengan demikian, perpindahan monosit yang dikeluarkan oleh sumsum tulang ke otak merupakan jalur seluler yang berkomunikasi dan kembali otak untuk mengatur perilaku.

Studi terbaru juga menunjukkan bahwa tekanan psikologis yang lama dan berulang, meningkatkan jumlah makrofag perifer dalam otak. Sebagai contoh, tekanan psikologis menyebabkan peningkatan dua sampai tiga kali lipat $\text{CD11b}^+/\text{CD45}^{\text{hi}}$ di otak, yang bukan merupakan mikroglia (Wohleb dkk, 2014). Penelitian dengan menggunakan tikus transgenik LysM-GFP^+ , semakin mempertegas bahwa $\text{CD11b}^+/\text{CD45}^{\text{hi}}$ berasal dari sel myeloid perifer (Kim dkk, 2009). Studi yang menggunakan tikus chimera, menunjukkan peningkatan sel myeloid ($\text{GFP}^+/\text{CD11b}^+$) yang dihasilkan oleh sumsum tulang di otak setelah stress psikologis (Kierdorf dkk, 2013).

Sebagai catatan, GFP⁺ terakumulasi pada daerah penilaian ancaman (*threat appraisal*) yang mengalami peningkatan aktivasi c-Fos dan Iba setelah tekanan psikologis (Wohleb dkk, 2011). Peningkatan sel GFP⁺ bercabang secara spesifik ditemukan pada daerah otak yang berhubungan dengan ketakutan, kecemasan, dan penilaian terhadap ancaman. Daerah ini meliputi korteks pre-frontal, hipotalamus, amigdala, CA3, dan girus dentate dari hipokampus. Tetapi peningkatan dari sel ini tidak ditemukan pada daerah lain di otak seperti korteks motorik, striatum, korteks somatosensorik, ataupun pada serebelum (Wohleb dkk, 2011). Makrofag yang menginfiltrasi otak ini terlihat mempunyai bentuk sama dengan mikroglia, tetapi mempunyai lebih sedikit percabangan.

Perpindahan dan rekrutmen monosit juga tergantung pada reseptor kemokin. Tikus dengan CCR2^{KO} dan CX₃CR1^{KO} tidak menunjukkan peningkatan makrofag setelah pemberian stress psikologis yang berulang. Untuk mendukung hasil ini, sumsum tulang tikus chimera yang telah disusun dengan sel progenitor CCR^{KO} dan CX₃CR^{KO} menunjukkan pengurangan infiltrasi monosit ke otak (Wohleb dkk, 2013). Hasil ini juga didukung oleh penelitian yang lain. Pada tikus yang mengalami autoimun ensefalitis dan infeksi virus herpes, menunjukkan peningkatan ekspresi dari CCR2 dan CX₃CR1 pada monosit yang menginfiltrasi otak (Boivin dkk, 2012). Karena itu perpindahan dan infiltrasi monosit ke otak dapat dicegah oleh penghapusan reseptor kemokin CCR2 dan CX₃CR1.

4. *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α)

TNF-α adalah salah satu sitokin yang terlibat dalam inflamasi sistemik dan merangsang protein fase akut. TNF-α terutama disekresikan oleh makrofag, juga sel lain seperti limfosit T (Ozer dan Ozbalkan, 2010). TNF-α dinyatakan sebagai protein transmembran 26-kDa, dan dipecah kebentuk 17-kDa oleh matrix metalloproteinase, TNF-α *converting enzyme* (TACE/ADAM17). Respon yang dimediasi TNF-α

terjadi melalui satu dari dua reseptor transmembran yang berbeda yaitu TNF *receptor* (TNFR) 1 (55 kDa) dan TNFR 2 yang akan melanjutkan sinyal melalui aktivasi beberapa jalur sinyal sel (Olson dkk, 2012).

TNF- α merupakan sitokin pro-inflamasi kuat, terutama disekresikan dari sel myeloid melalui aktivasi jalur MAPK dan NF- κ B, sehingga menghasilkan pelepasan sitokin inflamasi lainnya seperti IL-1 β dan IL-6. Pada awalnya TNF- α diduga paling banyak sekresikan oleh adiposit, tetapi sekarang terbukti bahwa TNF- α dominan disekresikan oleh makrofag dalam jaringan lemak. TNF- α memberikan pengaruh penting pada metabolisme dan fungsi jaringan adiposa. TNF- α mampu menghambat lipoprotein lipase (LPL) baik pada tingkat protein maupun mRNA (Popko dkk, 2010).

TNF- α mempunyai fungsi yang beragam, diantaranya adalah mempengaruhi sinyal insulin, metabolisme lemak, dan fungsi dari adiposit (Cawthorn dan Sethi, 2008). Beberapa studi memberikan bukti bahwa TNF- α memainkan peran sentral dalam berbagai komponen sindrom metabolic termasuk resistensi insulin yang diinduksi oleh obesitas (Cao, 2014). TNF- α tingkat di jaringan adiposa manusia bertanggung jawab terhadap resistensi insulin dengan meningkatkan fosforilasi *serine/threonine insulin receptor substrate-1* (Anusree dkk, 2015; Chen dkk, 2015). Sebuah studi dilakukan untuk mengetahui efek pemberian anti TNF- α terhadap resistensi insulin. Studi ini menunjukkan pemberian anti TNF- α monoklonal antibodi dapat memperbaiki sensitivitas terhadap insulin pada pasien psoriasis non diabetes (Pina dkk, 2015).

5. *C-Reactive Protein (CRP)*

CRP adalah sebuah komponen penting pada sistem imun, sebuah protein kompleks fase akut yang dikeluarkan terutama oleh hati ketika terdapat infeksi akut, peradangan, atau terdapat trauma pada tubuh (Li Y, 2017). Karena itu CRP disebut protein fase akut karena kadarnya dalam

darah yang meningkat ketika terjadi infeksi akut. CRP disintesis di hati dan konsentrasinya dapat meningkat lebih dari 10.000 kali atau lebih sesudah inflamasi akut (Strang dan Schunkert, 2014.).

Peradangan kronik tingkat rendah merupakan istilah yang digunakan untuk menunjukkan kondisi dimana terjadi perubahan penanda inflamasi termasuk CRP tanpa disertai oleh tanda-tanda klasik dari inflamasi (Kushner, 2010). Peradangan kronik tingkat rendah ini terjadi pada obesitas sentral. Pada peradangan kronik tingkat rendah terjadi peningkatan yang rendah dari CRP.

Induksi transkripsi dari CRP dalam hepatosit diatur oleh IL-6 dan IL-1 β . IL-6 dan IL-1 β mengontrol ekspresi dari CRP melalui aktivasi dari *CCAT/enhancer binding protein β* (C/EBP β) dan *CCAT/enhancer binding protein δ* (C/EBP δ). Selain di hati, CRP juga dihasilkan di otot polos pembuluh darah, plak aterosklerosis, dan jaringan intrakardial. Aktivitas biologi dari CRP diantaranya adalah mengenali pathogen dan sel yang rusak, opsonisasi, dan mengaktifkan komplemen. Individu yang mengalami obesitas mengalami peningkatan kadar CRP. Kadar CRP tertinggi ditemukan pada individu yang mengalami baik obesitas sentral dan obesitas general (Mathieu dkk, 2010).

Banyak penelitian menunjukkan bahwa level dari CRP pada orang sehat baik pada laki-laki maupun wanita dapat digunakan sebagai prediksi dari resiko penyakit jantung, stroke, dan penyakit arteri perifer. Konsentrasi dari CRP ini juga dapat memprediksi rekurensi dari penyakit jantung koroner dari pasien yang mengidap penyakit ini. Pada sebuah penelitian terlihat bahwa CRP memiliki prediksi yang lebih kuat terhadap penyakit kardiovaskular dibanding dengan kolesterol LDL (Ridker, 2017).

CRP menstimulasi interaksi leukosit-endotel melalui *endothelium-derived molecules* dan kemokin pada berbagai jenis sel endotel. CRP menurunkan protein mRNA *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS).

Mekanismenya meliputi menurunkan stabilitas dari eNOS mRNA, *blunted* fosforilasi dari eNOS pada Ser1179, pemisahan dari eNOS, dan melepaskan *anion superoxide* dari *NADPH oxidase*. CRP juga meningkatkan ekspresi dari LOX-1, yang sangat penting untuk oksidasi LDL yang mempunyai efek buruk pada fungsi endotel dan meningkatkan efek dari angiotensin II pro-inflamasi (Adukauskiene dkk, 2016)

CRP meningkatkan *plasminogen activator inhibitor 1* pada endotel aorta manusia bersama dengan pengurangan aktifitas dari plasminogen aktivator yang mengakibatkan gangguan pada aktifitas fibrinolitik. Penelitian juga menunjukkan bahwa CRP mempunyai kemampuan untuk menambah sintesis *matrix metalloproteinase* (MMP). CRP juga menimbulkan aktivasi dari leukosit perifer mengeluarkan mediator yang dapat membuat plak menjadi tidak stabil seperti MMP-9, *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1, dan *plasminogen activator urokinase*. Sistem komplemen juga dapat diaktifkan oleh CRP yang mengakibatkan peningkatan kejadian infark pada miokardium (Adukauskiene, 2016).

Metode laboratorium untuk pengukuran CRP sebelumnya atau yang disebut dengan cara tradisional, ternyata tidak cukup sensitif untuk mengukur CRP dalam kisaran normal (<10 mg/L) (Helal dkk, 2012). Metode pemeriksaan aglutinasi dapat mengukur CRP pada kadar 5-20 mg/L, sedangkan pada kondisi inflamasi kronik subklinis kadar CRP tidak setinggi pada penyakit infeksi. Karena itu dikembangkan metode pengukuran CRP yang dikenal dengan nama *high sensitive C-reactive Protein* (hs-CRP). Metode ini merupakan metode pemeriksaan CRP yang sangat sensitif untuk dapat mendeteksi CRP pada kadar yang rendah yaitu 0,5-10 mg/L (Helal dkk, 2012). Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan hs-CRP mempunyai hubungan yang signifikan dengan gangguan metabolik, seperti obesitas, resistensi insulin, hipertrigliserida, dan kadar yang rendah dari *high-density lipoprotein* (Lin dkk, 2010).

6. Olahraga

a. Latihan aerobik

Secara harfiah aerobik berarti berkaitan dengan, melibatkan, atau membutuhkan oksigen. Dengan demikian olahraga aerobik atau latihan aerobik adalah sebuah latihan fisik dengan energi yang bergantung pada oksigen sebagai sumber energi. Latihan mengacu pada penggunaan oksigen untuk memenuhi kebutuhan energi secara memadai selama latihan melalui metabolisme aerobik. Latihan aerobik dengan intensitas ringan sampai sedang yang cukup didukung oleh metabolisme aerobik dapat dilakukan untuk waktu yang lama (Hawley dkk, 2015).

