

Obesitas sebagai Faktor Resiko Penyakit Autoimun

Teuku Mamfaluti¹, Azizah Dhena Harca²

¹ Divisi Alergi Imunologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD Zainoel Abidin, Banda Aceh

² Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

Obesitas,
sistem imunitas,
penyakit autoimun

Epidemi obesitas saat ini telah menjadi penyebab utama global terhadap penyakit kronis di dunia. Sejak penemuan leptin pada tahun 1994, berbagai penelitian telah dilakukan untuk memahami perubahan patologi yang terjadi pada jaringan adiposa pada obesitas. Salah satu perubahan penting yang ditemukan adalah gangguan dalam regulasi produksi adipokin. Adipokin memiliki peran penting dalam metabolisme dan sistem imunitas. Namun, gangguan pada adipokin akibat obesitas dapat memicu inflamasi kronis dan masalah kesehatan lainnya. Penelitian lebih lanjut juga mengungkapkan bahwa adipokin berperan dalam mengatur respons imun dan dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit autoimun serta kondisi inflamasi lainnya.

Korespondensi: mamfaluti@usk.ac.id (T. Mamfaluti)

ABSTRACT

Keywords:

Obesity,
immunity system,
autoimmune disease.

The global obesity epidemic is a major contributor to chronic disease and disability in the world today. Since the discovery of leptin in 1994, a multitude of studies have characterized the pathological changes that occur within adipose tissue in the obese state. One significant change is the dysregulation of adipokine production. Adipokines are an indispensable link between metabolism and optimal immune system function; however, their dysregulation in obesity contributes to chronic low-grade inflammation and disease pathology.

PENDAHULUAN

Obesitas telah menjadi masalah kesehatan global yang semakin meningkat, dengan dampak signifikan terhadap berbagai aspek kesehatan, termasuk penyakit autoimun. Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang berlebihan dalam tubuh, yang sering kali diukur menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT). Data dari *World Health Organization* (WHO) Pada tahun 2022, terdapat 2,5 miliar orang dewasa (18 tahun ke atas) yang mengalami kelebihan berat badan dan lebih dari 890 juta orang di antaranya menderita obesitas. ^(1,2,3)

Peningkatan angka obesitas tidak hanya menyebabkan masalah kesehatan fisik seperti diabetes dan penyakit jantung, tetapi juga berkontribusi terhadap gangguan autoimun. Penyakit autoimun terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel sehat dalam tubuh, dan faktor seperti obesitas dapat memicu (*trigger*) atau memperburuk kondisi ini. Penumpukan lemak dalam tubuh dapat menyebabkan produksi sitokin pro-inflamasi, yang berperan dalam perkembangan peradangan kronis dan autoimunitas. Penyakit autoimun, yang terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang sel tubuh sendiri, mencakup berbagai kondisi serius seperti rheumatoid arthritis, lupus eritematosus sistemik, dan *multiple sclerosis*. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan obesitas memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya penyakit autoimun, yang mungkin disebabkan oleh peradangan kronis (*low grade chronic inflammation*) dan perubahan sistemik yang diakibatkan oleh kelebihan lemak tubuh. Dalam konteks ini, memahami mekanisme yang mendasari hubungan ini menjadi krusial untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengelolaan penyakit autoimun.

DEFINISI

Obesitas pertama kali diakui sebagai salah satu penyakit oleh *World Health Organization* (WHO) sejak tahun 1948, kemudian diikuti oleh beberapa negara atau organisasi kesehatan yang lain sejak

tahun 2013 sampai 2022. Obesitas adalah kondisi medis berupa berat badan di atas normal, karena penumpukan lemak berlebih. Hal tersebut terjadi karena asupan kalori lebih tinggi dibandingkan dengan kalori yang digunakan.

Obesitas, menurut *World Health Organization* (WHO), didefinisikan sebagai kondisi abnormal yang ditandai dengan akumulasi lemak berlebihan dalam tubuh, yang dapat mengganggu kesehatan. Ini terjadi akibat ketidakseimbangan antara asupan energi yang masuk dan energi yang dikeluarkan, di mana kelebihan energi disimpan dalam bentuk jaringan adiposa.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas di dunia menunjukkan peningkatan dua kali lipat sejak tahun 1990. Pada tahun 2022, terdapat 2,5 miliar orang dewasa (18 tahun ke atas) yang mengalami kelebihan berat badan dan lebih dari 890 juta orang di antaranya menderita obesitas. Di Indonesia, prevalensi obesitas pada orang dewasa cukup mengkhawatirkan yaitu 23,4% pada tahun 2023 dibandingkan dengan tahun 2007 yang mencapai 10,5%.

ETIOLOGI

Etiologi obesitas adalah kompleks dan multifaktorial, melibatkan kombinasi faktor genetik, lingkungan, perilaku, dan biologis. Berikut adalah detail tentang etiologi obesitas:

Faktor Genetik

1. Mutasi Monogenik: Mutasi pada gen seperti leptin-melanokortin *pathway* dapat menyebabkan obesitas. Misalnya, mutasi pada AgRP, peptida YY, atau reseptor MC4 yang mengganggu sistem pengaturan nafsu makan dan berat badan.
2. Obesitas Sindromik: Obesitas sindromik berkaitan dengan abnormalitas perkembangan saraf dan malformasi organ atau sistem lain akibat perubahan gen tunggal atau regio kromosom

yang mencakup beberapa gen. Contohnya adalah Sindrom Bardet-Biedel dan Sindrom Prader Willi.

