

Ekspresi IL-6 dan TNF- α Pada Obesitas

Tiwuk Susantiningih¹, Syazili Mustofa¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pendahuluan: Obesitas memiliki karakteristik adanya peningkatan ukuran (*hipertrofi*) dan jumlah (*hiperplasia*) jaringan adiposa. Jaringan adiposa bersifat parakrin yang menghasilkan sitokin dan mediator bioaktif dalam jumlah besar seperti leptin, adiponectin, *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Obesitas merupakan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah. Pendapat ini didasari oleh adanya beberapa penanda inflamasi seperti IL-6, IL-8, leptin, *C Reactive Protein* (CRP) dan haptoglobin yang meningkat pada individu dengan obesitas. Dalam jaringan adiposa IL-6 diekspresikan oleh sel lemak dan matriks jaringan lemak. Ekspresi dan sekresinya di jaringan lemak visceral 2-3 kali lebih banyak dibanding jaringan lemak subkutan. Ekspresi IL-6 di jaringan adiposa dan kadar IL-6 di sirkulasi berkorelasi positif dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin. IL-6 juga menekan insulin signaling di perifer dengan cara menurunkan ekspresi *insulin receptor signaling components*, dan memicu supresi cytokine signaling 3. TNF- α adalah sitokin yang pada awalnya digambarkan sebagai *endotoxin-induced factor* yang menyebabkan *necrosis* dari tumor, yang pada penelitian selanjutnya ternyata identik dengan *cachexin*, yang disekresi oleh *macrophage in vitro*. TNF- α diekspresikan di sel lemak dan sel stromavaskuler. Ekspresi TNF- α di lemak subkutan lebih besar dibanding jaringan lemak visceral. Ekspresi TNF- α di jaringan lemak meningkat pada obesitas dan berkorelasi positif dengan adipositas dan resistensi insulin. TNF- α merusak sinyal insulin secara tidak langsung dan menyebabkan resistensi insulin di beberapa jaringan. **Simpulan:** Terjadi peningkatan ekspresi IL-6 dan TNF- α pada keadaan obesitas.

Kata kunci: Ekspresi IL-6, Ekspresi TNF- α , Obesitas.

IL-6 and TNF- α Expression in Obesity

Abstract

Introduction: Obesity has the characteristics of an increase in size (hypertrophy) and the amount (hyperplasia) of adipose tissue. Adipose tissue is a paracrine that produces large amounts of cytokines and bioactive mediators such as leptin, adiponectin, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Obesity is a low-grade chronic inflammatory state. This opinion is based on the presence of several inflammatory markers such as IL-6, IL-8, leptin, C Reactive Protein (CRP) and increased haptoglobin in obese. In adipose tissue IL-6 is expressed by fat cells and fatty tissue matrix. Expression and secretion in visceral fat tissue 2-3 times more than subcutaneous fat tissue. IL-6 expression in adipose tissue and circulating IL-6 levels were positively correlated with obesity, impaired glucose tolerance and insulin resistance. IL-6 also suppresses insulin signaling in the periphery by lowering the expression of insulin receptor signaling components, and triggers the suppression of cytokine signaling 3. TNF- α is a cytokine initially described as endotoxin-induced factor causing necrosis of the tumor, which in subsequent research turns out identical to cachexin, which is secreted by macrophages in vitro. TNF- α is expressed in fat cells and stromavascular cells. TNF- α expression in subcutaneous fat is greater than that of visceral fat tissue. TNF- α expression in fat tissue increased in obesity and positively correlated with adiposity and insulin resistance. TNF- α impairs insulin signaling indirectly and causes insulin resistance in some tissues. **Conclusion:** There is an increasing in the expression of IL-6 and TNF- α in obesity.

Keywords: IL-6 expression, Obesity, TNF- α expression.