Pada latihan glikogen otot akan dipecah menjadi glukosa yang mengalami proses glikolisis yang menghasilkan piruvat dan bereaksi dengan oksigen untuk menghasilkan energi serta karbondioksida dan air. Jika terdapat kekurangan oksigen, maka karbohidrat akan dikonsumsi lebih cepat karena proses fermentasi piruvat menjadi laktat. Jika sistem kardiovaskular tidak dapat memberikan pasokan oksigen, maka akan terjadi penumpukan laktat yang menyebabkan kelelahan sehingga mengambat kontraksi otot. Dewasa ini diketahui bahwa laktat yang dilepaskan dari otot yang mengalami iskemia berperan dalam nyeri iskemik dengan bekerja pada neuron sensorik yang melayani otot. Penumpukan laktat juga berperan sebagai sinyal kelelahan yang disampaikan ke otak (Ishii dan Nishida, 2013)

Agar latihan memberikan manfaat bagi tubuh, maka *The American College of Sport Medicine* (ACSM) memperkenalkan sebuah konsep yang disebut FITT, yaitu *frequency* (frekuensi), *intensity* (intensitas), *time* (durasi), dan *type* (tipe atau model latihan) (*The American College of Sport Medicine*, 2010). Frekuensi adalah jumlah latihan yang dilaksanakan setiap minggu. ACSM merekomendasikan frekuensi latihan 3-5 kali dalam satu minggu.

Intensitas mengacu pada tingkat kerja, tingkat usaha, atau permintaan metabolik latihan aerobik dan dapat dihitung dalam beberapa cara, termasuk frekuensi denyut jantung, tingkat konsumsi oksigen (VO_2), *rating of perceived exertion* (RPE), watt, dan kecepatan berjalan (*The American College of Sport Medicine*, 2010). Dikenal pula *metabolic equivalents* (METs) untuk mengetahui intensitas latihan (Ainsworth dkk, 2011). Frekuensi denyut jantung maksimal (HR max) secara sederhana dapat dihitung dengan rumus $220 - \text{usia}$, atau secara lebih akurat dapat dihitung dengan rumus $206.9 - (0.67 \times \text{usia})$ (*The American College of Sport Medicine*, 2014). Menurut intensitas, latihan dibagi menjadi tiga yaitu latihan intensitas ringan, latihan intensitas sedang dan latihan intensitas tinggi (Billinger dkk, 2015).

Latihan intensitas ringan secara umum dapat diartikan sebagai latihan dengan frekuensi denyut jantung $< 64\%$ dari HR max, atau < 20 RPE, atau 1,6-2,9 METs (Ainsworth dkk, 2011; *The American College of Sport Medicine*, 2014). Latihan intensitas sedang dapat diartikan latihan dengan 64-76% dari HR max, atau 12-13 RPE, atau 3-5.9 METs (Ainsworth dkk, 2011; *The American College of Sport Medicine*, 2014). Dan latihan dengan intensitas berat dapat diartikan sebagai latihan dengan 77-93% dari HR max, atau 14-16 RPE, atau ≥ 6 METs (Ainsworth dkk, 2011; *The American College of Sport Medicine*, 2014).

Latihan dengan intensitas ringan tidak dapat memberikan kebugaran kardiorespirasi bagi mereka yang sehat. Latihan dengan intensitas sedang memberikan stimulus yang cukup bagi kebugaran kardiorespirasi bagi mereka dengan gaya hidup sedentari (Garber dkk, 2011). Penelitian pada tikus yang dilakukan oleh Linden dkk, menemukan bahwa latihan dengan intensitas sedang dapat mencegah perluasan dari jaringan lemak putih dan mencegah infiltrasi dari makrofag (Linden dkk, 2014). Intensitas latihan juga berkaitan dengan

metabolisme lemak. Oksidasi lemak meningkat pada latihan aerobik intensitas sedang dan menurun pada latihan aerobik intensitas tinggi (Jeppesen dan Kiens, 2012).

Time atau durasi mengacu pada waktu dalam menit dilakukannya latihan selama satu hari. WHO menyarankan untuk melakukan olahraga intensitas sedang dengan durasi 30 menit perhari (WHO, 2011). *Type* atau tipe latihan adalah jenis-jenis olahraga yang dipilih, seperti jalan kaki, lari, atau bersepeda. Sebuah studi menunjukkan adanya perbedaan beban yang diterima oleh sendi pinggul pada saat berjalan dan berlari. Pada saat berjalan, *hip contact force* memiliki dua puncak, yaitu 4,22-5,41 dari berat badan dan 4,37-5,74 dengan meningkatkan kecepatan berjalan dari 3 km/jam menjadi 6 km/jam. Selama berlari hanya ada satu puncak dari *hip contact force* dari 7,49-10,01 dari berat badan dengan meningkatkan kecepatan dari 6 km/jam menjadi 12 km/jam (Giarmatzis dkk, 2015)

Dengan demikian tipe olahraga lari memberikan beban yang lebih tinggi daripada berjalan. Kelebihan beban pada persendian atau beban benturan yang tinggi pada persendian dapat menyebabkan kerusakan pada kartilago artikular yang memicu perkembangan osteoarthritis. Karena pada obesitas memiliki berat badan yang lebih tinggi dari normal, maka jalan kaki lebih disarankan dan disukai untuk dilakukan (Aspden, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Marshall dkk, menemukan bahwa untuk dapat mencapai latihan dengan intensitas sedang maka jalan kaki dilaksanakan dengan kecepatan 100 langkah dalam satu menit (Marshall dkk, 2009)

b. Olahraga dan interleukin-6

Hubungan antara aktifitas fisik (olahraga) dan sistem imun. Interaksi antara aktifitas fisik dan sistem imun diduga didasari atas mekanisme endokrin dan sitokin. Pada saat berolahraga terjadi perubahan humoral dan terjadi perubahan distribusi subpopulasi dari

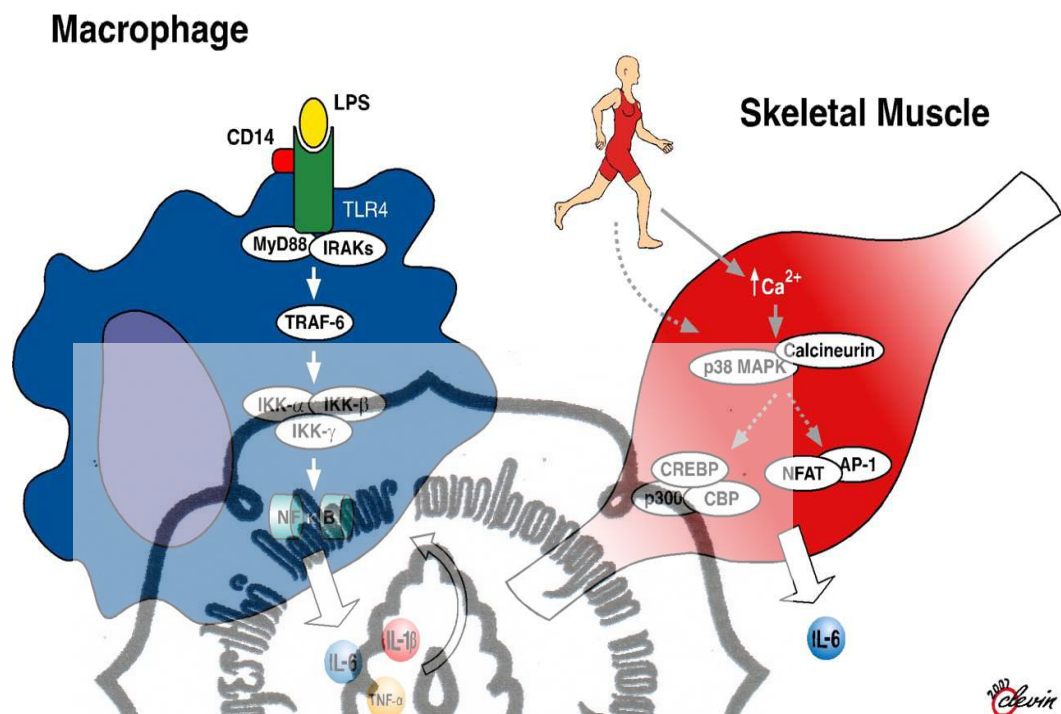
limosit. Penelitian kemudian difokuskan pada hubungan antara kontraksi otot dan sitokin.

Pada tahun 2000, menjadi jelas bahwa kontraksi otot rangka manusia melepaskan sejumlah besar IL-6 ke dalam sirkulasi selama latihan daya tahan yang melibatkan satu ekstremitas (Steensberg dkk, 2000). Kontraksi otot melepaskan IL-6 sebagai reaksi atas kurangnya simpanan glikogen di dalam otot. Saat ini diketahui bahwa otot bukan saja melepaskan IL-6 tetapi juga IL-8 dan IL-15, sehingga sitokin yang dilepaskan oleh otot disebut juga sebagai myokin (Purnomo dkk, 2017).

IL-6 adalah sitokin yang dilepaskan pertama kali selama berolahraga sebelum sitokin yang lain. Tetapi peningkatan IL-6 selama berolahraga tidak mengakibatkan peningkatan dari sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , tetapi menyebabkan peningkatan dari sitokin anti inflamasi yaitu IL-10 dan IL-1 *receptor antagonist* (ra). Hal ini tentu berbeda dengan yang terjadi pada inflamasi kronis dimana peningkatan IL-6 disertai dengan peningkatan TNF- α dan IL-1 β .

