

Review

## Efek Hiperglikemia Terhadap Innate Immunity dan Kerentanan Terhadap Infeksi

### *Hyperglycemia effect on innate immunity and infection vulnerability*

Nuryani<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Gizi, Fakultas Ekologi Manusia, Institut Pertanian Bogor, Indonesia

<sup>2</sup> Jurusan Gizi, Poltekkes Kemenkes Gorontalo, Indonesia

\* Email corresponding author: [nuryanigz@gmail.com](mailto:nuryanigz@gmail.com)

Received: 24 May 2022

Revised: 29 May 2022

Accepted: 30 May 2022

**Abstrak:** Tujuan penulisan literature review ini adalah mengkaji efek status hiperglikemia terhadap system imunitas. Metode studi literature dari bulan April – Mei 2022 yang mengkaji artikel terkait hiperglikemia dan respon imunitas. Hasil studi menunjukkan pada pasien yang mengalami obesitas dan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), terjadi perubahan proliferasi sel T dan makrofag, serta kegagalan fungsi sel NK dan sel B yang menggambarkan abnormalitas innate dan adaptive immunity. Respon inflamasi akibat respon imunitas terhadap tingginya glukosa darah serta adanya mediator inflamasi yang dihasilkan oleh adipositas dan makrofag pada jaringan lemak. Kronik inflamasi merusak sel beta pankreas dan menyebabkan insufisiensi produksi insulin dan hiperglikemia. Hiperglikemia pada pasien diabetes menyebabkan disfungsi respon system imun, yang gagal mengontrol penyebaran invasi pathogen pada pasien diabetes. Sehingga, Pasien diabetes rentan mengalami infeksi. Secara umum pengaruh hiperglikemia menunjukkan pengaruh pada system imunitas diantaranya pada sel monosit dengan meningkatkan produksi sitokin, regulasi adesi, migrasi dan transmigrasi sel monosit, pada sel makrofag memicu peningkatan proliferasi, meningkatkan produksi sitokin dan fagositosis pada respon in vitro LPS, menghambat sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF $\alpha$  dan IL-6 secara ex vivo, pada sel netrofil hiperglikemia menghambat fungsi netrofil seperti degranulasi dan menekan regulasi produksi myeloperoksidase (MPO), pada sel T hiperglikemia menekan proliferasi sel T kulit, menghambat netrofil pada infiltrasi jaringan. peningkatan risiko infeksi saluran pernafasan bawah seperti tuberculosis dan pneumonia, infeksi saluran kemih, infeksi jaringan ikat dan kulit pada pasien diabetes akibat gangguan pada system imunitas

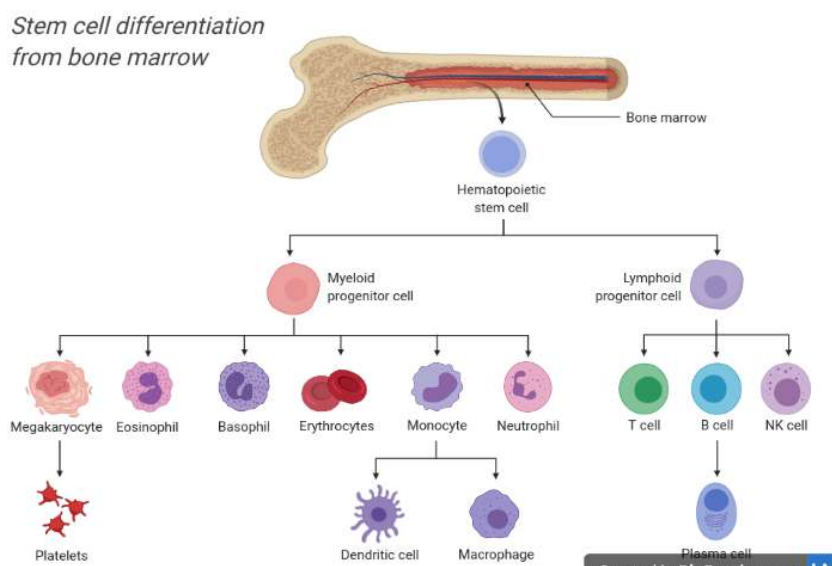
**Kata kunci:** hiperglikemia, innate imunity, infeksi

**Abstract:** The purpose of this literature review was to examine the effect of hyperglycemic status on the immune system. Literature study method from April – May 2022 which reviewed articles related to hyperglycemia and immune response. The results of the study showed that in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM), there were changes in the proliferation of T cells and macrophages, as well as a failure of NK cell and B cell function, which reflected innate and adaptive immunity abnormalities. The inflammatory response is due to the immune response to high blood glucose and the presence of inflammatory mediators produced by adipocytes and macrophages in adipose tissue. Chronic inflammation damages pancreatic beta cells and causes insulin production insufficiency and hyperglycemia. Hyperglycemia in diabetic patients causes dysfunction of the immune system response, which fails to control the spread of invading pathogens in diabetic patients. Thus, diabetic patients are susceptible to infection. In general, the effect of hyperglycemia shows an effect on the immune system, including on monocytes by increasing cytokine production, regulation of adhesion, migration and transmigration of monocytes, in macrophage cells triggering increased proliferation, increasing cytokine production, and phagocytosis in the in vitro LPS response, inhibiting the secretion of proinflammatory cytokines such as TNF $\alpha$  and IL-6 ex vivo, in hyperglycemic neutrophil cells inhibit neutrophil functions such as degranulation and suppress regulation of myeloperoxidase (MPO) production, in hyperglycemic T cells suppress skin T cell proliferation, inhibit neutrophils in tissue infiltration. increased risk of lower respiratory tract infections such as tuberculosis and pneumonia, urinary tract infections, connective tissue, and skin infections in diabetic patients due to disorders of the immune system. Keywords

**Keywords:** Hyperglycaemia, Innate Immunity, Infection.

## 1. Pendahuluan

Sistem imunitas merupakan system pertahanan tubuh yang berperan dalam mengenal, menghancurkan serta menetralkan benda-benda asing atau sel abnormal yang berpotensi merugikan tubuh. Sel imun banyak diproduksi pada sumsum tulang, beberapa diantaranya sangat terlatih sebelum dilepaskan ke system sirkulasi untuk berpatroli. Leukosit terdiri dari netrofil berfungsi sebagai respon utama dan pertama saat terdapat infeksi pathogen, fungsi pagositosis dan *local killing*. Limfosit merupakan *adaptive imunity* terdiri dari limfosit T dan limfosit B. Monosit termasuk respon pertama saat terjadi infeksi, pagositosis dan pembentuk antigen, dalam bentuk matang berupa makrofag pada jaringan. Basofil dan eosonofil merupakan jenis sel darah putih granulosit, jarang ditemukan pada sirkulasi berfungsi mengikat IgE, pertahanan melawan parasit dan alergi. Setiap sel imun memiliki fungsi yang beragam, sebagai contoh kasus infeksi akan direspon pertama kali oleh *innate immunity* seperti netrofil dan makrofag (Nicholson, 2016).



