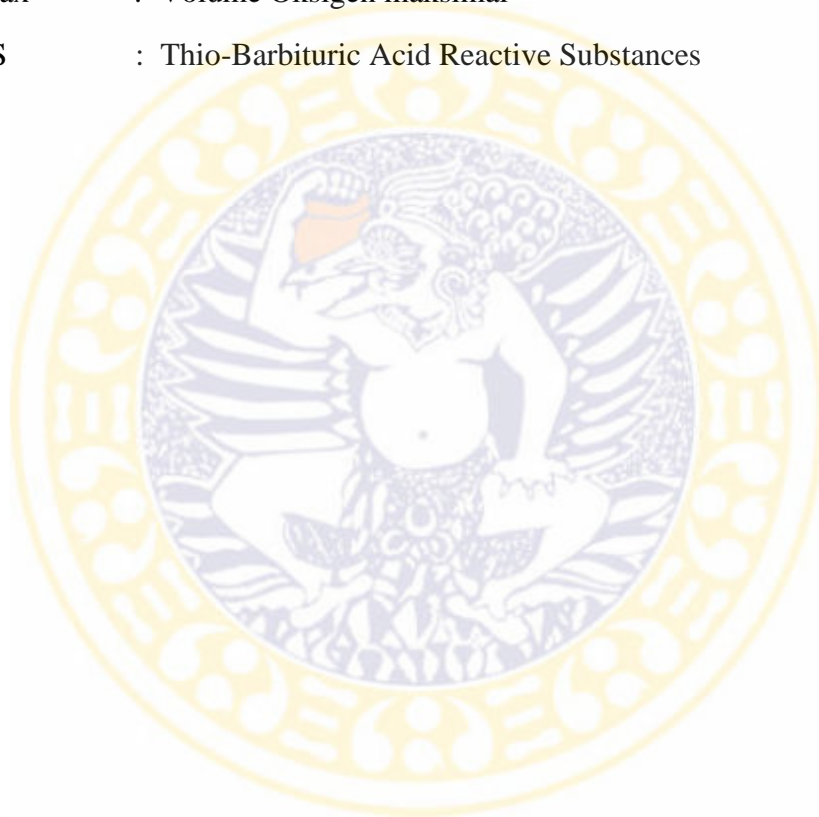


SOCS3	: Suppressors Of Cytokine Signaling 3
WRCP	: The Weight Control Research Project
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosing Factor- $\alpha$
Tyr1138	: Tyrosine 1138
MANAVA	: Uji Multivariat Analisis Varians
VO2 max	: Volume Oksigen maksimal
TBARS	: Thio-Barbituric Acid Reactive Substances



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Angka kejadian obesitas terus meningkat sehingga berkembang menjadi suatu pandemik dan mengkhawatirkan dunia. Organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan, lebih dari 1 miliar penduduk dewasa mengalami kelebihan berat badan (*overweight*) dan 300 juta di antaranya obesitas. Di Amerika, *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES) memperoleh data bahwa pada tahun 2003 sampai 2004, terdapat 66,3% orang dewasa dengan kelebihan berat badan dan 32,2% obesitas (dikutip:Ogden, 2006). Di Indonesia, Minarto, Direktur Bina Gizi Kesehatan, mengatakan bahwa di tahun 2010, sejumlah 21,7% penduduk Indonesia berusia 18 tahun ke atas, mengalami kelebihan berat badan (Republika, 2011).

Obesitas adalah suatu kondisi dimana terdapat akumulasi lemak di dalam tubuh, dengan sejumlah besar gangguan kesehatan sampai ancaman jiwa. Kadar MDA (biomarker stress oksidatif) pada sampel lipoprotein orang obesitas didapati lebih tinggi dari orang yang tidak obesitas (Vincent, 2006) Obesitas berkontribusi terhadap berbagai penyakit kronik, seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, osteoarthritis, dan diabetes-melitus. Sindroma metabolik terdapat pada 30% orang obes, dan sebagian besar atau sekitar 90% orang dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki indeks massa tubuh (IMT)  $> 23 \text{ kg/m}^2$ . Angka kejadian hipertensi, juga lebih tinggi pada orang obes, yaitu 5 kali lebih tinggi dibanding orang dengan berat badan normal, sedangkan penyakit jantung koroner didapati 3,6 kali lebih tinggi pada orang obes (Kopelman,

2007). Dampak ekonomi baik secara langsung maupun tidak langsung, juga akan merugikan orang obes maupun negara. Di Amerika Serikat anggaran kesehatan yang digunakan untuk mengatasi penyakit yang diakibatkan oleh obesitas berkisar antara 26,6 – 70 milyar dollar Amerika atau 5% - 7% dari seluruh anggaran kesehatan (Finkelstein, 2003).