Penelitian yang terbaru menunjukkan *upstream* dan *downstream signalling pathways* dari IL-6 dapat dibedakan dengan jelas antara myosit dan makrofag. Tidak seperti IL-6 *signalling* pada makrofag yang tergantung pada aktivasi jalur NF- κ B, ekspresi IL-6 intra-muscular diatur oleh jaringan dari *signalling cascade*, meliputi jalur calcineurin/NFAT (Allen dkk, 2010; Brandt dan Pedersen, 2010), JNK/AP-1 (Whitham dkk, 2012) dan jalur glikogen/p38 MAPK (Brandt dan Pedersen, 2010). Karena itu ketika IL-6 dikeluarkan oleh monosit atau makrofag maka akan menghasikan respon pro-inflamasi, sedangkan jika IL-6 dihasilkan oleh myosit maka akan bebas dari respon TNF atau aktivasi dari NF- κ B (Brandt dan Pedersen, 2010). Proses ini dapat dilihat pada Gambar 2.5.

commit to user



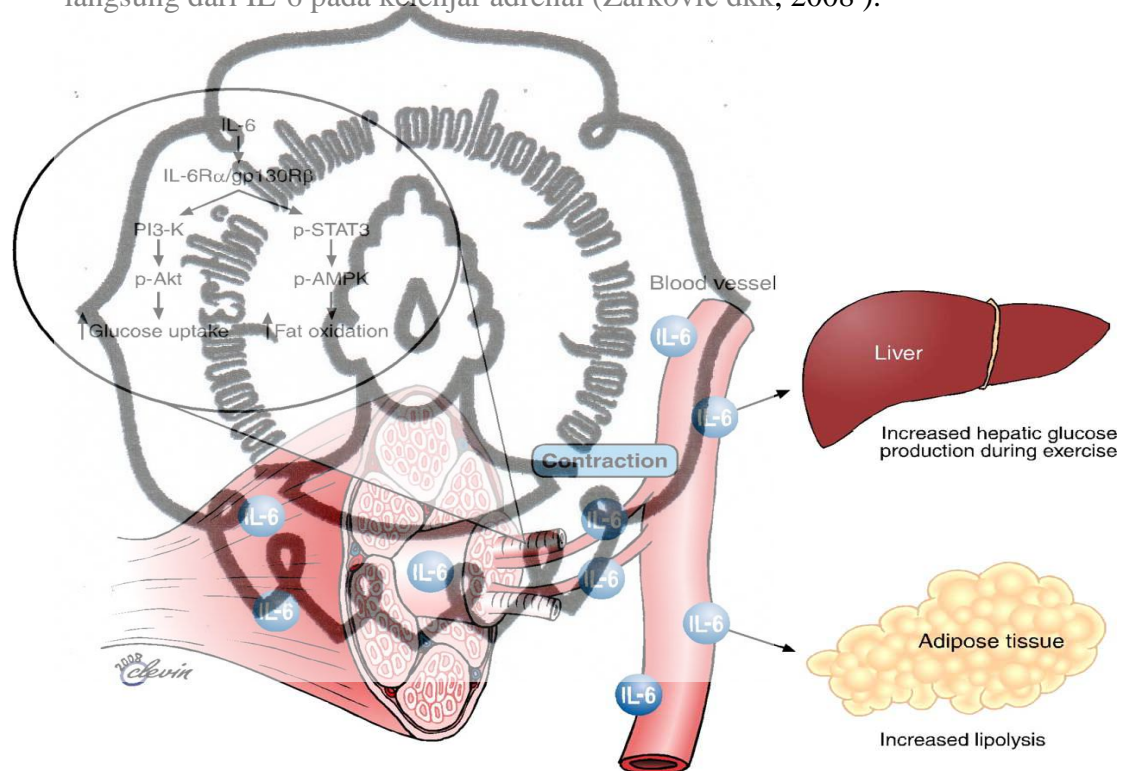
Gambar 2.5. Cytokine signaling pathways untuk makrofag dan kontraksi otot rangka (Pedersen dan Febbraio, 2008).

Peningkatan konsentrasi IL-6 yang dikeluarkan oleh otot akan diikuti oleh peningkatan IL-1ra dan IL-10. Konsentrasi dari kemokin, IL-8, *macrophage inflammatory protein* (MMP)-1 α dan MMP-1 β mengalami peningkatan setelah olahraga yang lama. Pada kebanyakan penelitian, TNF- α tidak mengalami perubahan. Hanya olahraga yang sangat lama seperti lari marathon menghasilkan peningkatan dalam jumlah kecil pada TNF- α .

Peningkatan dari konsentrasi IL-6 yang disebabkan oleh olahraga tidaklah sama setiap waktu. Konsentrasi IL-6 dalam plasma akan meningkat lebih dari 100 kali lipat selama berolahraga dan mencapai puncaknya pada akhir olahraga. Penurunan yang cepat dari konsentrasi IL-6 ini akan terjadi sesudahnya ke arah konsentrasi sebelum berolahraga..

Olahraga yang cukup lama akan mengakibatkan peningkatan konsentrasi dari kortisol, glucagon, adrenalin dan nor adrenalin.

Pemberian *recombinant human* (rh) IL-6 pada manusia yang dalam keadaan istirahat mengakibatkan peningkatan dari kortisol. Sebaliknya rhIL-6 tidak mengakibatkan perubahan konsentrasi adrenalin, noradrenalin atau insulin dalam keadaan istirahat. Stimulasi sekresi kortisol ini mungkin disebabkan oleh efek IL-6 di hipotalamus yang menstimulasi sekresi ACTH dari kelenjar anterior pituitary atau efek langsung dari IL-6 pada kelenjar adrenal (Zarković dkk, 2008).



Gambar 2.6. Aktivitas biologi dari IL-6 yang dilepaskan selama kontraksi otot (Pedersen BK dan Febbraio, 2008).

Selama dalam berolahraga peningkatan IL-6 dalam plasma menginduksi keluarnya dua sitokin anti inflamasi yaitu IL-1 *receptor antagonist* (ra) dan IL-10 (Steenberg dkk, 2003). IL-6 menstimulasi monosit dan makrofag untuk memproduksi IL-1ra, yang berfungsi untuk menghambat kerja IL-1. Sel limfosit Th2, monosit dan sel B adalah sumber utama dari IL-10 dan bersama dengan IL-4 dapat menghambat produksi sitokin dari sel limfosit Th1. Kortisol dan adrenalin juga mencegah produksi sitokin dari Th1, sedangkan IL-6

akan menstimulasi produksi sitokin dari Th2. Hal ini akan menimbulkan pergeseran dimana sel Th2 menjadi lebih dominan. Sebagai tambahan, pada penyakit autoimun seperti diabetes mellitus tipe-1, penyakit tiroid autoimun, dan penyakit Crohn's keseimbangan sel limfosit ini didominasi oleh sel Th1.

IL-6 yang dikeluarkan oleh otot akan memberikan sinyal ke hati untuk menstimulasi pembentukan glukosa pada hati (Jensen dan Richter, 2012; Schidmt-Aras dan Rose-John, 2016). Peningkatan IL-6 akibat kontraksi otot juga akan berpengaruh pada metabolisme lemak. Ketika rh IL-6 diberikan pada orang yang istirahat maka konsentrasi IL-6 akan meningkat seperti yang terjadi pada saat berolahraga. Dan ternyata pada orang tersebut proses lipolisis dan oksidasi lemak mengalami peningkatan. Peningkatan lipolisis dan oksidasi lemak ini tampaknya melalui aktivasi dari jalur AMPK dan peningkatan *uptake* glukosa melalui jalur PI3-K (Mathur dan Pedersen, 2008).

Penelitian yang lain menunjukkan bahwa tikus yang mengalami obesitas mengalami penurunan berat badan setelah dilakukan terapi dengan IL-6 selama 18 hari. Ini menunjukkan bahwa IL-6 yang dikeluarkan oleh kontraksi otot bekerja seperti hormon untuk meningkatkan mobilisasi sebuah substrat.

c. Olahraga dan jaringan lemak

Secara garis besar, jaringan lemak pada manusia dapat dibedakan menjadi dua, yaitu jaringan lemak putih atau *white adipose tissue* (WAT) dan jaringan lemak coklat atau *brown adipose tissue* (BAT). Kedua jaringan ini memiliki fungsi yang berlawanan dalam metabolisme energi. BAT memiliki fungsi untuk membuang energi dalam bentuk panas dengan mengoksidasi glukosa dan lemak. Sedangkan WAT mempunyai fungsi sebagai penyimpan energi dalam bentuk triasilgliserol dan menghasilkan energi dalam bentuk asam lemak bebas dan gliserol (Harms dan Seale, 2013). Sel lemak coklat adalah sel termogenik yang aktivitasnya diatur oleh sistem saraf

simpatis untuk mempertahankan temperature tubuh ketika tubuh terpapar oleh suhu dibawah suhu normal (Nedergaard dan Cannon, 2014).

BAT dicirikan dengan warna merah muda sampai merah gelap yang disebabkan oleh banyaknya pembuluh darah, sitoplasma yang berisikan tetesan lemak kecil, dan banyak mitokondria. Simpanan triasilgliserol dibutuhkan untuk suplai energi yang cepat dan inervasi dari sistem saraf simpatis dibutuhkan untuk aktivasi yang cepat dari jaringan ini (van Marken Lichtenbelt, 2012). Produksi panas tubuh bekerja melalui proses *uncoupling* yang dimediasi oleh *uncoupling protein 1* (UCP-1) (Kajimura dan Saito, 2014; Nedergaard dan Cannon, 2014).

Akhir-akhir ini, ditemukan tipe yang lain dari jaringan lemak yang disebut dengan *brown in white* (brite) atau sering disebut *beige* (Cao dkk, 2011). *Beige* memiliki keanehan dimana morfologinya mempunyai kemiripan dengan WAT dan BAT, dan perkembangannya diatur oleh endokrin, parakrin, dan autokrin yang berbeda. Perkembangan dari sel termogenik ini di dalam WAT didorong oleh suhu dingin yang kronis dan stimulasi β -adrenergik. Keberadaan dari sel ini berkaitan dengan perlindungan dari obesitas, diabetes mellitus tipe II, dan penyakit metabolik yang lain. Peningkatan *beige* ini sering disebut dengan istilah *browning*.

Sekarang ini, BAT yang teraktivasi telah diketahui memiliki banyak manfaat. Aktivasi dari BAT dapat meningkatkan *basal metabolism rate* (BMR), meningkatkan *clearance* dari glukosa dan lemak darah, memperbaiki metabolisme kolesterol, berasosiasi positif dengan densitas mineral tulang pada wanita (Kim dan Plutzky, 2016; Motyl dan Rosen, 2011). Aktivasi dari BAT dan brite ini dapat menyebabkan lipolisis yang berperan penting dalam termogenesis untuk menjaga suhu tubuh, karena itu aktivasi dari BAT dapat meningkatkan pengeluaran energi dan dapat membatasi peningkatan

