Obesitas dan Stres Oksidatif

Tiwuk Susantiningsih

Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penderita obesitas meningkat pesat akhir-akhir ini baik di negara maju maupun di negara berkembang. Di Indonesia prevalensi obesitas cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Obesitas memegang peran penting dalam patogenesis berbagai kejadian penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus, hipertensi, proses penuaan, serta kanker. Obesitas juga dihubungkan dengan terjadinya penyakit kardiovaskuler seperti penyumbatan pembuluh darah, hiperlipidemik, aterosklerosis, dan stroke. Pada keadaan obesitas bisa memicu timbulnya keadaan stres oksidatif karena ketidakseimbangan prooksidan dan antioksidan di dalam tubuh. Obesitas erat kaitannya dengan stres oksidatif, dikarenakan adanya peranan cAMP (*cyclic Adenosin Mono Phosphat*) dalam pengaturan keseimbangan energi. Jaringan adiposa selain berperan sebagai tempat penyimpanan energi juga berfungsi sebagai organ endokrin, yang bertanggung jawab terhadap patofisiologi stres oksidatif serta sindrom metabolik dan kelainan kardiovaskular. Pada keadaan obesitas terjadi proses inflamasi, lipogenesis yang berlebihan, penghambatan lipolisis, serta meningkatkan apoptosis adiposit. Obesitas akhirnya meningkatkan pelepasan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan akan menyebabkan suatu kondisi yang disebut dengan stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan saat jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kemampuan tubuh untuk menetralkannya. Pada kondisi stres oksidatif akan menyebabkan kerusakan sel, jaringan atau organ yang kemudian bisa memicu terjadinya penyakit-penyakit degeneratif. Simpulan, obesitas memicu proses inflamasi dan kelainan metabolisme yang akan mengakibatkan peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif yang berlangsung lama akan menyebabkan kerusakan sel dan jaringan serta memicu munculnya penyakit-penyakit degeneratif. [JuKe Unila 2015; 5(9):89-93]

Kata Kunci: obesitas, penyakit degeneratif, stres oksidatif

Obesity and Oxidative Stress

Abstract

Obesity is rapidly becoming one of the most important medical and public health problems in countries worldwide, as well as in Indonesia. Obesity has become nowadays health problem because it is a risk factor to dysmetabolic syndrome such as diabetic, hypertension, hyperlipidemia, and coroner heart disease. Obesity is associated with elevated levels of inflammation and metabolic abnormalities. Obesity increased oxidative stress was a primary role in the pathogenesis of disease because of the imbalance antioxidant and prooxidant level. Elevated level of oxidative stress in obese because of role of cAMP. Adiposit tissue has two of main function such as energy level and endocrine organ, that influence to mechanism of oxidative stress and metabolic syndrome. Obesity make a condition of chronic low-level inflammation that has become one of pathomechanism oxidative stress and degenerative diseases. Conclusion, obesity is associated with elevated levels of inflammation and metabolic abnormalities, increasing oxidative stress and raised degenerative diseases. [JuKe Unila 2015; 5(9):89-93]

Keywords: degenerative disease, obesity, oxidative stress

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

Pendahuluan

Obesitas adalah kelebihan lemak dalam tubuh, yang umumnya ditimbun dalam jaringan subkutan (bawah kulit), sekitar organ tubuh dan kadang terjadi perluasan ke dalam jaringan organnya.¹ Obesitas merupakan suatu kondisi inflamasi kronik tingkat rendah terutama pada *white adipose tissue* (WAT). Penemuan bahwa obesitas ditandai dengan adanya akumulasi makrofag pada jaringan WAT serta adanya fungsi biologi adiposit dan makrofag menambah pengertian terhadap perkembangan inflamasi di jaringan adiposa pada obesitas.²