Berat badan yang menurun akan mengurangi risiko penyakit yang diakibatkan oleh obesitas, dan meningkatkan kualitas hidup secara signifikan (Kaukua, 2003). Studi selama 12 tahun di Amerika Serikat menunjukkan bahwa penurunan berat badan sebesar 5 – 9 kg pada orang obes akan mengurangi risiko kematian sebesar 20% , mengurangi risiko kematian akibat kencing manis dan kanker, masing-masing sebesar 30 – 40% dan 40 – 50% (Turconi, 2007).

Sampai saat ini, landasan utama dalam program penurunan berat badan adalah dengan cara mengatur keseimbangan antara energi yang masuk dan energi yang keluar. Berat badan akan turun apabila terjadi keseimbangan negatif dimana energi yang masuk lebih sedikit dari energi yang dikeluarkan. Energi yang masuk berupa asupan makanan (diet), sedangkan energi yang keluar berupa aktifitas fisik, metabolisme basal, dan termogenesis (Wing, 2008).

Fakta menunjukkan bahwa orang yang telah berhasil menurunkan berat badan, akhirnya akan kembali ke berat badan semula. Studi yang dilakukan oleh Stunkard dan kawan-kawan pada tahun 1959, terhadap 100 orang yang telah menyelesaikan program penurunan berat badan dan diikuti selama 2 tahun, ternyata hanya 2% yang berhasil mempertahankan berat badannya ( Befort, 2008). Studi yang dilakukan oleh Marlatt dan Gordon pada tahun 1979 juga menyatakan bahwa laju surut, merupakan hal yang

biasa dalam proses penurunan berat badan ( Wing, 2008). Kramer dan kawan-kawan pada tahun 1989 dengan menggunakan program perubahan tingkah laku dalam mengatasi obesitas, juga mempublikasikan hal yang kurang lebih sama dengan penelitian sebelumnya. Berat badan naik lagi, setelah 1 – 2 tahun program selesai. *The Institute of Medicine* (IOM) pada tahun 1995 juga menyatakan bahwa hampir semua orang yang telah berhasil menurunkan berat badan akan mengalami kenaikan berat badan kembali pada tahun pertama bahkan kembali seperti berat badan semula dalam waktu lima tahun kemudian. Studi meta-analisis terhadap sejumlah besar orang Amerika, menyimpulkan bahwa efek yoyo atau berat badan naik kembali setelah melakukan program penurunan berat badan, terjadi pada hampir semua orang yang telah berhasil menurunkan berat badannya (Anderson, 2001). Kenyataan di atas menyebabkan, baik masyarakat maupun kalangan profesional, pesimis terhadap usaha-usaha yang dilakukan untuk menurunkan dan mempertahankan berat badan.

Fakta yang disampaikan oleh Kaukua, bahwa beberapa individu yang berhasil menurunkan berat badan sekitar 5% – 10% dari berat badan semula dapat mempertahankannya dalam jangka waktu yang lama, dikarenakan penambahan durasi latihan fisik (Kaukua, 2003). *The Weight Control Research Project* (WCRP) melakukan studi dengan mengumpulkan data partisipan mulai tahun 2000-2004, menyimpulkan bahwa salah satu faktor penentu berhasil tidaknya seseorang mempertahankan berat badan yang telah berhasil diturunkan adalah dengan meningkatkan durasi latihan fisik (Befort, 2008). Studi yang lain menunjukkan bahwa penambahan durasi latihan fisik menjadi 275 menit dalam seminggu dan restriksi

asupan kalori 1200-1500 kkal perhari dapat mempertahankan berat badan yang telah berhasil diturunkan, selama dua tahun (Jakicic, 2008).