Gambar 1. Diferensiasi sel darah dari sumsum tulang (Tankeshwar, 2022)

System imunitas memiliki peran esensial dalam progresivitas diabetes mellitus tipe 2, sejumlah studi fokus pada efek produksi abnormalitas diferensiasi system imun. Pada pasien yang mengalami obesitas dan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), terjadi perubahan proliferasi sel T dan makrofag, serta kegagalan fungsi sel NK dan sel B yang menggambarkan abnormalitas *innate* dan *adaptive immunity*. Perubahan fungsi *innate* dan *adaptive immunity* selanjutnya berpengaruh terhadap proresitivitas diabetes mellitus (Zhou et al., 2018).

Hiperglikemia dan resisten insulin merupakan penanda dari gangguan metabolisme pada penyakit kritis yang disebabkan oleh pelepasan kortisol, katekolamin, sitokin, glukagon dan *growth hormone*. Beberapa studi menunjukkan peran dasar system imun dalam perkembangan resisten insulin pasien traumatik. Interaksi antara *innate immunity* dan trauma yang menginduksi hipermetabolik menunjukkan korelasi antara *innate immunity* dengan hiperglikemia. Kondisi penyakit traumatic menyebabkan hipermetabolik dan mengganggu metabolisme glukosa yang memicu hiperglikemia. Perubahan regulasi glukosa dan insulin mempengaruhi fungsi imunitas seluler terutama *innate immunity*. Gangguan *innate immunity* akibat hiperglikemia berkaitan dengan tingginya angka kematian dan kesakitan pada pasien penyakit kritis (Xiu et al., 2014).

Respon inflamasi akibat respon imunitas terhadap tingginya glukosa darah serta adanya mediator inflamasi yang dihasilkan oleh adipositas dan makrofag pada jaringan lemak. Kronik inflamasi merusak sel

beta pankreas dan menyebabkan insufisiensi produksi insulin dan menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemia pada pasien diabetes menyebabkan disfungsi respon system imun, yang gagal mengontrol penyebaran invasi pathogen pada pasien diabetes. Sehingga, pasien diabetes diketahui sangat rentan mengalami infeksi (Burbudi et al., 2020).

Tujuan penulisan literature review ini adalah mengkaji efek hiperglikemia terhadap respon innate imunitas serta kerentanan terhadap infeksi.

## 2. Metode

Studi literature dilakukan dari April - Mei 2022. Pengumpulan data menggunakan pengkajian dan pengumpulan literature pada PubMed, ScienceDirect, MEDLINE dan PubMed Central dengan kata kunci penyakit hiperglikemia, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), innate immunity, adaptive immunity, stress metabolik, respon imun. Pengkajian literature termasuk artikel yang dipublikasikan rentang waktu 2010 – 2022 yang bertujuan memberikan gambaran dampak kondisi hiperglikemia terhadap status imunitas. Abstrak dan artikel diidentifikasi untuk menilai kesesuaian dengan tujuan penelitian. Judul dan isi artikel dikaji sehingga dapat diketahui kesamaan antara satu artikel dengan artikel lainnya. Artikel yang memenuhi criteria inklusi akan dibuatkan tabel dengan rincian informasi terkait judul, penulis, tahun terbitan, tujuan, desain, variabel, hasil dan kesimpulan penelitian.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### Stress hiperglikemia dan innate immunity

Efek trauma berat, infeksi dan pembedahan ditandai dengan stress metabolik pada tubuh manusia. Stress berkaitan dengan penyakit kritis dicirikan oleh aktivasi mediator inflamasi seluler dan kelenjar *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA). Kondisi stress ringan dan sedang, hiperglikemia memberikan efek protektif dalam menyediakan energy untuk system imunitas dan otak pada periode stress. Namun pada kondisi respon endokrin kronis menyebabkan hiperglikemia persisten dan insulin resisten yang berpotensi merusak pada jangka panjang. Hiperglikemia pada penyakit kritis terjadi melalui peningkatan produksi glukosa hepatic dan kegagalan glukosa digunakan pada jaringan peripher serta produksi insulin pankreas yang kurang. Serta adanya produksi dan akumulasi akibat pengaturan hormone seperti glucagon, kortisol, katekolamin dan *growth hormone* yang meningkatkan lipolisis, penguraian protein, dan gangguan penggunaan glukosa oleh jaringan periperal. Pada tingkat seluler, peningkatan kadar glukosa menyebabkan perlukaan mitokondria dan disfungsi endotel akibat adanya oksigen spesies reaktif dan penghambatan produksi nitrit oksida. Beberapa keterkaitan antara keadaan hiperglikemia dengan respon *innate immunity* adalah (Xiu et al., 2014);

- *Monocyte*. Monosit, makrofag dan sel dendrite merupakan *antigen presenting cells* yang memiliki kapasitas fagositosis berperan penting mempertahankan homeostatis imunitas dan respon imun melawan infeksi. Hiperglikemia berpengaruh pada pengaturan fungsi monosit seperti adhesi, migrasi dan transmigrasi. Tingginya kadar glukosa mengeluarkan adhesi monosit ke pembuluh umbilical sel endothelial monolayer dan peningkatan migrasi (Nandy et al., 2011). Adhesi monosit ke sel endotel aorta manusia menurun pada kadar 30 mM/L glukosa dan peptide C (Haidet et al., 2012). Hiperglikemia berdampak negatif pada *innate immunity* melalui regulasi sekresi monosit sitokin. Studi menggunakan THP-1 sel monosit dan kultur monosit peripher darah manusia dalam keadaan tinggi glukosa menunjukkan peningkatan ekspresi *monocyte chemotaxis protein 1* (MCP-1), *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *interleukin* (IL-1 $\beta$ ), *cyclooxygenase* (COX2), *induced protein* (IP-10) dan *interleukin* (IL-6) (Devaraj and Jialal, 2009). Penelitian menggunakan *primary human monocyte* menunjukkan hiperglikemia menginduksi produksi TNF- $\alpha$  melalui *downregulation* CD33 (Gonzalez et al., 2012).