Korespondensi: dr. Tiwuk Susantiningih, M.Biomed., Alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 087884011953, e-mail tiwuksusantiningih@gmail.com

Pendahuluan

Obesitas secara fisiologis didefinisikan sebagai suatu keadaan akumulasi lemak yang berlebihan.¹ Kejadian obesitas mengalami peningkatan karena pola makan tinggi lemak, kurang serat, dan aktivitas fisik yang minimal.^{1,2} Prevalensi obesitas di seluruh dunia semakin meningkat dari tahun ke tahun. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2013 mencatat bahwa sekitar satu milyar penduduk dunia mengalami *overweight* dan sedikitnya 300 juta menderita obesitas secara klinis.³ Hal ini merupakan faktor resiko terjadinya berbagai

macam penyakit metabolik dan degeneratif seperti resistensi insulin, diabetes mellitus (DM), hipertensi, penyakit jantung, penyakit kardiovaskuler maupun kanker.³

Obesitas bisa memicu terjadinya keadaan stres oksidatif karena ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan endogen. Keadaan ini akan menyebabkan terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Obesitas erat kaitannya dengan stres oksidatif, dikarenakan adanya peranan cyclic AMP (cAMP) dalam pengaturan keseimbangan energi pada obesitas.^{4,5}

Obesitas juga dikaitkan dengan kondisi inflamasi kronis tingkat rendah dengan infiltrasi progresif sel-sel imun pada jaringan adiposa.⁵ Sitokin yang dikeluarkan sel imun dan adipokines jaringan adiposa meningkatkan inflamasi jaringan. Karena Jaringan adiposa bukan hanya organ penyimpanan trigliserida, namun penelitian telah menunjukkan peran jaringan adiposa putih adalah sebagai penghasil zat bioaktif tertentu yang disebut adipokines. Selain adipokines, juga ditemukan beberapa mediator inflamasi, seperti *Interleukin-6* (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF- α). IL-6 dan TNF- α dapat meningkatkan nafsu makan pada kondisi obesitas. Penelitian dengan metode kloning pada mencit obesitas, disimpulkan bahwa jaringan adiposa menghasilkan hormon antara lain leptin, resistin, adiponektin, IL-6 maupun TNF- α . Kadar leptin serum juga meningkat pada keadaan obesitas.^{4,5,6}

Isi

Ekspresi IL-6 dan TNF- α Pada Obesitas

Jaringan adiposa adalah organ yang mengeluarkan adipokines dan sebagai pemicu produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Jaringan adiposa dianggap sebagai faktor independen pada produksi ROS sistemik. Ada beberapa mekanisme pada obesitas yang dapat meningkatkan produksi ROS, yaitu oksidasi mitokondria dan oksidasi peroksisomal asam lemak. Kedua proses ini dapat menghasilkan ROS dalam reaksi oksidasi. Sedangkan mekanisme lain adalah over-konsumsi oksigen, yang menghasilkan radikal bebas dalam rantai pernapasan mitokondria yang ditemukan bersama dengan fosforilasi oksidatif dalam mitokondria. Diet kaya lemak juga mampu menghasilkan ROS karena hal itu dapat mengubah metabolisme oksigen.^{7,8,9}

Inflamasi sebagai manifestasi dari peningkatan stres oksidatif, yang meningkat pada seseorang dengan obesitas. Mekanisme inflamasi pada obesitas terkait dengan adanya jaringan adiposa yang memproduksi adipokine dan protein fase akut yang dipicu oleh hipoksia. Hipoksia akan dihasilkan selama pertumbuhan berlebih dari jaringan adiposa selama obesitas. Jaringan adiposa menghasilkan 25% IL-6 sistemik, sehingga jaringan adiposa ini dapat menyebabkan

inflamasi sistemik tingkat rendah pada orang dengan kelebihan lemak tubuh.⁷

IL-6 adalah sitokin lain yang berkaitan dengan obesitas dan resistensi insulin. IL-6 beredar dalam bentuk *multiple glycosylated* dengan ukuran bervariasi antara 22-27 kDa. Reseptor untuk IL-6 (IL-6R) homolog dengan reseptor leptin. Dalam jaringan lemak IL-6 dan IL-6R diekspresikan oleh sel lemak dan matriks jaringan lemak. Ekspresi dan sekresinya di jaringan lemak visceral 2-3 kali lebih banyak dibanding jaringan lemak subkutan. Ekspresi IL-6 di jaringan adipose dan kadar IL-6 di sirkulasi berkorelasi positif dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin. Ekspresi dan kadar IL-6 dalam sirkulasi akan menurun dengan penurunan berat badan. IL-6 juga menekan insulin signaling di perifer dengan cara menurunkan ekspresi insulin receptor signaling components, dan memicu supresi cytokine signaling 3, suatu regulator negatif untuk leptin dan insulin signaling. IL-6 juga menghambat adipogenesis dan menurunkan sekresi adiponektin.^{10,11}