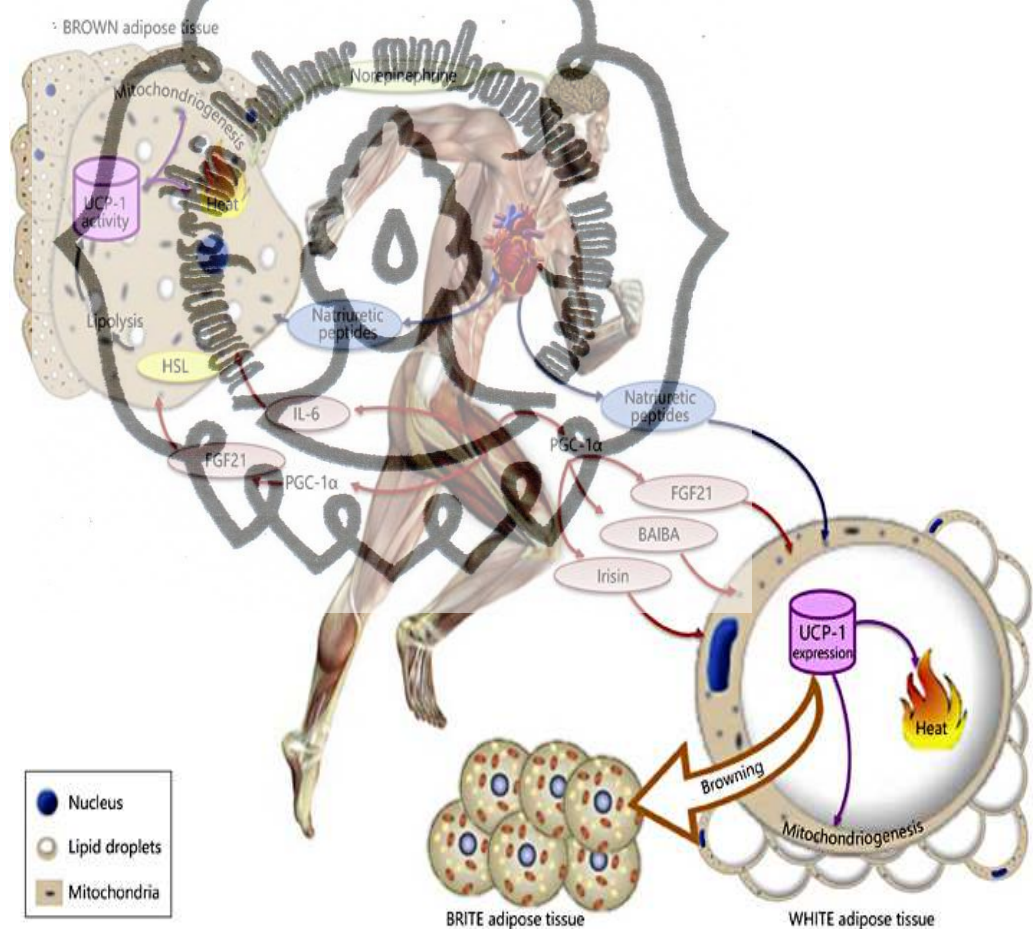
berat badan (Braun dkk, 2018; Han dkk, 2017). Karena itulah maka aktivasi dari BAT maupun *browning* dari WAT diperlukan untuk penderita obesitas dan untuk penyakit metabolik yang lain (Kim dan Plutzky, 2016). Beberapa hal yang telah diketahui dapat mengaktivasi BAT maupun *browning* dari WAT adalah suhu dingin, stimulasi saraf simpatis, obat golongan glitazones, dan olahraga (Nedergaard dan Cannon, 2014).

Olahraga dalam aktivasi BAT dan *browning* dari WAT telah membuka wahana keilmuan dalam terapi yang berbasis olahraga. *Natriuretic peptides* dari jantung, irisin, IL-6, β -aminoisobutyric acid (BAIBA), *fibroblast growth factor 21* (FGF21) berperan dalam aktivasi BAT dan *browning* dari WAT yang berkaitan dengan olahraga. *Natriuretic peptides* merupakan sebuah hormon yang dikeluarkan oleh jantung. Olahraga dapat meningkatkan sekresi *Natriuretic peptides* dari atrium dan ventrikel jantung (Hansen dkk, 2012). *Natriuretic peptides* akan menginduksi lipolisis dan ekspresi UCP-1, mitokondriogenesis, serta meningkatkan *uncoupled* serta total respirasi (Bordicchia dkk, 2012).

Sebuah protein yang bernama *fibronectin type III domain containing 5* (FNDC5), adalah sebuah protein yang diinduksi oleh *peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α* (PGC-1 α) (Bostrom dkk, 2012). Sesudah mengalami pemecahan, FNDC5 akan dilepaskan ke dalam darah sebagai irisin. Irisin akan berikatan dengan permukaan sel lemak putih kemudian akan menginduksi ekspresi UCP-1, dan memicu tranformasi dari sel lemak putih menjadi sel brite.

IL-6 yang dilepaskan oleh otot berhubungan dengan aktivitas dari BAT. Pada tikus, IL-6 akan meningkatkan gen termogenik dan meningkatkan UCP-1 yang dimediasi oleh *phosphorylation of the signal transducer and activator of transcription 3* (pSTAT3) (Ma dkk, 2015). BAIBA yang diatur oleh PGC-1 α meningkatkan ekspresi dari

brown adipocyte-specific genes, BAIBA juga meningkatkan ekspresi dari *brown/brite adipocyte-specific genes in vivo* dan meningkatkan ekspresi PGC-1 α di dalam otot (Roberts dkk, 2014). FGF21 pada BAT akan bertindak sebagai autokrin, parakrin, dan endokrin, serta mengaktifkan termogenesis BAT dan ekspresi UCP-1. Pada WAT FGF21 akan menginduksi proses *browning* dengan meningkatkan level PGC-1 α (Kajimura dan Saito, 2014). Secara sederhana peran olahraga dalam aktivasi BAT dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7. Olahraga dalam aktivasi BAT dan *browning* (Sanchez-Delgado dkk, 2015)

d. Olahraga dan Peradangan Kronik Tingkat Rendah

Sudah diketahui bahwa inflamasi kronik adalah sebagai penyebab dan berperan dalam patogenesis dari gangguan sistem imun

dan metabolisme (Ouchi dkk, 2011). Keadaan peradangan kronis tingkat rendah yang ditunjukkan dengan meningkatnya marker dari inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan CRP telah ditetapkan sebagai faktor resiko dari gangguan sistem imun dan metabolisme. Kurangnya aktifitas fisik dan olahraga dapat meningkatkan resiko ini. Kurangnya olahraga akan membawa akumulasi dari lemak visceral dan tentunya dapat mengaktivasi jalur inflamasi yang mengakibatkan terjadinya inflamasi pada jaringan lemak. Inflamasi pada jaringan lemak akan mengakibatkan dikeluarkannya adipokin (peptida dan protein termasuk beberapa sitokin yang disekresikan oleh jaringan lemak) dan akan menimbulkan peradangan kronis tingkat rendah secara sistemik. Peradangan kronis tingkat rendah akan mengakibatkan resistensi insulin, aterosklerosis, degenerasi saraf, pertumbuhan tumor dan penyakit lain yang berhubungan dengan aktifitas fisik yang kurang.

Makrofag dan sel T akan menginfiltrasi jaringan lemak yang akan mengakibatkan terjadinya inflamasi pada jaringan lemak (Harford dkk, 2011). Migrasi dari *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) ke tempat inflamasi termasuk jaringan lemak dan endotel pembuluh darah yang rusak menjadi hal yang berperan penting dalam perkembangan inflamasi pada jaringan (Zeyda dkk 2011). Ukuran dari adiposit diduga lebih berperan dalam menginduksi infiltrasi dari makrofag daripada obesitas secara keseluruhan. Infiltrasi makrofag dapat distimulasi oleh kemokin, MCP-1 dan *macrophage inflammatory protein* (MIP)-1 α (Turner dkk, 2014; Yadav dkk, 2010)

Olahraga membatasi pergerakan dari PBMCs ke dalam jaringan lemak dengan cara yang sama seperti mengurangi perpindahan PBMCs ke arah sel epitel bronkial yang terinfeksi virus (Bishop dkk, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Kawanishi dkk menunjukkan bahwa olahraga hanya mempunyai sedikit efek pada MCP-1 dan CLCX14 jaringan lemak, sehingga timbul dugaan bahwa

kemokin ini bukan sebagai kunci utama berkurangnya infiltrasi makrofag ke dalam jaringan lemak (Kawanishi dkk, 2010).

Pada tikus, olahraga dilaporkan dapat menurunkan ekspresi dari ICAM-1 (Kawanishi dkk, 2010). Ekspresi dari ICAM-1 ini diketahui akan meningkat pada obesitas (Bosanska dkk, 2010). Pada tikus yang beri makan tinggi lemak, ekspresi ICAM-1 mengalami peningkatan. Dan setelah enam bulan ICAM-1 memiliki korelasi positif terhadap berat badan dan masa lemak (Surmi dan Hasty, 2008). Sebuah studi juga menunjukkan bahwa olahraga aerobik yang dilakukan selama delapan minggu pada manusia dengan *peripheral arterial disease* dapat menurunkan ICAM-1 (Saetre dkk, 2011).

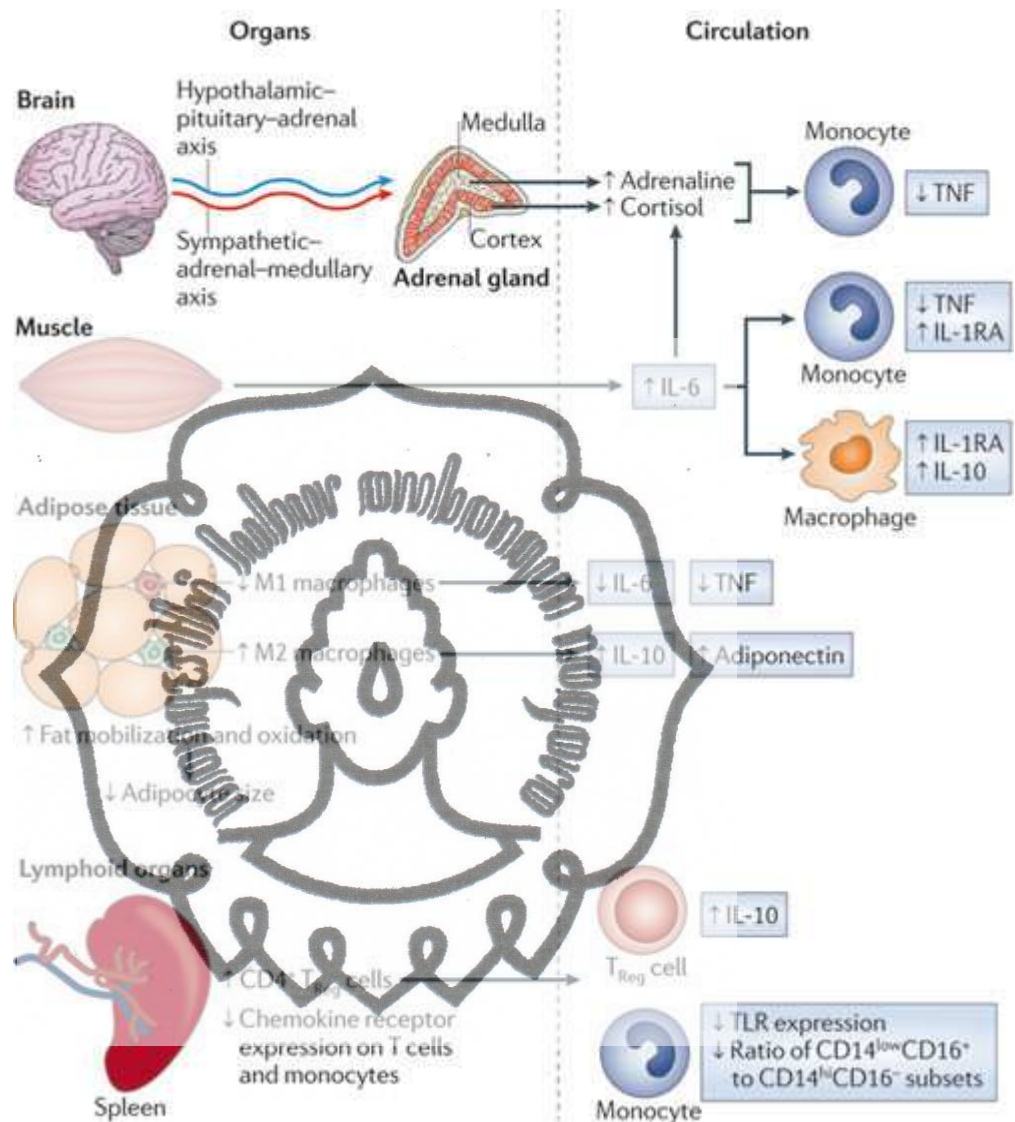
Aktivasi dari makrofag dapat dibagi menjadi dua fenotipe, yaitu M1 dan M2. Makrofag M1 memproduksi TNF- α , IL-6 dan *nitric oxide*. Sedangkan makrofag M2 memproduksi sitokin anti inflamasi dan arginase. Karena itu, makrofag M1 menyebabkan inflamasi kronis dan makrofag M2 mengurangi inflamasi (Sun dkk, 2012). Penelitian pada hewan menunjukkan beberapa bukti bahwa olahraga dapat merubah fenotipe dari makrofag, dimana dapat merubah makrofag M1 menjadi M2 (Kawanishi dkk, 2010). Karena itu olahraga dapat menurunkan inflamasi kronis pada jaringan lemak dengan cara menghambat infiltrasi makrofag dan merubah fenotipe dari makrofag.