Hiperglikemia menginduksi gangguan produksi sitokin pada pasien sepsis berat (Leonidou et al., 2007). Sejumlah studi menunjukkan bahwa IL-6 dipengaruhi oleh metabolisme glukosa dan resisten insulin. Sitokin IL-6 proinflamatori dilepaskan saat terjadi infeksi, meskipun sitokin IL-6 menginduksi resistensi insulin pada kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia menginduksi ekspresi *tools like receptors* (TLR-2) dan TLR-4 melalui aktivasi protein kinase C (PKC) dan stimulasi NADPH oksidase (Dasu et al., 2008). Hiperglikemia mempengaruhi ekspresi monosit *human leukocyte antigen DR isotype* (HLA-DR). Monosit pada volunteer sehat dengan pajanan glukosa tinggi selama 24 jam (400 mg/dL) menunjukkan penurunan HLA-DR (Tiruna et al., 2006). Hal ini menunjukkan hiperglikemia kemungkinan menggagalkan aktivitas monosit *antigen presenting activity*. Terjadi peningkatan kemampuan fagositosis *innate immunity* pada keadaan hiperglikemia (Qadan et al., 2010).

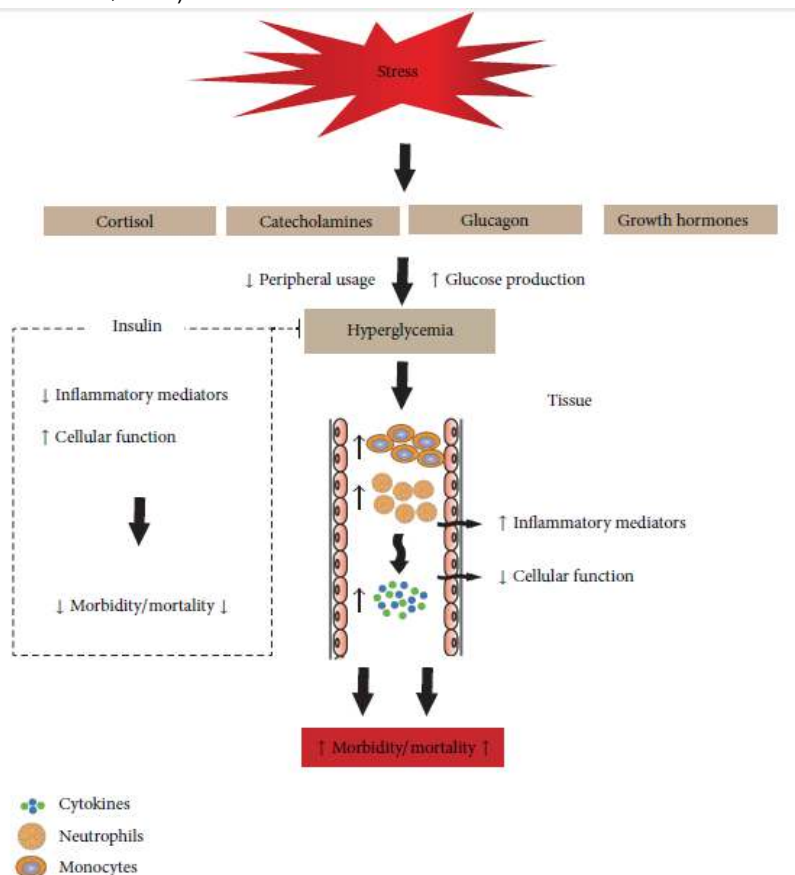
- Makrofag, merupakan komponen esensial sistem imun dengan tiga aktivitas homeostatik dasar pertahanan yakni pertahanan host, penyembuhan luka, dan regulasi imunitas. Jumlah makrofag yang tinggi pada jaringan dan berperan terutama sebagai sumber sitokin selama cedera, hiperaktivitas makrofag berperan pada respon sindrom inflamasi sistemik (SIRS). Proliferasi makrofag meningkat seiring peningkatan konsentrasi glukosa. Hiperglikemia juga meningkatkan respon imunitas melalui peningkatan produksi sitokin dan fagositosis sebagai respon terhadap lipopolisakarida (LPS) (Wade et al., 2008). Hal ini kemungkinan berkaitan dengan peningkatan ekspresi *tools like receptors* (TLR) (Dasu et al., 2008). Peningkatan proliferasi makrofag kemungkinan disebabkan oleh peningkatan *colony stimulating factors reseptor 1* (CSF-1R) (Saini et al., 1996). Hiperglikemia juga memicu respon inflamasi dengan mengaktifkan jalur NF- $\kappa$ B. Hiperglikemia berperan dalam aktivitas dan regulasi makrofag.
- Neutrofil, merupakan tipe pertama leukosit dibutuhkan pada respon inflamasi dengan kapasitas mengeleminasi patogen dengan mekanisme multiple. Penurunan fungsi neutrofil dikaitkan dengan hiperglikemia. Pada kondisi infeksi, keberadaan neutrofil pada area inflamasi krusial dalam pembersihan patogen. Hiperglikemia menginduksi disfungsi neutrofil dengan modulasi jalur biokimia neutrofil *myeloperoxidase* (MPO). MPO berperan penting dalam membunuh fungsi neutrofil. Hiperglikemia juga menurunkan fungsi degranulasi neutrofil dan koagulasi yang berlebihan pada manusia sehat yang diberikan infuse glukosa dan injeksi endotoksin. Glukosa dan glutamine berperan penting dalam fungsi neutrofil, perubahan metabolisme neutrofil dalam keadaan hiperglikemia kemungkinan berperan penting dalam kegagalan fungsi neutrofil pada pasien diabetes (Alba-Loureiro et al., 2006).
- $\gamma\delta$  sel T, merupakan sel T dengan sub set ekspresi  $\gamma\delta$  sel T, TCR (*T cell receptors*) sekitar 3 – 5% dari semua jenis sel limfoid ditemukan di jaringan limfoid sekunder dan darah. Terutama di permukaan epitelial, saluran cerna, uterus dan kerongkongan sekitar 50% dari total intraepitelial populasi limfosit. Intraepitelial  $\gamma\delta$  sel T berperan dalam mempertahankan integritas epitelial, regulasi homeostatik dan sebagai lini pertahanan pertama melawan patogen dan perlukaan pada tikus dan manusia. Hiperglikemia berpengaruh negatif terhadap homeostatik dan fungsi  $\gamma\delta$  sel T dengan menghambat proliferasi dan menurunkan jumlah  $\gamma\delta$  sel T dari normal pada sel epidermis.