Adapun mekanisme pembentukan radikal bebas pada obesitas yakni peningkatan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh *adipocytes* dan *preadipocytes* seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6. Sitokin ini adalah stimulator poten untuk produksi oksigen reaktif dan nitrogen oleh makrofag dan monosit. TNF- α meningkatkan interaksi elektron dengan oksigen untuk menghasilkan anion superoksida. Jaringan adiposa juga memiliki kapasitas sekresi angiotensin II, yang merangsang aktivitas oksidasi *Nicotinamide adenine dinukleotida fosfat* (NADPH). Oksidasi NADPH berperan utama dalam produksi ROS di adiposit. Selain itu juga melalui oksidasi asam lemak serta peningkatan konsumsi oksigen pada obesitas memicu peningkatan respirasi mitokondria yang menghasilkan superoksida, peroksida radikal dan hidrogen hidroksil.¹⁰

Obesitas memiliki karakteristik adanya peningkatan ukuran (hipertrofi) dan jumlah (hiperplasia) jaringan lemak. Jaringan adiposa termasuk ke dalam organ endokrin aktif. Jaringan adiposa bersifat parakrin yang menghasilkan sitokin dan mediator bioaktif dalam jumlah besar seperti leptin, adiponektin, *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Produk tersebut tidak hanya mempengaruhi homeostasis berat badan

tetapi juga resistensi insulin, diabetes, profil lipid, tekanan darah, koagulasi, fibrinolisis, inflamasi dan atherosclerosis. Individu dengan obesitas juga mengalami adaptasi morfologi struktur jantung dan fungsi hemodinamik.^{12,13}

Keadaan obesitas merupakan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah. Pendapat ini didasari oleh adanya beberapa penanda inflamasi seperti IL-6, IL-8, leptin, *C Reactive Protein* (CRP) dan haptoglobin yang meningkat pada individu dengan obesitas. Penelitian juga menunjukkan bahwa keadaan ini akan berkurang seiring dengan penurunan berat badan. Normalnya, sepertiga dari kadar IL-6 yang beredar dalam sirkulasi perifer berasal dari jaringan adiposa. Keadaan peningkatan berat badan seperti pada obesitas akan meningkatkan jumlah IL-6 yang diproduksi oleh jaringan adiposa. TNF α yang merupakan salah satu sitokin utama yang diproduksi oleh jaringan adiposa menyebabkan peningkatan produksi dari sitokin Th2 seperti IL-4 dan IL-5.^{9,10}

Pada kondisi obesitas, semakin luas jaringan adiposa dapat menimbulkan kondisi hipoksia (kekurangan O₂) dan inflamasi kronik. Hal ini dapat meningkatkan keadaan stres oksidatif dengan memproduksi ROS berlebihan serta menurunkan aktivitas enzim antioksidan endogen. Keadaan ini dapat meningkatkan marker oksidasi lipid, seperti Malondialdehyde (MDA) dan carbonil serta menurunkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti glutathion (GSH), Manganese Superoksida Dismutase (MnSOD) dan katalase. Obesitas berakibat pada peningkatan sitokin inflamasi pada hipotalamus yang meningkatkan dan mengaktifkan IL- β , TNF- α , dan IL-6 yang dapat berpengaruh pada proses metabolisme. Kondisi obesitas secara independen berkorelasi dengan tingginya stres oksidatif dan marker inflamasi. Meningkatnya stres oksidatif dan inflamasi pada obesitas berperan penting dalam inisiasi dan progresivitas penyakit vaskular, atau juga bisa memicu inisiasi karsinogenesis pada keadaan obesitas.¹⁴

Mekanisme yang bertanggung jawab terhadap tingginya keadaan stres oksidatif pada obesitas belum dapat diketahui, namun yang jelas, jaringan adiposa merupakan salah satu mediator stres oksidatif dan inflamasi yang penting karena berkontribusi pada produksi radikal bebas dan sitokin proinflamasi, termasuk IL-6, dan TNF- α .