Latihan fisik harus dibedakan dengan aktifitas fisik pada umumnya. Latihan fisik adalah suatu aktifitas fisik yang terstruktur, dimana terdapat penetapan intensitas, durasi dan frekuensi latihan. Latihan fisik menyebabkan peningkatan metabolisme tubuh dan *energy expenditure* (Arner, 1995). Latihan fisik terutama yang melibatkan kontraksi otot berserat besar, seperti otot tungkai, menyebabkan HSP dilepaskan secara aktif, dimediasi oleh stimulasi dari respon stres yang menginduksi *heat shock factor* (HSF), suatu monomer yang terdapat dalam sitosol untuk kemudian mengalami trimerisasi dan translokasi ke dalam nukleus, kemudian berikatan dengan *heat shock element* (HSE) dan mengaktifkan sintesa HSP yang kemudian dilepas ke dalam sirkulasi dalam bentuk bebas ataupun eksosom. *Heat Shock Protein* (HSP) ini kemudian berfungsi sebagai bahan imunoprotektif terhadap sinyal yang berbahaya (Asea, 2007). Latihan fisik juga memprovokasi peningkatan *reactive oxygene species* (ROS) dan temperatur tubuh karena metabolisme protein meningkat atau terjadi *unfolding protein*. Keadaan ini merangsang monomer HSF1 (*immunoprotector*) yang tidak aktif untuk mengadakan trimerisasi dan transkripsi pada *Heat Shock Element* (HSE) di nukleus, dan menginduksi timbulnya *Heat shock protein 72* (HSP 72) di dalam otot yang akan melindungi protein dari kerusakan dan berakibat pula pada peningkatan *energy expenditure* (Lei, 2010). Temperatur,  $Ca^{2+}$ , ROS yang meningkat dan jumlah gula darah yang menurun akibat latihan fisik juga menyebabkan peningkatan HSP72, yang akan melindungi DNA, lipid dan protein dari nitrosasi dan oksidasi (Pedersen, 2010). Ekspresi HSP72 yang meningkat akan berperan sebagai

chaperon dari zat-zat proinflamatori, yang meningkat pada orang obes dan selanjutnya menghambat resistensi reseptor HSP yang diakibatkan oleh zat-zat proinflamatori, dimana pada orang obes HSP72 diketahui lebih rendah dari orang yang tidak obes dan tidak diabetes (Asea, 2007). Peningkatan HSP72 akan menghambat kerja serine kinase seperti *c-Jun amino-terminal kinase* (JNK) dan *Inhibitor of NF $\kappa$ B Kinase* (IKK- $\beta$ ), dimana kedua protein ini mengalami kenaikan pada orang obes. HSP 72 yang meningkat, akan menghambat terjadinya resistensi insulin pada orang obes (Whitham, 2010). HSP72 yang meningkat akibat latihan fisik sangat ditentukan oleh intensitas dan durasi latihan (Ogawa,2010), semakin panjang durasi latihan, maka semakin tinggi kadar HSP72 di dalam sirkulasi darah.

Kontraksi otot akibat latihan fisik juga akan meningkatkan kadar IL6, hal ini akan menyebabkan peningkatan pSTAT3 maupun PI3K yang berdampak pada meningkatnya oksidasi lemak dan *glucose uptake* (Pedersen dan Febbraio, 2008). Sekresi IL6 akibat latihan fisik sangat berbeda dengan saat infeksi. Sekresi IL6 saat latihan fisik tidak didahului oleh sekresi TNF- $\alpha$  sebagaimana halnya pada sepsis. Bahkan kadar TNF- $\alpha$  tidak berubah akibat latihan fisik. Diduga bahwa meningkatnya kadar IL6 pada orang obes disebabkan oleh sekresi TNF- $\alpha$  yang meningkat akibat akumulasi lemak (Pedersen dan Febbraio, 2008)