Insulin berpengaruh pada sel imun dengan pengikatan reseptor insulin (IR) yang diekspresikan pada sel imun seperti neutrofil dan monosit/makrofag. Ketika insulin terikat pada IR, insulin secara cepat meningkatkan fosforilasi tirosin pada sisi reseptornya diikuti oleh fosforilasi substrat reseptor insulin protein (IRS). IRS mengaktifkan sinyal *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) / *protein kinase B* (PKB) dan jalur *mitogen activated protein kinase* (MAPK). Tingginya level insulin kemungkinan berkaitan dengan peningkatan risiko kematian berkaitan dengan resisten insulin (Jeschke, 2013).

Secara umum pengaruh hiperglikemia menunjukkan pengaruh pada sistem imunitas diantaranya pada sel monosit dengan meningkatkan produksi sitokin, regulasi adhesi, migrasi dan transmigrasi sel monosit, pada sel makrofag memicu peningkatan proliferasi, meningkatkan produksi sitokin dan fagositosis

pada respon *in vitro* LPS, menghambat sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF $\alpha$  dan IL-6 secara *ex vivo*, pada sel neutrofil hiperglikemia menghambat fungsi neutrofil seperti degranulasi dan menekan regulasi produksi *myeloperoxidase* (MPO), pada  $\gamma\delta$  sel T hiperglikemia menekan proliferasi sel T kulit, menghambat neutrofil pada infiltrasi jaringan (Xiu et al., 2014).

Insulin berperan dalam regulasi fungsi monosit termasuk kemotaksis, fagositosis dan kapasitas semburan oksidatif. Insulin meningkatkan fagositosis monosit LDL teroksidasi pada subjek obesitas sehat (Sarigianni et al., 2011). Insulin mempengaruhi fungsi glukosa transporter pada monosit yakni meningkatkan uptake glukosa dan ekspresi glukosa transporter (GLUT) isoform GLUT3 dan GLUT4 pada plasma membrane (Dimitriadis et al., 2005).



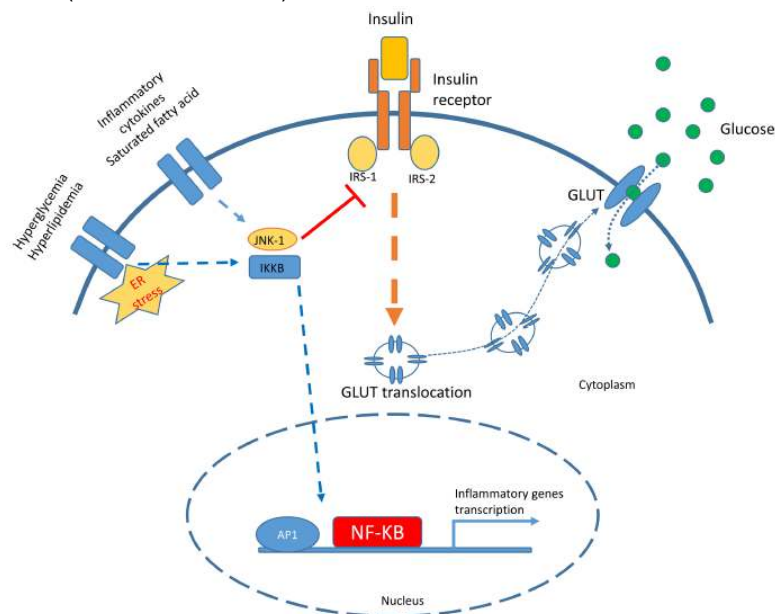
Gambar 2. Hubungan efek hiperglikemia dan pengobatan insulin dengan regulasi system imun innate.

Hubungan hiperglikemia dan intervensi pemberian insulin dengan status *innate immunity* ditunjukkan pada Gambar 2. Regulasi stress akibat penyakit kritis seperti luka bakar berat, pembedahan mayor, dan sepsis menstimulasi pelepasan kortisol, katekolamin, glucagon dan *growth hormone* yang akan berpengaruh terhadap peningkatan produksi glukosa hepatic dan gangguan penggunaan glukosa pada jaringan peripher. Dampak jangka panjang hiperglikemia menginduksi respon hiperproinflamasi dan menekan fungsi sel yang selanjutnya berkaitan dengan peningkatan risiko kesakitan dan kematian. Insulin berperan dengan jalur yang berbeda pada pengaturan *innate immunity* termasuk monosit, makrofag dan neutrofil. Secara umum, insulin meningkatkan aktivitas seluler dan melemahkan respon inflamasi (Xiu et al., 2014).

### Insulin Resisten, hiperglikemia, inflamasi dan kerentanan infeksi

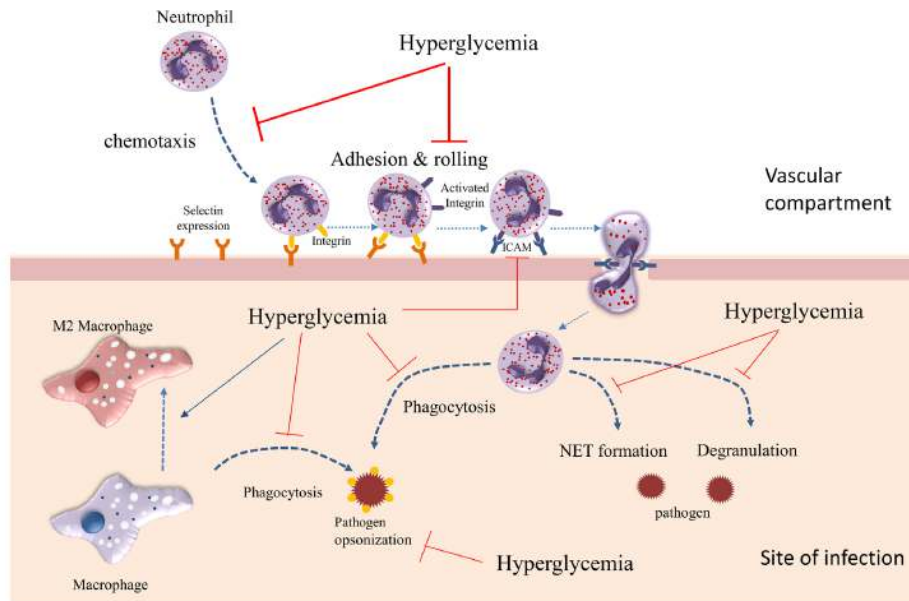
Pasien diabetes rentan mengalami infeksi. Beberapa studi menunjukkan peningkatan risiko infeksi saluran pernafasan bawah seperti tuberculosis dan pneumonia, infeksi saluran kemih, infeksi jaringan ikat dan kulit pada pasien diabetes. Peningkatan infeksi pasien diabetes juga meningkatkan komplikasi