Obesitas dapat menyebabkan stres oksidatif sistemik, dikaitkan dengan produksi irreguler adipokine, yang berkontribusi pada perkembangan sindrom metabolik. Sensitivitas CRP dan biomarker lain dari kerusakan oksidatif lebih tinggi pada individu dengan obesitas dan berkorelasi langsung dengan BMI dan persentase lemak tubuh, oksidasi LDL, dan tingkat trigliserida. Sebaliknya, marker antioksidan lebih rendah sesuai dengan jumlah lemak tubuh dan obesitas sentral. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dan karbohidrat menginduksi peningkatan yang signifikan dalam stres oksidatif dan peradangan pada orang dengan obesitas.^{7,9}

Penurunan lemak tubuh akan memperbaiki marker oksidasi dan meningkatkan aktivitas antioksidan, yang telah rusak dengan obesitas. Oleh karena itu, penurunan berat badan melalui terapi gizi dan farmakologis, selain juga suplementasi dengan nutrisi antioksidan seperti vitamin E, A, dan C, flavonoid, dapat menjadi kunci untuk mengurangi risiko pengembangan kondisi patologi yang berkaitan dengan OS dan obesitas seperti tekanan darah tinggi dan sindrom metabolik.¹⁵

Konsentrasi mediator inflamasi plasma meningkat pada keadaan resistensi insulin dan obesitas. Penelitian selanjutnya membuktikan bahwa obesitas adalah keadaan inflamasi kronis yang ditandai dengan adanya peningkatan C-reactive protein (CRP), IL-6 dan PAI-1. Netralisasi TNF pemberian reseptor pada plasma meningkatkan sensitivitas insulin pada hewan coba.¹⁶

Abnormalitas metabolik ditemukan pada penderita obesitas, seperti hiperglikemia, hipertensi dan aterogenik lipoprotein, yang dapat menyebabkan kerusakan vaskuler. Bukti keterlibatan proses inflamasi terhadap pembentukan plak aterosklerosis adalah dengan ditemukannya peningkatan penanda inflamasi yaitu CRP (*C-Reactive Protein*), interleukin-6, dan *tumor necrosis factor* pada penderita obesitas dan pada penderita yang mengidap penyakit kardiovaskuler.^{12,13}

Pada individu normal, jaringan adiposa mensekresikan lebih sedikit IL-6, leptin dan lebih banyak adiponektin. IL-6 dan leptin memiliki efek inhibisi pada sel T regulator dan adiponektin menginduksi sekresi IL-10. Sebaliknya pada obesitas, jaringan adiposa

mensekresi lebih banyak IL-6, leptin dan sejumlah kecil adiponektin. Konsentrasi adiponektin meregulasi umpan balik produksi IL-10 dari jaringan adiposa. IL-10 merupakan sitokin anti inflamasi yang berperan penting dalam menjaga toleransi imunologis. Kadar TNF- α juga dilaporkan menurun seiring dengan menurunnya berat badan.¹⁵

Sitokin memberikan banyak efek, mulai dari pertahanan inflamasi dan kerusakan jaringan. Hal ini dihasilkan baik oleh makrofag dan adiposit, dan oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh, fibroblas, sel endotel, dan otot rangka. Tingkat sirkulasi IL-6 berkorelasi dengan *Body Mass Index* (BMI), resistensi insulin, dan intoleransi terhadap karbohidrat. IL-6 juga mempengaruhi toleransi glukosa melalui peraturan negatif visfatin, di samping itu, antagonis sekresi adiponektin, dan dalam model hewan coba didapatkan juga meningkatkan kadar trigliserida meningkatkan gluconeogenesis dan glikogenolisis dan menghambat glikogenesis.¹⁷

Sitokin ini adalah stimulator poten untuk produksi oksigen reaktif dan nitrogen oleh makrofag dan monosit. TNF- α meningkatkan interaksi elektron dengan oksigen untuk menghasilkan anion superoksida. Jaringan adiposa juga memiliki kapasitas sekresi angiotensin II, yang merangsang aktivitas oksidasi *Nicotinamide adenine dinukleotida fosfat* (NADPH). Oksidasi NADPH berperan utama dalam produksi ROS di adiposit. Selain itu juga melalui oksidasi asam lemak serta peningkatan konsumsi oksigen pada obesitas memicu peningkatan respirasi mitokondria yang menghasilkan superoksida, peroksida radikal dan hidrogen hidroksil.^{14,15}

TNF- α adalah sitokin yang pada awalnya digambarkan sebagai endotoxin-induced factor yang menyebabkan necrosis dari tumor, yang pada penelitian selanjutnya ternyata identik dengan cachexin, yang disekresi oleh macrophage in vitro. TNF- α merupakan protein transmembran 26-kDa yang membelah menjadi protein 17-kDa yang merupakan bentuk biologis aktif, dan menunjukkan efek setelah berikatan dengan reseptor TNF- α tipe I dan tipe II. TNF-R1 merupakan mediator apoptosis, dan menstimuli lipolisis. Sedang TNF-R2 berperan dalam menimbulkan resistensi insulin. TNF- α diekspresikan di sel lemak dan sel stromavaskuler. Ekspresi di lemak subkutan lebih besar dibanding jaringan lemak visceral.¹⁸