Toll-like reseptors (TLRs) merupakan sebuah protein transmembran yang berperan penting dalam deteksi dan mengenali mikroba patogen dan dapat diaktivasi oleh kerusakan jaringan seperti *heat shock protein*. Hasil utama dari TLRs *signaling* dalam *antigen-presenting cells* adalah protein dan sitokin anti-inflamasi, karena itu jalur TLRs memegang peranan penting dalam proses inflamasi tubuh secara keseluruhan. TLRs 1, 2 dan 4 pada monosit mengalami penurunan untuk beberapa jam setelah melaksanakan olahraga yang cukup lama (Oliveira dan Gleeson, 2010).

Dewasa ini beberapa bukti menunjukkan bahwa TLRs terlibat dalam hubungan antara perilaku yang kurang olahraga, inflamasi, dan penyakit. Olahraga dengan 75% VO_{2max} selama 45 menit, menunjukkan penurunan dari TLR2 dan TLR4 (Simpson dkk, 2009). Hal ini berasosiasi dengan penurunan produksi dari sitokin pro-inflamasi dan terjadi baik pada orang muda maupun tua. Selama jangka panjang, penurunan dari ekspresi TLR memiliki manfaat yang baik bagi kesehatan karena menurunkan kapasitas inflamasi dari leukosit yang kemudian mempengaruhi peradangan kronis tingkat rendah dari tubuh secara keseluruhan dan dapat mencegah timbulnya penyakit kronis (Gleeson dkk, 2013).

Terdapat dua populasi utama dari monosit, yaitu klasik ($CD14^{++}$) dan inflamasi ($CD14^{+}CD16^{+}$), dimana terdapat perbedaan TLR4 pada permukaan sel, dimana monosit inflamasi memiliki 2,5 kali lebih banyak TLR4 pada permukaannya (Saha dan Geissmann, 2011). Dalam sirkulasi persentase dari monosit inflamasi meningkat pada rematoid arthritis, penyakit kardiovaskular, dan diabetes tipe 2 (Wrigley dkk, 2014; Yang dkk, 2012). Ini menimbulkan dugaan bahwa monosit inflamasi memainkan peranan yang penting dalam beberapa penyakit kronis yang berhubungan dengan inflamasi.

Peningkatan yang sementara pada monosit inflamasi terjadi setelah olahraga yang intensif, yang diikuti oleh penurunan yang cepat selama masa pemulihan, tetapi olahraga yang teratur dapat menurunkan proporsi dari monosit inflamasi dalam sirkulasi dalam keadaan istirahat (Simson dkk, 2009). Penelitian yang dilaksanakan oleh Timmerman dkk, menunjukkan pada orang tua laki-laki dan perempuan yang tidak aktif secara fisik memiliki monosit inflamasi dua kali lebih banyak. Setelah olahraga teratur selama 12 minggu, monosit inflamasi mengalami penurunan secara signifikan dan produksi $TNF-\alpha$ juga mengalami penurunan (Timmerman, 2008).



Gambar 2.8. Efek anti-inflamasi dari olahraga (Gleeson dkk, 2011).

Sel CD14⁺CD25⁺ *regulatory* T (T_{reg}) secara khusus memperlihatkan *encoding* gen *forkhead/winged helix transcription factor* (Foxp3) dan menekan respon imun melalui mekanisme *contact-dependent*. Penelitian dari Fernandez dkk menunjukkan bahwa pengurangan dari sel ini menyebabkan autoimun dan meningkatkan respon imun terhadap antigen asing (Fernandez dkk, 2008). Studi pada binatang menunjukkan peningkatan yang signifikan dari T_{reg} setelah pemberian latihan aerobik pada murin dengan gagal jantung setelah

infark miokardial (Eguchi dkk, 2016). Produksi dari mediator Treg, *transforming growth factor alpha* (TGF- α) dan IL-10 terhadap stimulasi antigen spesifik juga mengalami peningkatan setelah latihan ini. Selanjutnya studi pada orang dengan DM tipe 2 menunjukkan bahwa latihan tai chi chuan secara teratur mempengaruhi keseimbangan Th10/Th2/Treg dengan meningkatkan Foxp3 tetapi tidak pada ekspresi TGF- α (Yeh dkk, 2009).

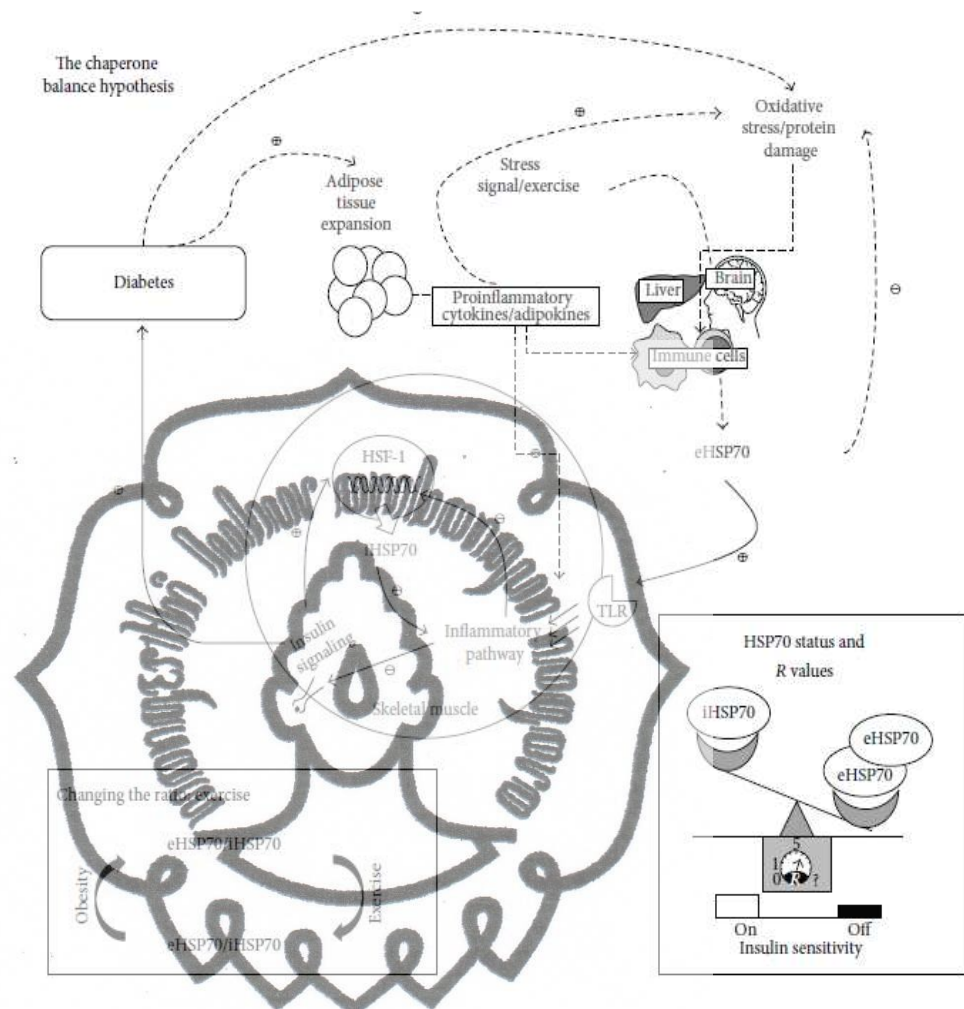
Pada tikus yang diberikan latihan lari dari intensitas sedang sampai intensitas tinggi menunjukkan tikus yang diberikan latihan lari dengan intensitas tinggi meningkatkan jumlah sel Treg secara lebih signifikan dibandingkan dengan intensitas sedang. Peningkatan jumlah dan aktivasi sel Treg ini dapat dihubungkan dengan berkurangnya sitokin pro-inflamasi dan meningkatnya sitokin anti inflamasi (Wang dkk, 2012). Hal ini diperkuat oleh studi yang memperlihatkan bahwa kombinasi olahraga aerobik intensitas tinggi ditambah olahraga daya tahan diperlukan untuk memperoleh efek anti inflamasi pada pasien dengan DM tipe 2 (Badduci dkk, 2010).