diabetes. Kegagalan pankreas memproduksi insulin yang cukup, insulin tidak bekerja optimal, ataupun keduanya akan menyebabkan resistensi insulin. Peningkatan kadar tumor nekrosis faktor (TNF- $\alpha$ ) pada jaringan adipose tikus obes menunjukkan adanya hubungan dengan resistensi insulin. Lebih lanjut, IL-6, CRP dan *plasminogen activator inhibitor* dan mediator peradangan lainnya meningkat pada plasma tikus obes. TNF- $\alpha$ , asam lemak bebas, diasilgliserida, seramid, ROS, *hypoxia activate 1 $\kappa$ B kinase* (IKK $\beta$ ) dan c-Jun N-terminal kinase I (JNK1) pada jaringan adipose dan hati menginduksi penghambatan *insulin receptor substrate* (IRS-1). Meskipun TNF- $\alpha$  juga dapat menyebabkan resistensi insulin melalui penghambatan peroksisom proliferasi, mengaktifasi fungsi reseptor gamma (Berbudi et al., 2020). Penelitian pada bakteri gram negative yang diinfusikan lipopolisakarida (LPS) pada membran luarnya menyebabkan resistensi insulin melalui induksi penghambatan mekanisme kerja insulin yang menginduksi uptake glukosa ke jaringan otot rangka. Infeksi patogen akut pada subjek manusia menginduksi penurunan *insulin receptors* (IRs) pada beragam metabolik aktif sel (*hepatocyte, myocytes, endothelial cells*). Hipotesis *energy on demand model* menunjukkan sub populasi sel imun pada VAT dipengaruhi oleh *cross link* dengan adiposity untuk memenuhi kebutuhan energy guna kerja system imun optimal melawan beragam patogen. Infeksi bakteri, inflamasi sistemik dan jaringan adipose hipertopik, resistensi insulin menstimulasi peningkatan kadar zat gizi guna respon bakterisidal yang cepat dan kuat. Pada keadaan infeksi parasit, sel imun bekerja pada sekuartal zat gizi untuk menurunkan pertumbuhan dan perkembangan parasit, hal ini mengindikasikan kondisi obesitas dan penyakit kardiometabolik dicirikan dengan infeksi bakteri yang mengarah pada respon inflamasi system imun (Morano et al., 2019).



Gambar 3 : mekanisme molekular pada resistensi insulin akibat peradangan

Insulin terikat pada resptornya, menyebabkan fosforilasi tirosin pada IRS-1 dan IRS-2. Terjadi penghambatan pensinyalan insulin karena fosforilasi serin dari substrak IRS oleh IKK $\beta$  dan JKN1 yang dimediator oleh stress dan respon inflamasi. IKK $\beta$  dan JKN1 juga menginduksi aktivasi transkripsional sejumlah gen yang berkaitan dengan respon inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin. Tingginya asam lemak bebas dan glukosa pada obesitas mengaktifasi jalur sinyal IKK $\beta$  dan JKN1. IKK $\beta$  yang diaktifkan memfosforilasi 1 $\kappa$ B $\alpha$ , mendorong ubiquitinasi dan degradasi 1 $\kappa$ B $\alpha$  dalam proteasome yang menyebabkan translokasi NF $\kappa$ B dalam nucleus yang selanjutnya menginduksi transkripsi berbagai gen yang terlibat dalam respon imun peradangan lainnya. IKK $\beta$  juga menghambat sinyal insulin melalui jalur fosforilasi IRS-1 residu serin pada adiposity. Aktivasi JNK diinduksi TNF- $\alpha$  untuk menghambat sinyal insulin oleh fosforilasi IRS-1 (Berbudi et al., 2020).



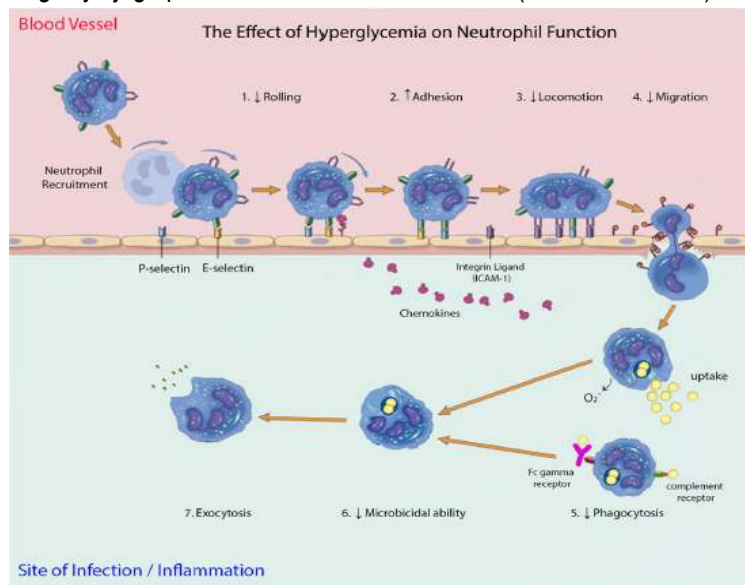
Gambar 4. Kegagalan fungsi imunitas pada hiperglikemia

Respon imun inflamasi karena apoptosis adipositas dan infiltrasi makrofag lebih jauh ditingkatkan oleh patogenik sel T CD4+, CD8+ dan CD11C+ makrofag M1 pada jaringan adipose tikus obes, yang menyebabkan inflamasi jaringan adipose dan resistensi insulin. Dalam jangka panjang, progresivitas kronik resistensi insulin menyebabkan kelelahan sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan defisiensi insulin. Akumulasi asam lemak bebas, amiloid, sitokin inflamasi menginduksi apoptosis sel  $\beta$  yang menyebabkan hiperglikemia dan T2DM. Kegagalan host melawan patogen pada pasien diabetes dikaitkan dengan gangguan produksi sitokin, gangguan fagositosis, disfungsi sel imun, dan kegagalan membunuh mikroba patogen (Berbudi et al., 2020).