Ekspresi TNF- α di jaringan lemak meningkat pada obesitas dan berkorelasi positif dengan adipositas dan resistensi insulin. Terapi dengan bahan yang menetralkan soluble TNF- α receptors dapat memperbaiki sensitivitas insulin pada rodent yang obesitas, tapi tidak pada manusia.¹⁸

Ada 2 mekanisme yang menerangkan efek metabolik TNF- α yaitu : pertama TNF- α mempengaruhi ekspresi gen di jaringan lemak dan liver. Di jaringan lemak TNF- α menekan ekspresi gen yang mengatur uptake dan penyimpanan NEFAs dan glukosa, menekan gen untuk transkripsi pada adipogenesis dan lipogenesis, merubah ekspresi dari beberapa adipokines antara lain adiponektin dan IL-6.¹⁸

Di hati TNF- α menekan ekspresi gen yang mengatur uptake dan metabolisme glukosa dan oksidasi asam lemak, meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis kolesterol dan asam lemak. Kedua, TNF- α merusak sinyalasi insulin. Efek ini merupakan akibat dari aktivasi serine kinase yang meningkatkan fosforilasi serine dari insulin reseptor substrate-1 dan -2 (IRS-1 dan IRS-2). TNF- α juga merusak sinyalasi insulin secara tidak langsung yang menyebabkan resistensi insulin di beberapa jaringan.^{18,19}

TNF disebut TNF- α atas dasar historis dan untuk membedakannya dari TNF- β atau limfotoksin. TNF- α dan - β secara struktur berhubungan, mengikat reseptor seluler yang sama, dan menghasilkan perubahan biologi yang mirip pada berbagai sel. TNF- α diproduksi oleh neutrofil, limfosit yang diaktifkan, makrofag sel NK, dan beberapa sel non limfoid seperti astrosit, sel endotel dan sel otot polos, sementara TNF- β nampaknya hanya diproduksi oleh sel T. Lipopolisakarida merupakan rangsangan poten untuk mensekresi TNF. Interferon (IFN- γ) yang diproduksi oleh sel T dan sel Natural Killer (NK) juga merangsang makrofag antara lain meningkatkan sintesis TNF. Pada kadar rendah, TNF bekerja terhadap leukosit dan endotel, menginduksi inflamasi akut. Pada kadar sedang, TNF berperan dalam inflamasi sistemik. Pada kadar tinggi, TNF menimbulkan kelainan patologik syok septik.²⁰

TNF memiliki efek biologik seperti pengerahan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk menyingkirkan mikroba. Memacu ekspresi molekul adhesi sel endotel vaskular terhadap leukosit. Merangsang makrofag

mensekresi kemokin dan menginduksi kemotaksis dan pengerahan leukosit. Merangsang fagosit mononuklear untuk mensekresi IL-1 dengan efek seperti TNF. Merangsang hipotalamus yang menginduksi panas dan oleh karena itu disebut pirogen endogen. Panas ditimbulkan atas pengaruh prostaglandin yang diproduksi sel hipotalamus yang dirangsang TNF dan IL-1. Inhibitor sintesis prostaglandin seperti aspirin, menurunkan panas. TNF seperti halnya dengan IL-1 dan IL-6 meningkatkan sintesis protein serum tertentu oleh hepatosit.²⁰

TNF- α mempunyai beberapa fungsi dalam proses inflamasi, yaitu dapat meningkatkan peran protrombotik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel, berperan dalam mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator dari hematopoetik serta komitogen untuk sel T dan sel B serta aktivitas sel neutrofil dan makrofag. TNF- α juga memiliki fungsi tambahan yang menguntungkan termasuk peranannya dalam respon imun terhadap bakteri, virus, jamur, dan invasi parasit.^{20,21}