Prevalensi obesitas di seluruh dunia selalu meningkat dari tahun ke tahun. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2003 mencatat bahwa sekitar satu milyar penduduk dunia mengalami *overweight* dan sedikitnya 300 juta menderita obesitas secara klinis. Selain itu, WHO juga memprediksikan bahwa pada tahun 2015, 2,3 milyar orang dewasa akan mengalami *overweight* dan 700 juta yang mengalami obesitas.² Prevalensi obesitas dan *overweight* di Indonesia sendiri juga masih tinggi. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007, prevalensi obesitas pada penduduk berusia ≥ 15 tahun

berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah 10,3% (laki-laki 13,9%, perempuan 23,8%). Sedangkan prevalensi *overweight* pada anak-anak usia 6-14 tahun adalah 9,5% pada laki-laki dan 6,4% pada perempuan.³

Obesitas merupakan keadaan patologis karena penimbunan lemak berlebihan daripada yang diperlukan untuk fungsi tubuh. Obesitas dari segi kesehatan merupakan salah satu bentuk malnutrisi, sebagai akibat konsumsi makanan yang jauh melebihi kebutuhannya. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko penyebab terjadinya penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus, penyakit jantung koroner, dan hipertensi.⁴

Para ahli menetapkan obesitas dengan mengklasifikasikan status gizi berdasarkan IMT, IMT merupakan rumus matematis yang berkaitan dengan lemak tubuh orang dewasa, dan dinyatakan sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam ukuran meter.⁵ Secara objektif sederhana maka obesitas dapat dinilai berdasarkan perbandingan berat badan (BB) dan tinggi badan (TB), pengukuran lingkar perut, lingkar panggul, lingkar lengan atas, selain tebal lipatan kulit daerah triseps, subskapula, suprailiaka, biseps, maupun evaluasi lemak tubuh total dengan *Bio-electrical Impedance Analysis* (BIA). Untuk diagnosis kerja biasanya digunakan status gizi antropometrik melalui perhitungan IMT/*Body Mass Index* (BMI).⁶

Interpretasi dari perhitungan dimaksud digolongkan berdasarkan kriteria dari WHO yang disesuaikan untuk regional Asia Pasifik sebagai berikut, jika IMT 18,5-22,9 kg/m² disebut normal, IMT ≥23,0 kg/m² disebut berat badan berlebih (*overweight*), dan IMT ≥25,0 kg/m² disebut obesitas/kegemukan.^{5,6}

Keberadaan obesitas di tengah-tengah masyarakat usia dewasa khususnya, tidak dapat lagi dianggap sebagai salah satu masalah kesehatan belaka, mengingat kondisi ini telah digolongkan pada diagnosis suatu penyakit, bahkan WHO telah menyatakan bahwa obesitas adalah suatu penyakit kronis. Pada obesitas akan muncul gangguan kesehatan seperti peningkatan kadar kolesterol total >200 mg%. Studi epidemiologis oleh *Indonesian Society for the Study of Obesity* (ISSO) pada tujuh kota besar di Indonesia yang melibatkan 6.318 subjek pria dan wanita usia 20 tahun ke atas dari berbagai suku memperlihatkan

prevalensi kumulatif *overweight* (menggunakan batasan IMT 23-24,9 kg/m²) dan obesitas (IMT ≥25 kg/m²) pada rerata 46,45%.⁷

Pada keadaan obesitas yang kronik akan meningkatkan berbagai penyulit yang mungkin timbul seperti diabetes mellitus, dislipidemia, sindrom metabolik, *low back pain*, osteoarthritis, gout/hiperurisemia, *sleep apnoe*, penyakit kandung empedu, hipertensi, penyakit kardiovaskular maupun sindroma ovarium polikistik pada wanita. Kajian epidemiologis telah memperlihatkan terjadinya peningkatan insiden beberapa penyakit kronis dimaksud yang dihubungkan dengan kenaikan IMT. Lebih lanjut diketahui bahwa distribusi lemak sentral tubuh dibandingkan dengan perifer, berhubungan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas dari obesitas.⁷

Isi

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas atau prooksidan dan antioksidan yang dipicu oleh adanya dua kondisi umum yaitu kurangnya antioksidan serta kelebihan produksi radikal bebas. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh, dan mengakibatkan terjadinya percepatan proses penuaan dan munculnya berbagai patogenesis penyakit, termasuk kanker.⁸