1. Gangguan produksi sitokin, studi *in vitro* menunjukkan *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) dan *isolated* monosit T1DM dan T2DM menunjukkan sekresi interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) lebih rendah dibandingkan kelompok control setelah stimulasi LPS. Peningkatan glikasi menyebabkan penurunan sekresi IL-10 pada sel myeloid. Isolasi monosit dari PBMCs subjek T1DM menunjukkan sekresi IL-1 dan IL-6 lebih rendah dibandingkan subjek normal. PBMCs subjek yang diinduksi tinggi glukosa menunjukkan penekanan produksi sitokin IL-2, IL-6 dan IL-10. IL-6 berperan penting dalam fungsi perlindungan melawan patogen dan respon adaptive immunity dengan menginduksi produksi antibody dan efektor perkembangan sel T. PBMCs dari subjek sehat yang diinduksi dekstrosa menunjukkan penurunan ekspresi IL-6 dan IL-17A, terutama pada intermediate monosit CD14+ dan CD16+ yang mengindikasikan kegagalan respon imunitas pada keadaan glukosa darah tinggi. Sitokin IL-22 juga menunjukkan penurunan pada tikus obesitas dengan *leptin-receptor-deficient* dan diet HFD menginduksi hiperglikemia dibandingkan tikus normal. Rekombinan IL-12 dan IFN $\gamma$  signifikan mengulangi *bacterial load* pada PBMCs subjek diabetes mengindikasikan rendahnya produksi IL-12 dan IFN $\gamma$  pada diabetes yang menggagalkan kapasitas sel imun mengontrol pertumbuhan bakteri selama infeksi. Hiperglikemia melemahkan makrofag dan aktivitas leukosit lainnya dalam melawan patogen.
2. Penghambatan leukosit recruitment, infiltrasi leukosit T CD45+ dan CD8+ signifikan menurun pada tikus terinfeksi virus encephalitis, kegagalan recruitment leukosit T CD45+ dan CD8+ berhubungan dengan ekspresi *cells adhesion molecules* (CAMs) seperti E selektin dan *intracellular adhesion molecule* (ICAM-1). Defek rekrutmen leukosit juga ditemukan pada objek tikus diabetes yang

- diinjeksikan *klebsiella pneumoniae*. Rendahnya jumlah sel granulosit diamati pada alveolar tikus diabetes, juga menunjukkan penurunan produksi sitokin IL-1 $\beta$  dan TNF $\alpha$  pada jaringan paru – paru.
3. Kelainan dalam pengenalan pathogen, ekspresi *toll like receptor* (TLR-2) dan *toll IL-1R domain containing adaptor protein* (TIRAP) yang berperan penting dalam mengenali pathogen menurun pada tikus diabetes. Meskipun beberapa studi juga menunjukkan peningkatan ekspresi TLR pada netrofil dan monosit diisolasi dari penderita diabetes. Rendahnya ekspresi TLR pada pasien diabetes berkaitan dengan komplikasi dan buruknya kontrol glukosa darah serta meningkat ekspresinya pada pasien dengan pengontrolan hiperqlikemia tanpa komplikasi.
  4. Disfungsi netrofil, produksi ROS yang diisolasi dari netrofil T2DM tuberculosis diikuti stimulasi *phorbol 12-myristate 13 acetate* mengalami penurunan. Defek produksi ROS dikaitkan dengan peningkatan kadar resistin serum pada T2DM. Mekanisme kerja netrofil dalam menghasilkan *neutrophil extracellular traps* (NETs) menurun selama hiperqlikemia yang menyebabkan kerentanan infeksi. Hiperqlikemia menyebabkan disfungsi netrofil melalui defek produksi ROS, gangguan degranulasi netrofil, *inhibition of immunoglobulin in mediated opsonization*, menurunkan pagositosis, defek formasi NET.

Hiperqlikemia mengaktivasi protein kinase C (berperan penting dalam fungsi protein terutama fosforilasi asam amino dan dibutuhkan oleh NADPH oksidase yang menginisiasi *respiratory burst neutrophils*) yang menghambat migrasi netrofil, pagositosis, superoksida dismutase dan aktivitas membunuh mikroba pada netrofil, menurunkan formasi ekstraseluler netrofil, menginduksi ekspresi *tolls like receptors* yang menghambat fungsi netrofil dan apoptosis. Hiperqlikemia menyebabkan glikosilasi langsung protein dan membentuk komplemen struktur tersier, perubahan ini selanjutnya menghambat respon immunoglobulin mengenali bakteri dan fiksasi komplemen bakteri dan menurunkan pagositosis. Hiperqlikemia mengubah metabolisme netrofil melalui penghambatan G6PD dan aktivasi PKC. Aktivasi PKC menyebabkan penurunan fungsi komplemen, glikosilasi immunoglobulin dan menurunkan fungsinya juga pembentukan struktur tersier C3 (Jafar et al., 2016).



Gambar 5. Efek hiperqlikemia terhadap fungsi netrofil pada keadaan infeksi

5. Disfungsi makrofag, hiperqlikemia kronis signifikan berkaitan dengan defek komplemen reseptor dan reseptor Fc $\gamma$  yang diisolasi dari monosit menyebabkan kegagalan pagositosis. Studi in vitro sumsum tulang tikus hiperqlikemia menunjukkan penurunan aktivitas anti bakteri dan pagositosis makrofag, demikian halnya juga pada peritoneal makrofag. Hal ini berkaitan dengan penurunan kapasitas glikolitik dan balikan makrofag mengikuti periode lama hiperqlikemia.



6. Disfungsi sel natural killer, natural killer berperan penting mengontrol invasi pathogen. Isolasi sel NK dari subjek T2DM menunjukkan kelainan pada sel NK mengaktivasi reseptor NKG2D dan NKp46 yang berkaitan dengan kecacatan fungsi kapasitas degranulasi NK.
7. Inhibisi antibody dan efektor komplemen, hiperglikemia dikaitkan dengan penurunan fragmen opsonisasi C4, yang menghambat klasikal atau jalur lektin aktivasi complement.