Beberapa laporan menyatakan efek TNF- α pada obesitas berkaitan dengan resistensi insulin, peningkatan asam lemak bebas oleh adiposit, penurunan sintesis adiponektin, dan gangguan sinyal insulin. Mekanisme molekuler yang bertanggung jawab terhadap penurunan peran insulin, terutama pada individu obes, ialah bahwa TNF- α yang menyebabkan fosforilasi serin dari *insulin receptor-substrate* (IRS-1) dalam adiposit dan hepatosit yang dikultur, sebaliknya TNF- α menghambat fosforilasi tirosin dan aktivitas reseptor insulin IRS-1.²¹

TNF- α adalah salah satu sitokin yang pertama kali diidentifikasi dan terlibat dalam respon inflamasi sistemik, selain itu juga telah dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin, obesitas, dan diabetes. Hal ini diproduksi terutama oleh monosit, limfosit, jaringan adiposa, dan otot dan berperan dalam patogenesis sindrom metabolik terkait obesitas. Aktivitas TNF- α pada resistensi insulin yaitu meningkatkan pelepasan asam lemak bebas / *Free Fatty Acid* (FFA) di adipocytes, blok sintesis adiponektin, yang memiliki aktivitas *insulin-sensitizing* dalam konsentrasi

tinggi dalam jaringan adiposa, dan mengganggu aktivitas fosforilasi residu tirosin dalam substrat pertama dari reseptor insulin, yang diperlukan untuk perkembangan sinyal intraseluler hormon. TNF- α mengaktifkan *Nuclear Factor-KappaB* (NF- κ B), mengakibatkan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga menimbulkan inflamasi di jaringan adiposa dan disfungsi endotel.^{20,21,22}

Ringkasan

Obesitas memiliki karakteristik adanya peningkatan ukuran (hipertrofi) dan jumlah (hiperplasia) jaringan lemak. Jaringan adiposa bersifat parakrin yang menghasilkan sitokin dan mediator bioaktif dalam jumlah besar seperti leptin, adiponectin, *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Keadaan obesitas merupakan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah. Pendapat ini didasari oleh adanya beberapa penanda inflamasi seperti IL-6, IL-8, leptin, *C Reactive Protein* (CRP) dan haptoglobin yang meningkat pada individu dengan obesitas. Penelitian juga menunjukkan bahwa keadaan ini akan berkurang seiring dengan penurunan berat badan.

Dalam jaringan lemak IL-6 dan IL-6R diekspresikan oleh sel lemak dan matriks jaringan lemak. Ekspresi dan sekresinya di jaringan lemak visceral 2-3 kali lebih banyak dibanding jaringan lemak subkutan. Ekspresi IL-6 di jaringan adipose dan kadar IL-6 di sirkulasi berkorelasi positif dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin. Ekspresi dan kadar IL-6 dalam sirkulasi akan menurun dengan penurunan berat badan. IL-6 juga menekan insulin signaling di perifer dengan cara menurunkan ekspresi insulin receptor signaling components, dan memicu supresi cytokine signaling 3.

TNF- α adalah sitokin yang pada awalnya digambarkan sebagai endotoxin-induced factor yang menyebabkan necrosis dari tumor, yang pada penelitian selanjutnya ternyata identik dengan cachexia, yang disekresi oleh macrophage in vitro. TNF- α diekspresikan di sel lemak dan sel stromavaskuler. Ekspresi TNF- α di lemak subkutan lebih besar dibanding jaringan lemak visceral. Ekspresi TNF- α di jaringan lemak meningkat pada obesitas dan

berkorelasi positif dengan adipositas dan resistensi insulin.

Ada 2 mekanisme yang menerangkan efek metabolik TNF- α yaitu TNF- α mempengaruhi ekspresi gen di jaringan lemak dan liver. Di jaringan lemak TNF- α menekan ekspresi gen yang mengatur uptake dan penyimpanan NEFAs dan glukosa, menekan gen untuk transkripsi pada adipogenesis dan lipogenesis, merubah ekspresi dari beberapa adipokines antara lain adiponektin dan IL-6. Di hati TNF- α menekan ekspresi gen yang mengatur uptake dan metabolisme glukosa dan oksidasi asam lemak, meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis kolesterol dan asam lemak. TNF- α merusak sinyalasi insulin secara tidak langsung yang menyebabkan resistensi insulin di beberapa jaringan.