Radikal bebas oksigen atau sering juga disebut *Reactive Oxygen Species* (ROS) dibentuk sebagai hasil samping metabolisme seluler aerobik dan produksinya diamplifikasi oleh beberapa kondisi stres. Kadar ROS yang tinggi dapat merusak sel. *Reactive Oxygen Species* meliputi radikal superoksida, hidroksil, peroksid, dan molekul hidrogen peroksida atau H₂O₂. *Reactive Oxygen Species* dapat memodifikasi protein seluler, lipid dan *Deoxy Nucleic Acid* (DNA) sehingga mengubah fungsi sel. Beberapa penelitian melaporkan bahwa ROS dalam kadar tinggi adalah kunci utama dalam mekanisme inisiasi dan progresi penyakit degeneratif serta proses terjadinya kanker/karsinogenesis.⁹

Hasil oksidasi di dalam tubuh berupa komponen radikal bebas dan ROS. Radikal bebas dapat terbentuk di dalam sel maupun di luar sel, yang memicu terjadinya gangguan fisiologis dan biokimia. Beberapa penyakit degeneratif dapat disebabkan karena aktivitas

oksidasi, seperti kardiovaskuler, diabetes mellitus tipe II, penuaan dini sampai penyakit tumor dan kanker.⁸⁻¹⁰

Pada keadaan obesitas bisa memicu timbulnya keadaan stres oksidatif karena ketidakseimbangan prooksidan dan antioksidan di dalam tubuh. Pada obesitas terjadi lipogenesis yang berlebihan dan penghambatan lipolisis. Lipogenesis dirangsang oleh diet tinggi karbohidrat. *Sterol Regulator Element Binding Protein-1* (SREBP-1) adalah mediator penting pada kerja pro-lipogenik atau anti-lipogenik beberapa hormon dan nutrisi. Faktor transkripsi lain yang berhubungan dengan lipogenesis adalah *peroxisome proliferator activated receptor-γ*.¹¹

Lipogenesis harus dibedakan dengan adipogenesis yang merupakan proses diferensiasi pra-adiposit menjadi sel lemak dewasa. Lipogenesis adalah proses deposisi lemak dan meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati pada daerah sitoplasma dan mitokondria dan jaringan adiposa. Energi yang berasal dari lemak dan melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Demikian pula dengan energi yang berasal dari karbohidrat dan protein yang berasal dari makanan dapat disimpan dalam jaringan lemak.^{11,12}

Asam lemak, dalam bentuk trigliserida dan asam lemak yang terikat pada albumin didapat dari asupan makanan atau hasil sintesis lemak di hati. Trigliserida yang dibentuk dari kilomikron atau lipoprotein akan dihidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak bebas oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) yang dibentuk oleh adiposit dan disekresi ke dalam sel endotelial yang berdekatan dengannya (*adjacent*). Aktivasi LPL dilakukan oleh apoprotein C-II yang dikandung oleh kilomikron dan lipoprotein (VLDL). Kemudian asam lemak bebas akan diambil oleh sel adiposit sesuai dengan derajat konsentrasinya oleh suatu protein transpor transmembran. Bila asam lemak bebas sudah masuk ke dalam adiposit maka akan membentuk *pool* asam lemak.¹²

Lemak visceral memiliki reseptor glukokortikoid dan androgen lebih banyak, metabolisme yang lebih aktif, lebih sensitif terhadap lipolisis dan lebih resisten insulin. *Viseral Adipose Tissue* (VAT) memiliki kapasitas lebih besar menghasilkan *Free Fatty Acid* (FFA),