The Chaperone Balance Hypothesis, menjelaskan bahwa kelebihan jaringan lemak visceral akan meningkatkan sitokin proinflamasi. Selanjutnya akan terjadi aktivasi NF- κ B *dependent inflammatory pathways* yang akan mengakibatkan blokade dari *Intracellular 70 kDa heat shock protein* (iHSP70) yang bersifat anti-inflamasi. ROS, RNS, stres oksidatif/nitrosatif menyebabkan kerusakan protein dan denaturasi. Karena itu sel-sel imun akan mengeluarkan *Extracellular 70 kDa heat shock protein* (eHSP70) yang bersifat proinflamasi sebagai respon terhadap kerusakan oksidatif plasma (Krause dkk, 2015)

Aktivasi TLR dan jalur inflamasi menyebabkan penurunan aktivasi *heat shock transcription factors-1* (HSF-1) dan akhirnya menurunkan iHSP70 (de Maio, 2011) . Penurunan dari iHSP70 akan menyebabkan penurunan sensitivitas insulin, peningkatan aktivasi dari

NF- κ B dan penurunan dari antioksidan, antiapoptosis, serta kapasitas anti-inflamasi (Rodrigues-Krause dkk, 2012). Olahraga secara teratur akan menurunkan eHSP70 dan meningkatkan iHSP70. Kemampuan menginduksi iHSP70 telah ditunjukkan dalam berbagai protokol latihan, termasuk eksentrik, konsentris, aerobik atau resistif, yang semuanya mampu menginduksi ekspresi HSP70 intramuskular (Bittencourt dan Porto, 2015; Krause dan Rodrigues-Krause, 2011).

iHSP70 memberikan efek anti-inflamasi melalui interaksi dengan memblokir aktivasi NF- κ B (Jones dkk, 2011). iHSP70 menghambat aktivasi NF- κ B pada beberapa level, dengan menghambat fosforilasi dari *inhibitor of κ B* (I κ Bs). iHSP70 menghambat fosforilasi dari I κ Bs dengan langsung mengikat *I κ B kinase gamma* (IKK γ), yang akan menghasilkan pengikatan berkelanjutan dan inaktivasi NF- κ B sehingga menghambat sinyal inflamasi (Leite dkk, 2016).



Gambar 2.9. *The chaperone balance hypothesis* (Krause dkk, 2015).

Karena manfaat olahraga bagi tubuh maka WHO merekomendasikan untuk melakukan olahraga aerobik secara teratur dengan intensitas sedang selama 150 menit selama seminggu untuk mendapatkan hasil yang maksimal bagi kesehatan tubuh bagi mereka yang berusia 18-64 tahun (WHO, 2011). Untuk menterjemahkan rekomendasi dari WHO ini, Marshall dkk melakukan sebuah studi untuk mengetahui seberapa lama dan seberapa cepat langkah kaki yang dilakukan untuk mencapai olahraga aerobik dengan intensitas moderat pada orang dewasa. Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa untuk mencapai olahraga aerobik dengan intensitas sedang dibutuhkan 100 langkah dalam satu menit. Dengan kata lain dalam satu menit

dibutuhkan minimal 3000 langkah untuk mencapai olahraga aerobik dengan intensitas sedang (Marshall dkk, 2009).

e. Olahraga dan kesehatan jiwa

Selain memiliki manfaat terhadap kesehatan fisik, terdapat bukti-bukti yang kuat bahwa olahraga memberikan pengaruh positif terhadap kesehatan jiwa. Olahraga dapat meningkatkan mood, meningkatkan rasa nyaman, mengurangi kecemasan dan depresi. Pengaruh positif ini disebabkan oleh karena adanya neuromodulasi dari olahraga. Berikut adalah neuromodulasi dari olahraga yang memberikan pengaruh positif pada kesehatan jiwa.

1. Opioid Endogen

β -endorfin terutama disintesis dan disimpan di kelenjar hipofisis anterior² dari protein prekursor *proopiomelanocortin* (POMC) (Sprouse-Blum dkk, 2010). Kelenjar hipofisis mensintesis POMC sebagai respons terhadap sinyal dari hipotalamus. β -endorfin merupakan opioid endogen utama yang dilepaskan oleh nukleus arkuata di hipotalamus dan diproyeksikan ke area lain dari hipotalamus seperti nukleus supraoptik, nukleus paraventrikular, dan lateral hipotalamus serta amigdala, *ventral tegmental area*, *periaqueductal grey*, dan dasar nukleus stria terminalis (King dan Hentges, 2011). β -endorfin mempunyai fungsi sebagai penghambat hormon stress, analgetik, meningkatkan mood, meredakan rasa cemas, dan meningkatkan keadaan relaksasi psikologis yang dikenal dengan istilah *runner's high* (Bruehl dkk, 2012; Veening dan Barendregt, 2015).

Peningkatan mood setelah olahraga dihubungkan dengan peningkatan β -endorfin. Studi pada tikus menunjukkan terdapat peningkatan β -endorfin setelah diberikan latihan aerobik (Koehl dkk, 2008). Pada olahraga aerobik dengan intensitas 80%-85% VO_{2max} terdapat peningkatan yang signifikan dari β -endorfin (Sinaei dan Kargarfard, 2014). Garcia-Falgueras (2015)

menganjurkan untuk melakukan latihan aerobik intensitas sedang selama 30-40 menit untuk mendapatkan efek dari peningkatan endorfin.

2. Neurotransmitter

Serotonin telah terbukti sebagai neurotransmitter yang bertanggung jawab terhadap kecemasan (Corchs, 2015; Murphy dkk, 2013). Aktivitas otot pada olahraga aerobik membutuhkan *branched-chain* asam amino. Asam amino ini akan berkompetisi dengan triptofan yang merupakan prekursor dari serotonin untuk melewati sawar darah otak. Dengan mengurangi jumlah asam amino yang merupakan kompetitor dari triptofan, akan meningkatkan peluang yang lebih besar untuk triptofan untuk melewati sawar darah otak, dan dengan demikian dapat meningkatkan serotonin di dalam otak (Patrick dan Ames, 2015)

3. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

BDNF memberikan manfaat yang baik pada kemampuan kognitif melalui kemampuannya untuk meningkatkan neurogenesis, plastisitas sinaptik dan dalam proses belajar (Leckie dkk, 2014). BDNF telah dikaitkan dengan kecemasan dan depresi. Penurunan BDNF dilaporkan terjadi pada gangguan cemas dan depresi (Anderson dan Shivakumar, 2013).

Sesi tunggal dari latihan aerobik dengan 40%-60% dari VO₂max meningkatkan kadar BDNF. Olahraga aerobik seperti lari, bersepeda, atau berjalan pada usia yang lebih tua, 60%-90% dari VO₂max, yang dilakukan 45 menit, 3 kali dalam seminggu selama 12 minggu dapat meningkatkan kadar BDNF (Huang dkk, 2014). Olahraga aerobik yang dilaksanakan selama 5 minggu, menunjukkan peningkatan fungsi lobus temporal medial dari korteks cerebri bersamaan dengan peningkatan BDNF dalam serum. Data ini menunjukkan peran fungsional dari BDNF dalam peningkatan kognitif yang dipicu oleh olahraga (Griffin dkk, 2011).

7. Relaksasi

Relaksasi dapat diartikan sebagai sebuah keadaan dimana terdapat keseimbangan dan ketenangan secara psikologis. Relaksasi adalah saat tubuh dan pikiran terbebas dari kemarahan, kegelisahan atau ketakutan (Oxford Dictionaries, 2014). *Relaxation Response* akan didapat ketika tubuh berada dalam keadaan relaksasi.) *Relaxation Response* adalah keadaan fisiologis dan psikologis yang berlawanan dengan respons stres (Benson dkk, 1974). Herbert Benson menyatakan bahwa efek dari relaksasi (*Relaxation Response*) sudah dapat dirasakan jika relaksasi dilaksanakan dalam 10-20 menit saja (Benson dan Klipper, 2000). Ada berbagai metode untuk mencapai relaksasi. Dewasa ini metode-metode tersebut dikenal dengan istilah MBT.

Menurut definisi dari *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, MBT adalah terapi yang berfokus pada interaksi antara otak, pikiran, tubuh, dan perilaku, dan cara-cara yang dapat langsung mempengaruhi faktor emosional, mental, sosial, spiritual, dan perilaku (National Institute of Health, 2010). Prinsip utama dari MBT adalah bahwa tekanan hidup (stres pikiran) memainkan peranan yang besar dalam patogenesis terjadinya penyakit dan relaksasi maupun kesadaran memiliki manfaat yang besar bagi kesehatan (Michalsen, 2010).

MBT biasanya berfokus pada strategi intervensi yang dapat meningkatkan kesehatan, seperti nafas dalam, hipnosis, teknik alexander, *visual imagery*, meditasi, yoga, *biofeedback*, tai chi, qi gong, *cognitive-behavioral therapies*, dukungan kelompok, pelatihan autogenik, dan spiritualitas (National Institute of Health, 2010; Walach dkk, 2012; Hassed, 2013). MBT memandang penyakit sebagai kesempatan untuk perkembangan pribadi, transformasi dan penyedia layanan kesehatan sebagai katalis dan panduan dalam proses ini (National Institute of Health, 2010).

Berbagai penelitian telah dilaksanakan untuk melihat efek dari MBT terhadap kesehatan. *Guided imagery* atau visualisasi dapat menurunkan tingkat kecemasan, memperbaiki mood dan kualitas hidup pada pasien dengan *inflammatory bowel disease* (Mizrahi dkk, 2012). Latihan Tai Chi *Yang-style* dapat menurunkan skor *Fibromyalgia Impact Questionnaire* secara signifikan pada pasien fibromyalgia (Wang dkk, 2010). Yoga yang dilakukan selama 12 minggu berasosiasi positif dengan peningkatan GABA, peningkatan mood dan perbaikan skala kecemasan (Streeter dkk, 2010). Yoga yang dilakukan setiap hari dapat membalikan pola peningkatan transkripsi NF- κ B yang terkait dengan sitokin proinflamasi dan penurunan *Interferon Respons Faktor* (IRF)-1 yang terkait dengan respon *innate* gen antivirus (Black dkk, 2013). *Cognitive-behavioural therapy* pada pasien rematoid arthritis dapat mengatasi tingkat keparahan yang dirasakan dan dapat meningkatkan kenyamanan hidup (Hewlett dkk, 2011).

Meditasi yang dilakukan secara teratur selama tiga bulan memberikan keseimbangan pikiran dan tubuh dan meningkatkan kadar BDNF (Cahn dkk, 2017). Kadar BDNF juga meningkat pada terapi musik (Li dkk, 2010). MBT dapat meningkatkan kadar serotonin sehingga memberikan peningkatan mood dan mengurangi kecemasan (Grundmann dan Yoon, 2013; Oh dan Kim, 2016). β -endorfin akan dikeluarkan oleh tubuh pada saat melakukan meditasi, pada saat tertawa, atau pada saat nyaman dan bahagia (Farhud, 2014; Mathew dan Paulose, 2011; Rokade, 2011)

Penelitian yang dilakukan oleh Kang dkk, mereka yang melakukan latihan relaksasi secara rutin berpengaruh terhadap NK sel, proliferasi limfosit, IL-4, dan IL-10 dalam arah yang positif. Perubahan imun tubuh ini sangat dipengaruhi oleh dosis dan konsistensi pelaksanaan relaksasi. Penelitian dari Kang dkk, juga menemukan bahwa MBT yang paling banyak digunakan untuk mencapai relaksasi adalah nafas dalam, *progresive relaxation* dan visualisasi atau *imagery*. Rata-rata frekuensi

latihan relaksasi perminggu adalah 5.29 (SD = 3.35), dan durasi rata-rata latihan relaksasi adalah 19.16 (SD = 10.81) menit per sesi latihan (Kang dkk, 2011).