Tabel 1. Ringkasan mekanisme imunologi kerentanan infeksi pasien diabetes

Pengaruh pada system imun	Subjek (referensi)	Mekanisme
Penekanan produksi sitokin	Isolasi PBMCs subjek sehat (Reinhold et al., 1996)	Menghambat proliferasi sel mononuclear melalui induksi seluler produksi TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ memediasi penekanan produksi IL-2, IL-6 dan IL-10 melalui PBMCs
	Isolasi PBMCs subjek sehat (Spindler et al., 2016)	Menurunkan ekspresi IL-6 pada CD14+ dan CD16+ intermediate monosit, menurunkan IL-17A menyebabkan kegagalan respon imunitas
	Tikus obes, HFD induksi hiperglikemia (Wang et al., 2014) Isolasi PBMC subjek sehat dan THP-1 <i>cell line</i> (Hu et al., 2018) Donor sehat dan subjek T2DM (Tan et al., 2012)	Menurunkan kadar IL-22 pada plasma darah  Kegagalan produksi IFN tipe 1
Kegagalan rekrutmen leukosit	Induksi treptomisin pada tikus (C57BL/6) (Martinez et al., 2016) C57BL/6 tikus dan C57BL/6 J ( <i>wild type</i> ) (Kumar et al., 2014)	Produksi IL-2 rendah dan IFN $\gamma$ berkaitan dengan defisiensi glutation Penurunan produksi sitokin diantaranya CXCL1, CXCL2, IL-1 $\beta$ dan TNF- $\alpha$ Penurunan migrasi leukosit, terkhusus sitotoksi sel T CD8+, karena rendahnya ekspresi CAM
Kegagalan mengenali pathogen	Induksi treptomisin pada tikus (C57BL/6) (Martinez et al., 2016)	Kekacauan / <i>downregulation</i> ekspresi TLR dan TIRAP
Disfungsi netrofil	Isolasi netrofil pasien T2DM (Chao et al., 2015)	Menurunkan produksi ROS pada netrofil karena peningkatan resistin
	Isolasi netrofil subjek sehat (Perner et al., 2003)	Kegagalan produksi O <sub>2</sub> karena penghambatan produksi G6PD
	Isolasi netrofil subjek sehat (Stegenga et al., 2008)	Kegagalan degranulasi netrofil dan koagulasi
	Isolasi netrofil donor sehat dan subjek T2DM (Joshi et al., 2013)	Kegagalan dan penghambatan formasi NET netrofil
	Isolasi netrofil subjek sehat (Hair et al., 2012)	Disfungsi netrofil pada pagositosis <i>S.aureus</i> karena perubahan struktur pada C3b
	Isolasi makrofag resident peritoneal dari <i>db/db</i> tikus dan control <i>littermate</i> (C57BL/6J) (Liu et al., 2012)	Kegagalan kemotaksis dan kapasitas adesi RPMs
Disfungsi makrofag dan monosit	Sumsum tulang derivate makrofag dari tikus diinjeksi streptomisin (C57BL/6J) (Pavloou et al., 2018)	Peningkatan proporsi penotif antiinflamasi M2 Penurunan kapasitas glikolitik dan glikoliti reverse makrofag setelah pajanan glukosa tinggi pada waktu lama
	Isolasi PBMCs dari donor sehat dan T2DM (Restrepo et al., 2014)	Ekspresi rendah Fc reseptor gamma pada monosit DM2
	Isolasi PBMC dari subjek (Berrou et al., 2013)	Kerentanan terhadap infeksi dan malignansi karena kegagalan aktivasi sel NK reseptor NKG2D dan NKp46

Penghambatan antibody dan efektor complement	Sel peritoneal tikus wistar yang diinduksi tresptomisin (Mauriello et al., 2014)	Menurunkan frakmen C4 opsonisasi pada keadaan hiperglikemia dan inhibitor subsekuen aktivasi komplement melalui jalur klasikal atau jalur lektin
--	--	--

Keterangan singkatan: PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*; TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ; IL, *interleukin*; IFN, *interferon*; CXCL, *CXCL chemokine*; CAM, *cell adhesion molecules*; TLR, *toll like receptor*; TIRAP, *toll/IL-1R domain containing adaptor protein*; ROS, *reactive oxygen species*; NETs, *neutrophil extracellular traps*; RPMs, *resident peritoneal macrophages*; NKG2D, *receptor NK cells*; NKp46, *receptor NK cells p46*.

#### 4. Kesimpulan

Progresivitas patofisiologi obesitas dan T2DM berkaitan dengan proliferasi, fungsi, infiltrasi komponen *innate* dan *adaptive immunity* menjadi penting. Obesitas dan T2DM memiliki kompartement sel T yang sama kemungkinan berperan dalam gangguan metabolik yang menjelaskan keterkaitan antara keduanya. Perubahan termasuk peningkatan jumlah sel T CD45+, pergerakan leukosit pada phenotif proinflamasi dan penurunan jumlah regulator suppressive sel T dan proteksi sel NK. Perubahan metabolisme pasien obesitas dan T2DM kemungkinan berpengaruh pada diferensiasi, fungsi dan ketahanan komponen *innate* dan *adaptive immunity*. Adikopin seperti leptin meningkatkan proliferasi sel T dan sekresi rasio sitokin Th1/Th17 dan mencegah apoptosis melalui jalur signal mTOR diikuti stimulasi antigen. Perubahan komposisi sitokin yang disekresi oleh tipe sel imunitas yang berbeda. Tingginya kerentanan infeksi pada T2DM dan obesitas menunjukkan disregulasi homeostatis sel T, disfungsi sel NK, dan abnormalitas polarisasi makrofag. Respon inflamasi akibat respon imunitas terhadap tingginya glukosa darah serta adanya mediator inflamasi yang dihasilkan oleh adiposity dan makrofag pada jaringan lemak. Kronik inflamasi merusak sel beta pankreas dan menyebabkan insufisiensi produksi insulin dan menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemia pada pasien diabetes menyebabkan disfungsi respon system imun, yang gagal mengontrol penyebaran invasi pathogen pada pasien diabetes. Sehingga, pasien diabetes diketahui sangat rentan mengalami infeksi.