meningkatkan glukosa dan lebih sensitif terhadap stimulasi adrenergik.¹³

Insulin mungkin merupakan faktor hormonal terpenting yang mempengaruhi lipogenesis. Insulin menstimulasi lipogenesis dengan cara meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan adiposa melalui transporter glukosa menuju membran plasma. Insulin juga mengaktifasi enzim lipogenik dan glikolitik melalui modifikasi kovalen. Efek tersebut dicapai dengan mengikat insulin pada reseptor insulin di permukaan sel sehingga mengaktifasi kerja tirosin kinasenya dan meningkatkan efek *downstream* melalui fosforilasi tirosin. Insulin juga mempunyai efek jangka panjang pada gen lipogenik, mungkin melalui faktor transkripsi SREBP-1. Selain itu, insulin menyebabkan SREBP-1 meningkatkan ekspresi dan kerja enzim glikokinase, dan sebagai akibatnya, meningkatkan konsentrasi metabolit glukosa yang dianggap menjadi perantara dari efek glukosa pada ekspresi gen lipogenik.¹⁴

Resistensi insulin pada obesitas sentral diduga merupakan penyebab sindrom metabolik. Insulin mempunyai peran penting karena berpengaruh baik pada penyimpanan lemak maupun sintesis lemak dalam jaringan adiposa. Resistensi insulin dapat menyebabkan terganggunya proses penyimpanan lemak maupun sintesis lemak. Hubungan sebab-akibat (kausal) antara resistensi insulin dan penyakit jantung koroner dan stroke dapat diterangkan dengan adanya efek anabolik insulin. Insulin merangsang lipogenesis pada jaringan arterial dan jaringan adiposa melalui peningkatan produksi acetyl-CoA, meningkatkan asupan trigliserida dan glukosa.¹⁴

Dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi trigliserida dan penurunan kolesterol HDL merupakan akibat dari pengaruh insulin terhadap *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) yang memperlancar transfer *Cholesteryl Ester* (CE) dari HDL ke VLDL (trigliserida) dan mengakibatkan terjadinya katabolisme dan apoA, komponen protein HDL.¹⁵

Obesitas dapat meningkatkan lipogenesis, peningkatan jumlah insulin, menurunkan sensitivitas insulin sehingga terjadi resistensi insulin, akumulasi trigliserida, serta meningkatkan apoptosis adiposit. Obesitas akhirnya meningkatkan pelepasan

ROS dan akan menyebabkan suatu kondisi yang disebut dengan stres oksidatif.^{15,16}

Sindrom metabolik merupakan satu kelompok kelainan metabolik yang, selain obesitas, meliputi, resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, abnormalitas trigliserida, disfungsi endotel dan hipertensi yang kesemuanya secara sendiri-sendiri atau bersama-sama merupakan faktor risiko utama untuk terjadinya aterosklerosis dengan manifestasi penyakit jantung koroner dan/atau stroke.¹⁷

Obesitas erat kaitannya dengan stres oksidatif, dikarenakan adanya peranan cAMP dalam pengaturan keseimbangan energi pada obesitas. Jaringan adiposa selain berperan sebagai tempat penyimpanan energi juga berfungsi sebagai organ endokrin. Hal ini terbukti dengan ditemukannya struktur protein spesifik yang disekresikan oleh adiposit ke sirkulasi darah. Beberapa substansi seperti *leptin*, *adipsin*, *tumor necrosis factor-alfa (TNF α)*, *transforming growth factor-beta (TGF β)*, *interleukin-6 (IL-6)*, *angiotensinogen*, *apolipoprotein-E*, *plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1)*, *tissue factor (TF)*, *adiponectin*, *peroxisome proliferators activated receptor gamma (PPAR- γ)*, *resistin*, *metallothionein*; *prostaglandin F-2 alpha (PGF2 α)*, *insulin like factor- 1 (IGF-1)*, *macrophage inhibitory factor (MIF)*, *nitric oxide (NO)* serta beberapa senyawa bioaktif lain diketahui berasal dari jaringan adiposa, khususnya pada visera abdomen. Masing-masing senyawa bertanggung jawab terhadap patofisiologi stres oksidatif serta sindrom metabolik dan kelainan kardiovaskular.^{7,9,11}