Turunnya masa lemak tubuh diakibatkan oleh turunnya berat badan akibat diet hipokalori, berakibat pula pada turunnya adipokin leptin dan juga zat-zat proinflamatori, seperti TNF- $\alpha$  dan IL6 yang merupakan produk dari jaringan lemak. Leptin sebagian besar disekresi oleh jaringan adiposa dan memegang peranan penting dalam regulasi keseimbangan energi. Konsentrasi leptin dalam darah berkorelasi

dengan indeks masa tubuh, makin tinggi masa lemak maka makin tinggi pula konsentrasi leptin dalam sirkulasi darah (Havel, 1996). Konsentrasi leptin yang menurun dalam darah menyebabkan nafsu makan meningkat dan *energy expenditure* menurun (Margetic, 2002). Mungkin inilah yang menjadi salah satu penyebab mengapa nafsu makan kembali tinggi, disertai kenaikan berat badan, setelah diet berkepanjangan, terutama yang tidak disertai dengan penambahan latihan fisik. Turunnya zat-zat proinflamatori juga menyebabkan turunnya bahan-bahan stres oksidatif di dalam darah, yang berakibat pula pada turunnya HSP72 sebagai bahan immunoprotektif. Semua keadaan di atas menyebabkan turunnya metabolisme dan *energy expenditure* di dalam tubuh. Ini bisa menerangkan mengapa berat badan yang telah turun setelah program diet, akan naik kembali setelah beberapa waktu.

Kadar leptin menurun akibat latihan fisik, namun sensitivitasnya meningkat (Doucet, 2000) sehingga turunnya kadar leptin akibat kombinasi diet hipokalori dan latihan fisik dapat mempertahankan *energy expenditure* tetap tinggi, dan diharapkan dapat mencegah efek yoyo pada program penurunan berat badan.

Pada level molekuler belum banyak penelitian mengenai efek yoyo, dalam proses penurunan berat badan. Penemuan Chung dan kawan-kawan yang mengungkap fakta bahwa dengan meningkatkan ekspresi HSP72 pada orang diabetes yang obes, baik dengan pemberian terapi panas, dan transgenik *overexpression*, serta pemberian bahan kimia yang dapat meningkatkan HSP72, dapat memperbaiki gejala klinis akibat diabetes (Chung, 2007). Hal ini menginspirasi peneliti, membuat asumsi bahwa hal yang sama bisa juga digunakan untuk menghambat efek yoyo pada orang obes yang

telah menurunkan berat badannya, mengingat ada *overlap* antara insulin dan leptin *pathway*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengungkap mekanisme efek yoyo pada program penurunan berat badan, dan membuktikan bahwa dengan meningkatkan HSP72 melalui peningkatan durasi latihan, dapat meningkatkan sensitivitas leptin di hipotalamus sehingga menghambat terjadinya efek yoyo.

Penelitian ini, menggunakan subyek hewan coba mencit, dengan maksud mempermudah pengendalian faktor-faktor pengganggu. Di samping itu pemeriksaan spesimen jaringan hipotalamus untuk memeriksa sensitivitas leptin, yang ditandai dengan meningkatnya pSTAT3 di hipotalamus, menjadikan hal yang mustahil untuk dilakukan pada subyek manusia. Penambahan durasi latihan fisik pada mencit yang sedang menurunkan berat badan, yang sebelumnya mendapatkan intervensi diet rendah kalori dan latihan fisik intensitas sedang durasi pendek, dan mengalami fase refrakter atau yoyo, akan dapat dihambat.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1) Apakah latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat meningkatkan kadar IL-6 di dalam darah ?
- 2) Apakah latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat meningkatkan ROS (dipresentasikan oleh biomarker MDA) di dalam darah ?
- 3) Apakah latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat meningkatkan ekspresi HSP72 di hipotalamus ?



- 4) Apakah latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat meningkatkan fosforilasi STAT3 (pSTAT3) di hipotalamus ?
- 5) Apakah latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat menurunkan kadar leptin di dalam darah ?
- 6) Apakah latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat mencegah efek yoyo pada program penurunan berat badan ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### 1.3.1 Tujuan umum :

Menjelaskan mekanisme pencegahan efek yoyo dengan latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada program penurunan berat badan

#### 1.3.2 Tujuan khusus :

- 1) Membuktikan bahwa latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat meningkatkan kadar IL-6 di dalam darah.
- 2) Membuktikan bahwa latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat meningkatkan ROS (dipresentasikan oleh biomarker MDA) di dalam darah.
- 3) Membuktikan bahwa latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat meningkatkan ekspresi HSP72 di hipotalamus.
- 4) Membuktikan bahwa latihan fisik intensitas sedang durasi panjang pada mencit obes dapat meningkatkan fosforilasi STAT3 (pSTAT3) di hipotalamus