Simpulan

Keadaan obesitas merupakan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah. Dalam jaringan lemak IL-6 diekspresikan oleh sel lemak dan matriks jaringan lemak. Ekspresi IL-6 di jaringan adipose dan kadar IL-6 di sirkulasi berkorelasi positif dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin. TNF- α diekspresikan di sel lemak dan sel stromavaskuler. Ekspresi di lemak subkutan lebih besar dibanding jaringan lemak visceral. Ekspresi TNF- α di jaringan lemak meningkat pada obesitas dan berkorelasi positif dengan adipositas dan resistensi insulin. Terjadi peningkatan ekspresi IL-6 dan TNF- α pada obesitas.

Daftar Pustaka

1. Nugraha GI. Etiologi dan Patofisiologi Obesitas. Dalam: Soegih RR, Wiramihardja KK, (Editor). Obesitas Permasalahan dan Terapi Praktis. Sagung Seto. 2009. Jakarta, 9-18.
2. Soegih R, Wiramihardja KK. Obesitas: Permasalahan dan terapi praktis. Jakarta: Sagung seto. 2009. Jakarta.
3. WHO, World Health Organisation. Obesity update. OECD report *Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat* [internet].2014 [Diakses tanggal 10 April 2015]. Tersedia dari: <http://www.oecd.org/health/fitnotfat>
4. Alba F, Eduardo M, Mirandeli B. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*.2011. 12(2), 3117-3132.
5. Rahmawati A. Mekanisme terjadinya inflamasi dan stres oksidatif pada obesitas. *El-Hayah*. 2014. 5(1), September 2014. 1-8.
6. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004. 1752-1761. <http://www.jci.org> Volume 114 Number 12 December 2004
7. Vincent HK, Morgan JW, Vincent KR. Obesity exacerbates oxidative stress levels after acute exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2004. 01 May 2004, 36(5):772-779.
8. Sankhla M, Sharma TK, Mathur K, Rathor JS, Butolia V, Gadhok AK, Vardey SK, Sinha M, Kaushik GG. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clinical Laboratory*. 2012. 01 Jan 2012, 58(5-6):385-392.
9. Susantiningsih T. Obesity and stress oxydative. *Juke UNILA*. 2015. Maret 2015. 5(9), 89-93.
10. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Sterreicher CHO, Takahashi H, Karin M. Dietary and Genetic Obesity Promote Liver Inflammation and Tumorigenesis by Enhancing IL-6 and TNF- α Expression. *Cell Elsevier Inc*. 2010. 140, 197-208
11. Kishimoto T. Interleukin-6. IN: Thomson WA, Lotse MT. (Eds). *The Cytokine Handbook*. 4th ed. San Diego: Academic Press, 2003.
12. Ishartadiati K. Peranan TNF- α , IL-1, dan IL-6 pada respon imun terhadap protozoa. 2015. Jakarta.
13. Kurniandari N, Susantiningsih T, Kurniawaty E. Efek Perlakuan Treadmill terhadap Profil Lipid Mencit (*Mus*

- musculus, L*) Obesitas. Majority. 2017, 6 (3) Juli 2017, 25 -32.
14. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research* 35 (2006) 204–214.
 15. Codoner-Franch P, Boix-Garcia L, Simo-Jorda R, Del Castillo-Villaescusa C, Maset-Maldonado J, Valls-Belle V. Is obesity associated with oxidative stress in children? *Int J Pediatr Obes.* 2010;5(1):56-63. doi: 10.3109/17477160903055945.
 16. Anam MS. Pengaruh intervensi diet dan olahraga terhadap indeks massa tubuh, kesegaran jasmani, hsCRP dan profil lipid pada anak obesitas. Tesis. UNDIP. 2010. Semarang.
 17. Supit IA, Pangemanan DHC, Marunduh SR. Profil tumor necrosis factor (TNF- α) berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) pada mahasiswa fakultas kedokteran UNSRAT angkatan 2014. *Jurnal e-Biomedik (ebm)*, Volume 3, Nomor 2, Mei-Agustus 2015.
 18. Baratawidjaja K. *Imunologi Dasar*. Ed. 7. Jakarta: Penerbit FKUI. 2006.
 19. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K. CD8+effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009. 15(2), 914–920.
 20. Detrick B, Nagineni CN, Hooks J. Cytokines: Regulators of Immune Responses and Key Therapeutic Targets. IN: Gorman MRG,Donnenberg AD. (Eds). *Handbook of Human Immunology*. 2nd ed. CRC Press, 2008.
 21. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and Cancer. *The Oncologist.* 2010. 15(2):556–565.
 22. Sikaris K. The clinical biochemistry of obesity. *Clin. Biochem.* 2004. 25(7), 165–181.