#### Referensi

- Alba-Loureiro TC, Hirabara SM, Mendonc JR, Curi R, and Pithon-Curi TC. 2006. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. *Journal of Endocrinology*. 188 (2): 295–303.
- Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. 2021. Type 2 Diabetes and its impact on the immune system. *Current diabetes reviews*. 16: 442 – 449.
- Berrou J, Fougeray S, Venot M, et al. 2013. Natural killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes. *PLoS One*. 8(4): e62418.
- Chao WC, Yen CL, Wu YH, et al. 2015. Increased resistin may suppress reactive oxygen species production and inflammasome activation in type 2 diabetic patients with pulmonary tuberculosis infection. *Microbes Infect*. 17(3): 195-204.
- Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, Hwang DH, and Jialal I. 2008. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes Mechanism of activation. *Diabetes*. 57 (11): 3090–3098.
- Dimitriadis G, Maratou E, Boutati E, Psarra K, Papasteriades C, and Raptis SA. 2005. Evaluation of glucose transport and its regulation by insulin in human monocytes using flow cytometry. *Cytometry Part A*. 64 (1): 27–33.
- Devaraj S and Jialal I. 2009. Increased secretion of IP-10 from monocytes under hyperglycemia is via the TLR2 and TLR4 pathway. *Cytokine*. 47(1): 6–10.
- Gonzalez Y, Herrera MT, Soldevila G et al. 2012. High glucose concentrations induce TNF-alpha production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes. *BMC Immunology*. 13(19).

- Haidet J, Cifarelli V, Trucco M, and Luppi P. 2012. C-peptide reduces pro-inflammatory cytokine secretion in LPS-stimulated U937 monocytes in condition of hyperglycemia. *Inflammation Research*. 61 (1): 27–35.
- Hair PS, Echague CG, Rohn RD, Krishna NK, Nyalwidhe JO, Cunnion KM. 2012. Hyperglycemic conditions inhibit C3-mediated immunologic control of *Staphylococcus aureus*. *J Transl Med*. 10(1): 35.
- Jafar N, Edriss H, Nugent K. 2016. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*. 351(2): 201–211.
- Jeschke MG. 2013. Clinical review: glucose control in severely burned patients—current best practice. *Critical Care*. 17 (232).
- Joshi MB, Lad A, Bharath Prasad AS, Balakrishnan A, Ramachandra L, Satyamoorthy K. 2013. High glucose modulates IL-6 mediated immune homeostasis through impeding neutrophil extracellular trap formation. *FEBS Lett*. 587(14): 2241-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2013.05.053> PMID: 23735697.
- Kumar M, Roe K, Nerurkar PV, *et al*. 2014. Reduced immune cell infiltration and increased pro-inflammatory mediators in the brain of Type 2 diabetic mouse model infected with West Nile virus. *J Neuroinflammation*. 11(1): 80.
- Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, *et al*. 2007. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *Journal of Infection*. 55 (4): 340–346.
- Liu H-F, Zhang H-J, Hu Q-X, *et al*. 2012. Altered polarization, morphology, and impaired innate immunity germane to resident peritoneal macrophages in mice with long-term type 2 diabetes. *J Biomed Biotechnol*. 2012867023. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/867023> PMID: 23093868.
- Mauriello CT, Hair PS, Rohn RD, Rister NS, Krishna NK, Cunnion KM. 2014. Hyperglycemia inhibits complement-mediated immunological control of *S. aureus* in a rat model of peritonitis. *J Diabetes Res*. 2014762051.
- Martinez N, Ketheesan N, Martens GW, West K, Lien E, Kornfeld H. 2016. Defects in early cell recruitment contribute to the increased susceptibility to respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in diabetic mice. *Microbes Infect*. 18(10): 649-55.
- Morano AEV, Dorneles GP, Peres A, Lira FS. 2019. The role of glucose homeostasis on immune function in response to exercise: The impact of low or higher energetic conditions. *J Cell Physiol*. 1–20.
- Nandy D, Janardhanan R, Mukhopadhyay D, and Basu A. 2011. Effect of hyperglycemia on human monocyte activation. *Journal of Investigative Medicine*. 59 (4): 661–667.
- Nicholson LB. 2016. The immune system. *Essays in biochemistry*. 60: 275 – 301.
- Pavlou S, Lindsay J, Ingram R, Xu H, Chen M. 2018. Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity. *BMC Immunol*. 19(1): 24.
- Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J. 2003. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med*. 29(4): 642-5.
- Reinhold D, Ansorge S, Schleicher ED. 1996. Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. *Horm Metab Res*. 28(6): 267-70.
- Restrepo BI, Twahirwa M, Rahbar MH, Schlesinger LS. 2014. Phagocytosis *via* complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia. *PLoS One*. 9(3): e92977.
- Saini A, Liu YJ, Cohen DJ, and Ooi BS. 1996. Hyperglycemia augments macrophage growth responses to colony-stimulating factor-1. *Metabolism*. 45 (9): 1125–1129.
- Sarigianni M, Bekiari E, Tsapas A, *et al*. 2011. Effect of glucose and insulin on oxidized low-density lipoprotein phagocytosis by human monocytes: a pilot study. *Angiology*. 62 (2): 163–166.
- Stegenga ME, van der Crabben SN, Blumer RME, *et al*. 2008. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 112(1): 82-9.
- Spindler MP, Ho AM, Tridgell D, *et al*. 2016. Acute hyperglycemia impairs IL-6 expression in humans. *Immun Inflamm Dis*. 4(1): 91-7. <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.97> PMID: 27042306.

- Tankeshwar A. 2022. Cells of the Immune System. Available online at: <https://microbeonline.com/cells-of-the-immune-system/>.
- Turina M, Miller FN, Tucker CF, and Polk HC. 2006. Shortterm hyperglycemia in surgical patients and a study of related cellular mechanisms. *Annals of Surgery*. 243 (6): 845–851.
- Qadan M, Weller EB, Gardner SA, Maldonado C, Fry DE, and Polk Jr HC. 2010. Glucose and surgical sepsis: a study of underlying immunologic mechanisms. *Journal of the American College of Surgeons*. 210 (6): 966–974.
- Wade CE. 2008. Hyperglycemia may alter cytokine production and phagocytosis by means other than hyperosmotic stress. *Critical Care*. 12 (5): 182.
- Xiu F, Stanojic M, Diao L, Jeschke MG. 2014. Stress Hyperglycemia, Insulin Treatment, and Innate Immune Cells. *International Journal of Endocrinology*. 486403. 1 -10.
- Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. 2018. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hindawi Journal of Diabetes Research*. Article ID 7457269. 1 – 10.