Pada keadaan obesitas juga terjadi proses inflamasi. Penanda inflamasi yang dianggap terbaik saat ini adalah *high sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP)* karena disintesis di hati di bawah kontrol IL-6 (sitokin adiposa) sebagai respon terhadap berbagai rangsangan inflamasi baik inflamasi akut (infeksi) maupun inflamasi kronik (pembentukan plak aterosklerosis). Pengukuran hsCRP merupakan prediktor terbaik untuk mengetahui risiko penyakit kardiovaskuler karena dapat memprediksi kejadian *thromboembolic* akibat aterosklerosis.¹⁷

Ringkasan

Dari berbagai keterangan di atas, jelas bahwa terdapat hubungan yang sangat

signifikan antara keadaan obesitas dengan proses terjadinya stres oksidatif yang dapat dilihat dari beberapa marker yang menggambarkan kecenderungan adanya ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan di dalam tubuh akibat adanya proses inflamasi pada kondisi obesitas. Diduga salah satu marker awal terjadinya kondisi stres oksidatif pada obesitas adalah kadar hsCRP karena proses inflamasi yang berisiko terhadap timbulnya berbagai kelainan degeneratif.

Simpulan

Obesitas memicu proses inflamasi dan kelainan metabolisme yang akan mengakibatkan peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif yang berlangsung lama akan menyebabkan kerusakan sel dan jaringan serta memicu munculnya penyakit-penyakit degeneratif.

Daftar Pustaka

1. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Jakarta: EGC; 2012.
2. World Health Organisation. Obesity and overweight [internet]. Geneva: WHO; 2012 [diakses tanggal 20 Februari 2015]. Tersedia dari: <http://www.who.int>.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar risekdas 2013 [internet]. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013 [diakses tanggal 20 Februari 2015]. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id>
4. Lebowitz J. The effect of obesity and overweight on health. California: Parmacist; 2012.
5. Soegondo S. Obesity, a global problem (background, epidemiology, definition and redefinition). International conference on National Obesity Workshop; 2003 Juli 18; Surabaya. Indonesia: NOW; 2003.
6. Alrasyid H. Peranan isoflavon tempe kedelai, fokus pada obesitas dan komorbid. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2007; 40(3):203-7.
7. Alrasyid H. Potensi tempe kedelai dalam terapi nutrisi medik pada obesitas dewasa dengan komorbid. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2009.

8. Benhar M, Engelberg D, Levitski A. Reactive oxygen species (ros), stress-activated kinases and stress signaling in cancer. *EMBO reports*. 2002; 3(5):420-5.
9. Cooper GM, Hausman RE. *The cell a molecular approach*. Washington: ASM Press; 2003.
10. Dalle-Donne I, Rossi R, Roberto C, Daniela G, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry*. 2006; 52(4):601-23.
11. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance [internet]; Philadelphia: Elsevier; 2006 [diakses tanggal 20 Februari 2015]. Tersedia dari: <http://www.cell.com/content/article>
12. Rismawati I, Usmar, Pakki E, Haryono K. Uji efek antiobesitas dari susu kedelai (glicine max mirril) pada tikus (*rattus norvegicus*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2012; 16(2):107-10.
13. Alrasyid H. Efek diet indeks glikemik rendah dengan campuran tempe kedelai terhadap konsentrasi t-PA antigen, PAI-1 antigen dan lipid plasma wanita obesitas dewasa [tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2007.
14. Meigs JH, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis. *JAMA*. 2000; 283(2):221-8.
15. Susantiningsih T. *Biokimia stres oksidatif dan prosedur laboratorium*. Bandar Lampung: Aura Publishing Bandar Lampung; 2012.
16. Abe J, Berk BC. Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2004; 8:59-64.
17. Isnaini, Sartono A, Winaryati E. Hubungan pengetahuan obesitas dengan rasio lingkaran pinggang panggul pada ibu rumah tangga di desa Pepe Krajan Kecamatan Tegowanu Kabupaten Grobogan. *Jurnal gizi Universitas Muhammadiyah Semarang*. 2012; 1(1):1-8.