Relaksasi yang dilakukan dengan teknik *Mindfulness-based Cognitive Therapy* (MBCT) dapat menurunkan sikap yang disfungsional. Sikap yang disfungsional sangat berkaitan erat dengan *binding potential* dari 5-HT_{2A}. Pada pasien depresi dengan sikap disfungsional, salah satu kelainan yang terlihat pada *Positron Emission Tomography* (PET) adalah peningkatan *binding potential* dari 5-HT_{2A}. Pada pasien depresi *binding potential* yang tinggi dari 5-HT_{2A} di dalam korteks, memiliki hubungan yang positif dengan sikap disfungsional (Young, 2011). Meditasi dapat meningkatkan sekresi β -endorfin. Peningkatan sekresi β -endorfin diperkirakan karena adanya peningkatan sintesis POMC pada kelenjar pituitari anterior. Kelenjar pituitari memproduksi POMC sebagai respons dari hipotalamus (Sharma dan Verma, 2014). Meditasi juga dapat meningkatkan kadar BDNF. Peningkatan ini diperkirakan sebagai akibat dari peningkatan volume hipokampus (Naveen dkk, 2013).

B. Kerangka Berpikir

1. Kerangka Teori

Latihan aerobik dengan relaksasi memiliki dua komponen, yaitu latihan aerobik (olahraga) dan relaksasi (MBT). Pada olahraga, maka latihan aerobik ini akan merangsang hipotalamus mengeluarkan CRF. Kelenjar pituitari akan merespons ACTH dengan mengeluarkan ACTH. Karena pengaruh dari ACTH maka korteks adrenal akan mengeluarkan hormon kortisol. Hormon Kortisol yang dilepaskan pada saat berolahraga mempunyai efek lipolisis pada jaringan lemak (Galitzky dan Bouloumié, 2013; Lindroos dkk, 2013).

Pada jaringan otot, olahraga akan menyebabkan otot berkontraksi. Kontraksi otot mengakibatkan sekresi IL-6 dari jaringan otot (Pedersen dan Febbraio, 2008; Brandt dan Pedersen, 2010). IL-6 yang dikeluarkan

oleh jaringan otot tidak melalui jalur NF κ B, tetapi melalui jalur calcineurin/NFAT (Allen dkk, 2010; Brandt dan Pedersen, 2010), JNK/AP-1 (Whitham dkk, 2012) dan jalur glikogen/p38 MAPK (Brandt dan Pedersen, 2010). IL-6 yang disekresikan jaringan otot mempunyai efek lipolisis, mobilisasi dan oksidasi pada jaringan lemak (Pedersen dan Febbraio, 2008). Peningkatan lipolisis dan oksidasi lemak ini terjadi melalui aktivasi dari jalur AMPK. Lipolisis, mobilisasi, dan oksidasi pada jaringan lemak menyebabkan penurunan ukuran dari adiposit

Pada jaringan perifer, olahraga diketahui menurunkan kemokin, seperti MCP-1, MIP-1 α , dan CLCX14. Penurunan ini mengakibatkan berkurangnya infiltrasi makrofag dan sel T ke dalam jaringan lemak. Olahraga menurunkan rasio monosit inflamasi (CD14⁺CD16⁺) terhadap monosit klasik (CD14⁺⁺). Penurunan rasio ini akan diikuti oleh penurunan TLR4. Penurunan TLR4 ini menyebabkan penurunan infiltrasi makrofag dan sel T yang mengakibatkan menurunnya produksi sitokin pro-inflamasi (Gleeson dkk, 2013). Olahraga akan menurunkan ICAM-1, dimana penurunan ICAM-1 ini akan menurunkan infiltrasi makrofag dan sel T ke dalam jaringan lemak (Kawanishi dkk, 2010).

Olahraga diketahui meningkatkan sel Treg. Sel Treg ini dapat menekan respon pro-inflamasi dan merubah fenotipe dari makrofag, dimana sel Treg mendorong polarisasi ke arah fenotip M2 (Kawanishi dkk, 2010). Seperti yang diketahui, aktivasi dari makrofag dapat dibagi menjadi dua fenotipe, yaitu M1 dan M2. Makrofag M1 memproduksi TNF- α , IL-6 dan *nitric oxide*. Sedangkan makrofag M2 memproduksi sitokin anti-inflamasi dan arginase. Karena itu, makrofag M1 menyebabkan inflamasi kronis dan makrofag M2 mengurangi inflamasi.

Penurunan infiltrasi makrofag dan sel T, perubahan fenotipe dari makrofag M1 menjadi makrofag M2 dan penurunan ukuran adiposit akan menyebabkan penurunan dari sitokin pro-inflamasi dan peningkatan sitokin anti-inflamasi. Keadaan ini akan menurunkan keadaan peradangan kronis tingkat rendah pada obesitas. Penurunan peradangan

kronis tingkat rendah pada obesitas terlihat dengan adanya penurunan pada marker peradangan kronis tingkat rendah yaitu TNF- α , dan CRP (Lund dkk, 2011; Singh dan Newman, 2011; de Heredia dkk, 2012).

Olahraga melalui mekanisme yang dimediasi oleh *natriuretik peptide*, BAIBA, FGF21, dan irisin akan menyebabkan peningkatan ekspresi dari UCP-1 yang akan memicu aktivasi dari BAT dan *browning* dari WAT (Sanchez-Delgado dkk, 2015). Aktivasi dari BAT dan *browning* dari WAT akan menyebabkan terjadinya lipolisis untuk termogenesis (Braun dkk, 2018; Shin dkk, 2017).

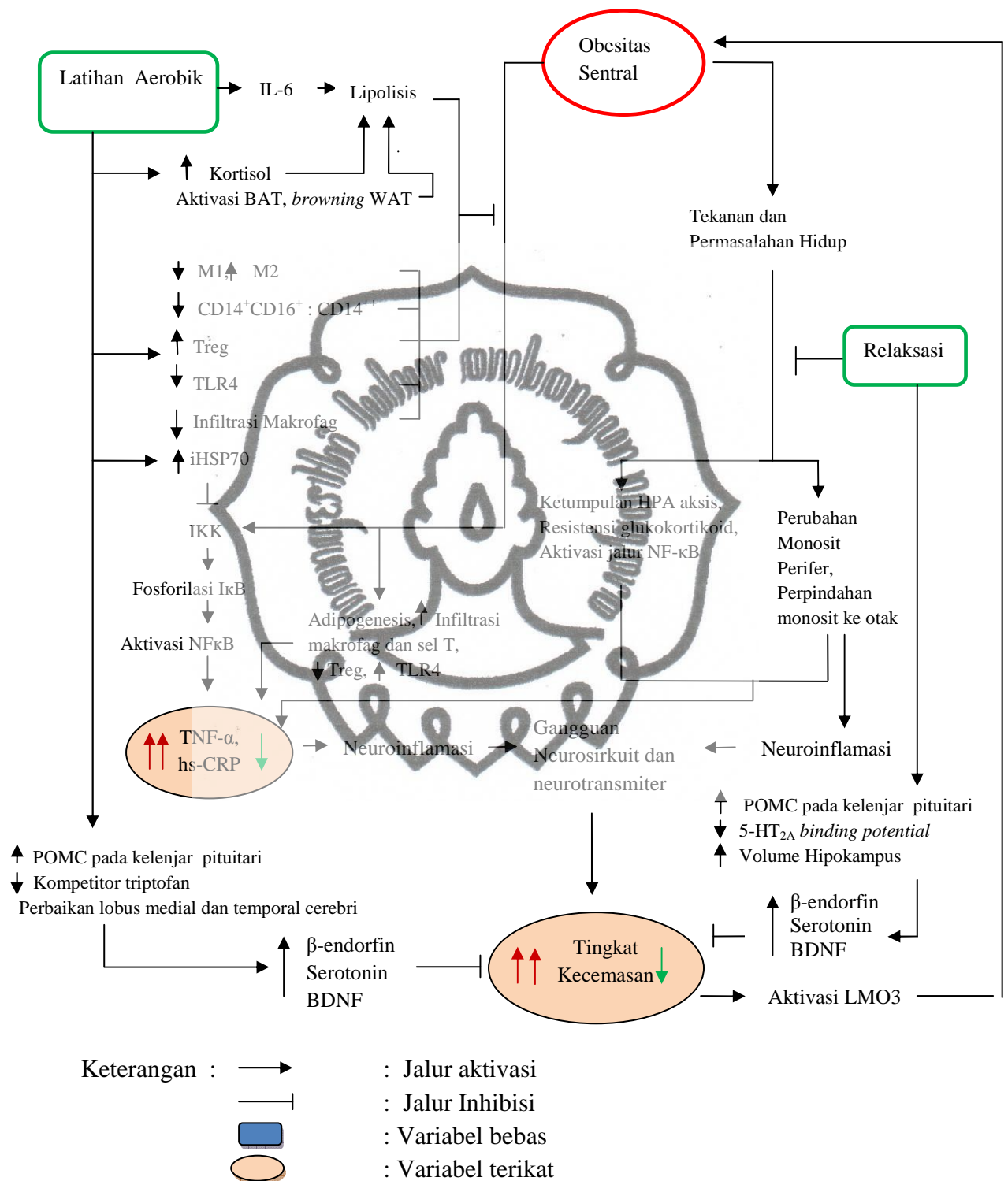
Olahraga akan menyebabkan peningkatan dari β -endorfin, BDNF dan serotonin. β -endorfin mempunyai fungsi sebagai penghambat hormon stress, analgetik, meningkatkan mood, meredakan rasa cemas, dan meningkatkan keadaan relaksasi psikologis (Bruehl dkk, 2012; Veening dan Barendregt, 2015). BDNF memberikan manfaat yang baik pada kemampuan kognitif melalui kemampuannya untuk meningkatkan neurogenesis, plastisitas sinaptik dan dalam proses belajar (Leckie dkk, 2014). Serotonin merupakan neurotransmitter yang bertanggung jawab terhadap kecemasan. Kekurangan serotonin menyebabkan gangguan cemas dan mood (Corchs, 2015; Murphy dkk, 2013). Dengan demikian peningkatan β -endorfin, BDNF dan serotonin bermanfaat dalam mengurangi tingkat kecemasan.

Stres kronis berupa tekanan hidup akan berdampak pada tekanan psikologis. Tekanan psikologis ini akan berefek pada jalur HPA, sehingga terjadi peningkatan sekresi kortisol. Peningkatan kortisol yang terjadi kronis dan terus menerus mengakibatkan terjadinya ketumpulan HPA, resistensi glukokortikoid, aktivasi dari NF- κ B (Cohen dkk, 2012; Tian dkk, 2014). Efek dari peningkatan kortisol yang kronis adalah terjadinya adipogenesis yang akan menambah ukuran dari jaringan adipose (Galitzky dan Bouloumié, 2013; Lindroos dkk, 2013). Dampak terakhir dari ketumpulan HPA, resistensi glukokortikoid, aktivasi dari NF- κ B, adalah meningkatkan sitokin pro-inflamasi dan menurunnya

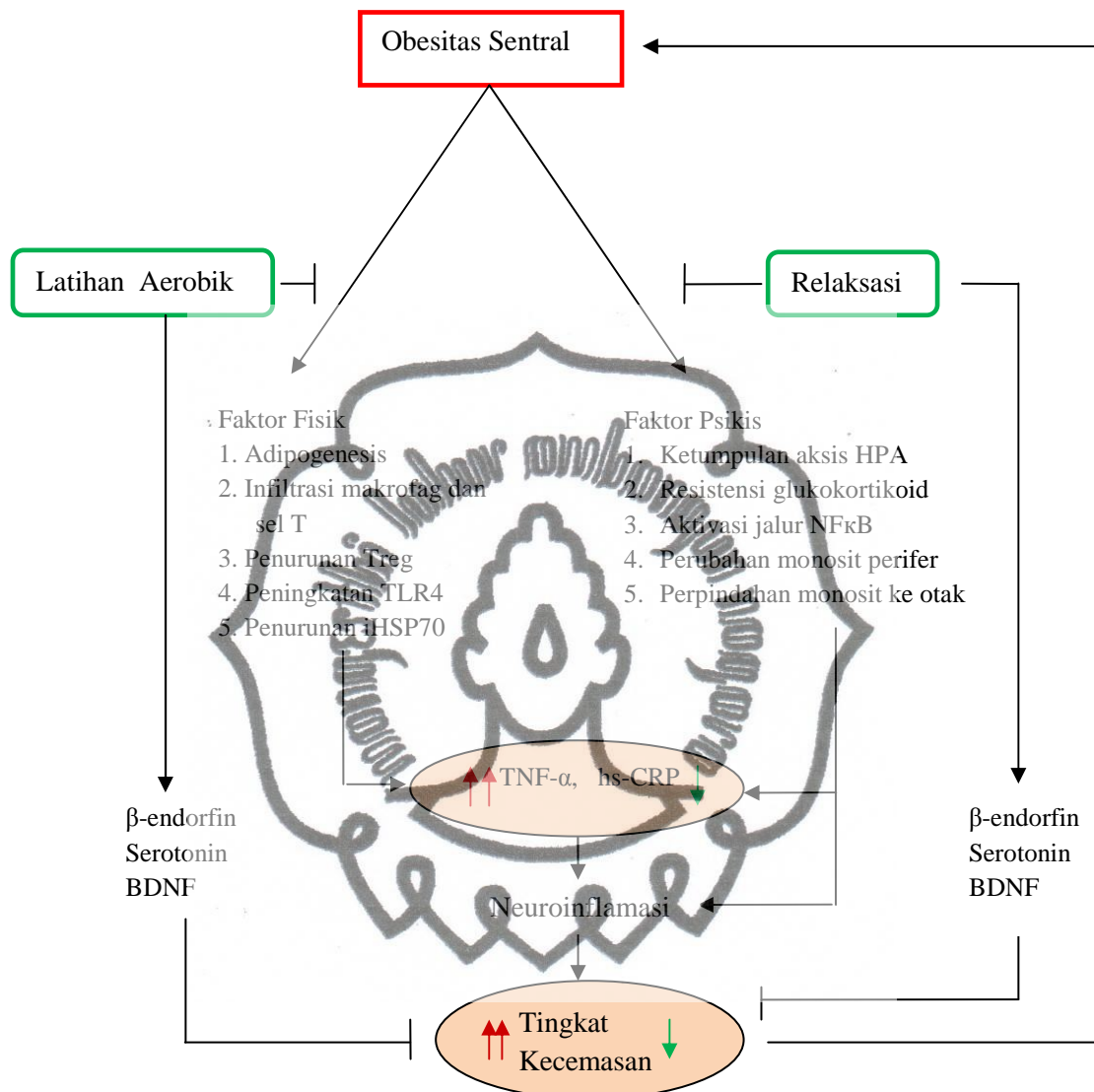
sitokin anti-inflamasi (Tian dkk, 2014). Tekanan psikologis yang berulang-ulang dapat menyebabkan migrasi dari monosit ke otak. Hal ini menyebabkan terjadinya neuroinflamasi (Ataka dkk, 2013; Wohleb dkk, 2015).

Penurunan dari sitokin pro-inflamasi yang diakibatkan oleh peradangan kronis tingkat rendah akan mengakibatkan menurunnya neuroinflamasi yang diakibatkan oleh aktivasi dari mikroglia (Maes dkk, 2011; Capuron dan Miller, 2011). Penurunan sitokin pro-inflamasi ini juga berakibat pada berkurangnya aktivasi sistem *viscerosensory* dari jalur aferen nervus vagus (Maes dkk, 2011; Wohleb dkk, 2015; Camara dkk, 2015). Penurunan neuroinflamasi dan penurunan sinyal *viscerosensory* dari jalur aferen nervus vagus akan berakibat pada menurunnya aktivasi pada daerah otak yang bertanggung jawab terhadap gangguan cemas. Daerah ini meliputi korteks pre-frontal, hipotalamus, amigdala, CA3, dan girus dentate dari hipokampus sehingga dapat menurunkan gangguan cemas (Drevets dkk, 2008; Goehler dkk, 2008). Penurunan neuroinflamasi akan menyebabkan penurunan gangguan metabolisme dari neurotransmitter, sehingga menurunkan gangguan cemas (Miller dkk, 2009).

Relaksasi secara langsung dapat menyebabkan peningkatan dari β -endorfin, serotonin dan BDNF. Peningkatan dari β -endorfin, serotonin dan BDNF ini akan bermanfaat mengurangi rasa cemas, meningkatkan mood, memberi rasa nyaman, mengurangi nyeri, meningkatkan kemampuan kognitif dan bermanfaat dalam neurogenesis (Cahn dkk, 2017; Oh dan Kim, 2016)



Gambar 2.10. Kerangka teori pengaruh kombinasi latihan aerobik dan relaksasi terhadap TNF-α, hs-CRP dan tingkat kecemasan pada obesitas sentral



Keterangan :

→ : Jalur aktivasi

—| : Jalur Inhibisi

■ : Variabel bebas

○ : Variabel terikat

Gambar 2.11. Kerangka konsep pengaruh kombinasi latihan aerobik dan relaksasi terhadap TNF-α, hs-CRP dan tingkat kecemasan pada obesitas sentral.

2. Kerangka Konsep

Obesitas akan mengakibatkan terjadinya adipogenesis, infiltrasi dari makrofag dan sel T, penurunan sel Treg, dan peningkatan TLR4. Infiltrasi dari makrofag akan diikuti dengan perubahan fenotip dari makrofag dari M2 menjadi M1, dimana makrofag M1 memproduksi sitokin proinflamasi sedangkan makrofag M2 memproduksi sitokin antiinflamasi. Pada sel T juga terjadi perubahan, dimana rasio sel Th1 terhadap sel Th2 meningkat tajam. Obesitas sentral meningkatkan eHSP70 dan menurunkan iHSP70. Dengan demikian maka akan terjadi peradangan kronis yang ditandai dengan peningkatan TNF- α , dan hs-CRP. Tekanan dan permasalahan hidup juga dapat mengakibatkan peradangan kronis melalui ketumpulan HPA, resistensi glukokortikoid, dan aktivasi jalur NF- κ B.

Sitokin yang dihasilkan pada peradangan kronis ini akan mencapai otak dan mengaktifasi mikroglia di otak. Mikroglia yang teraktivasi akan menyebabkan neuroinflamasi yang mengakibatkan peningkatan kecemasan. Peradangan jaringan lemak pada obesitas, akan disampaikan langsung ke otak yang bertanggung jawab terhadap kecemasan melalui aktivasi sistem *viscerosensory* dari jalur aferen nervus vagus. Stres yang diakibatkan oleh tekanan dan permasalahan hidup juga langsung dapat menyebabkan infiltrasi monosit ke otak. Hal ini akan menyebabkan terjadinya neuroinflamasi yang selanjutnya dapat mengakibatkan gangguan cemas.

Latihan aerobik dengan relaksasi, seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya akan menghambat proses tersebut dengan meningkatkan lipolisis, mencegah infiltrasi makrofag dan sel T, meningkatkan Treg, dan menurunkan TLR4. Latihan aerobik dengan relaksasi juga dapat merubah fenotip makrofag dari M1 menjadi M2. Dengan demikian latihan aerobik dapat mencegah atau dapat menurunkan peradangan kronis.

Tekanan dan permasalahan hidup juga dapat mengakibatkan peradangan kronis melalui ketumpulan HPA, resistensi glukokortikoid,

dan aktivasi jalur NF- κ B. Relaksasi akan mencegah terjadinya hal tersebut. Latihan aerobik dan relaksasi juga dapat meningkatkan β -endorfin, serotonin, dan BDNF di dalam SSP. Latihan aerobik dan relaksasi diharapkan dapat mencegah stress yang berkepanjangan. Dengan demikian maka neuroinflamasi yang diakibatkan oleh peradangan kronis dan infiltrasi monosit ke otak dapat dicegah sehingga dapat mencegah dan menurunkan kecemasan.

3. Hipotesis

1. Ada pengaruh latihan aerobik, relaksasi, dan kombinasi latihan aerobik dan relaksasi terhadap TNF- α pada obesitas sentral. Latihan aerobik, relaksasi, dan kombinasi latihan aerobik dan relaksasi dapat menurunkan TNF- α .
2. Ada pengaruh latihan aerobik, relaksasi, dan kombinasi latihan aerobik dan relaksasi terhadap hs-CRP pada obesitas sentral. Latihan aerobik, relaksasi, dan kombinasi latihan aerobik dan relaksasi dapat menurunkan hs-CRP.
3. Ada pengaruh latihan aerobik, relaksasi, dan kombinasi latihan aerobik dan relaksasi terhadap tingkat kecemasan pada obesitas sentral. Latihan aerobik, relaksasi, dan kombinasi latihan aerobik dan relaksasi dapat menurunkan tingkat kecemasan.
4. Ada perbedaan pengaruh latihan aerobik, relaksasi, dan kombinasi latihan aerobik dan relaksasi terhadap TNF- α , hs-CRP, dan tingkat kecemasan pada obesitas sentral. Kombinasi latihan aerobik dan relaksasi lebih dapat menurunkan TNF- α , hs-CRP, dan tingkat kecemasan.