3. Poligenik: Obesitas poligenik disebabkan oleh akumulasi peran banyak gen. Gen-gen tersebut mendukung peningkatan berat badan karena meningkatkan asupan kalori, rasa lapar, kemampuan tubuh menyimpan lemak, dan kecenderungan hidup sedenter serta

Faktor Lingkungan

1. Perilaku Gaya Hidup: Pola makan tidak sehat seperti konsumsi kalori tinggi, kurang buah dan sayur, minuman manis atau berkalori tinggi, sering melewatkan sarapan, porsi makan berlebihan, dan konsumsi makanan cepat saji terlalu sering.
2. Aktivitas Fisik: Kurangnya aktivitas fisik yang meningkatkan laju metabolisme tubuh. Aktifitas fisik rendah membuat tubuh menyimpan energi lebih banyak dalam bentuk lemak.
3. Faktor Psikis: Gangguan emosi seperti depresi, ansietas, gangguan tidur yang membuat individu cenderung makan berlebih sebagai respons stres.
4. Penyakit dan Obat-obatan: Beberapa penyakit seperti *Cushing syndrome*, Sindrom ovarium polikistik, hipotiroidisme juga obat-obatan tertentu seperti antidepresan dan steroid kortisol dapat meningkatkan berat badan.

5. Faktor Ekstragenetik: Disbiosis mikrobiota usus, merokok, dan faktor sosioekonomi juga berperan dalam penyebarannya

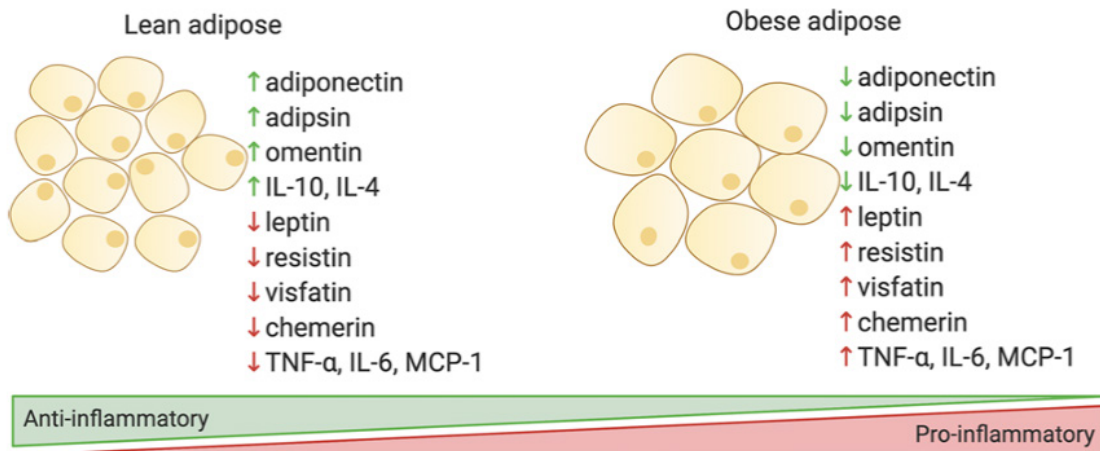
PATOFISIOLOGI

Jaringan adiposa terdiri dari 2 tipe yaitu jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*) dan jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue*). Jaringan adiposa putih mempunyai komposisi terbanyak dibanding jaringan adiposa coklat, tersebar pada viseral (area abdomen) dan subkutaneus, menghasilkan berbagai hormon yang dikenal sebagai adipokin. Beberapa adipokin utama meliputi:

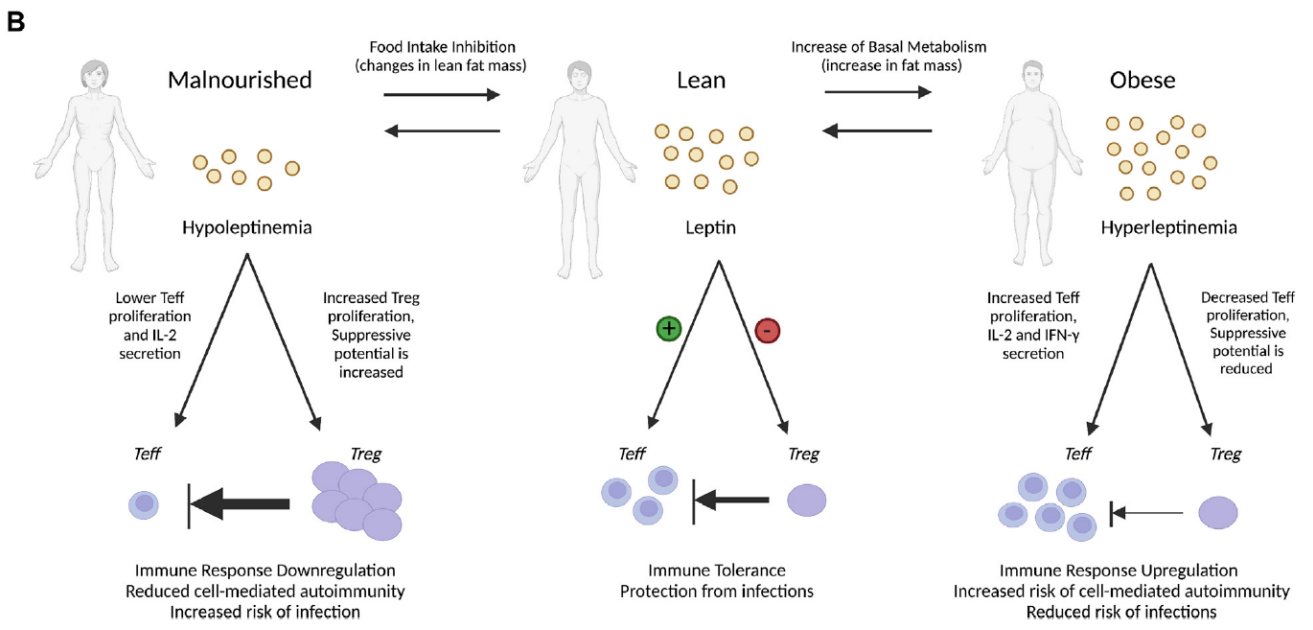
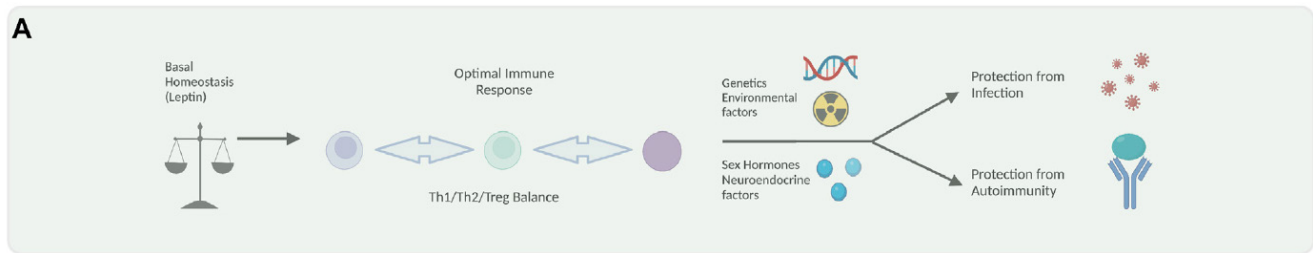
(5,8)

- Leptin: Mengatur keseimbangan energi dengan menekan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi.
- Adiponektin: Meningkatkan sensitivitas insulin dan memiliki efek anti-inflamasi.
- Resistin: berkontribusi pada resistensi insulin.
- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α): sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam resistensi insulin dan inflamasi.

Obesitas terjadi karena perubahan homeostasis pada jaringan adiposa, dimana jaringan adiposa putih lebih banyak dibandingkan jaringan adiposa



Gambar 1. Perbedaan sitokin pada lean adipose dan obesitas



Gambar 2. Homeostasis leptin

coklat. Pada kondisi obesitas, jaringan adiposa dapat melepaskan penanda pro-inflamasi yang berkontribusi pada perkembangan sindrom metabolik, termasuk diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular dan penyakit autoimun. Peningkatan ukuran sel-sel adiposit dapat menyebabkan sekresi lebih banyak sitokin inflamasi, yang mengganggu sinyal insulin dan meningkatkan risiko penyakit.

Penyakit autoimun terjadi karena faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan terdiri dari iklim, paparan hidrokarbon atau zat industri, merokok, stres, dan pola makan. Faktor genetik atau lingkungan akan mempengaruhi homeostasis *T regulatory cells* (T reg) yang bisa menjadi faktor penyebab penyakit autoimun. Gangguan homeostasis pada *T reg cells* pada kondisi obesitas akan meningkatkan sitokin

pro inflamasi yang akan menyebabkan inflamasi kronis (*low grade inflammation*) yang mencetuskan penyakit autoimun.

Leptin berfungsi sebagai modulator autoimunitas sel Th1 melalui aksinya pada sel T efektor (Teff) dan sel T regulator (Treg). Pada gambar 6 (A), dalam kondisi normal, mekanisme homeostatis mengatur kadar leptin untuk mencapai respon imun yang optimal dengan keseimbangan sel Th1/Th2/Treg yang melindungi dari infeksi namun mencegah perkembangan penyakit autoimun. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi respon imun termasuk faktor genetik, pemicu lingkungan yang merusak DNA, jaringan, dan sel imun. Faktor neuroendokrin seperti hormon seks juga memainkan peran imunomodulator.

Gambar 6 (B) menunjukkan homeostatis (tengah), individu yang kurus dan sehat secara metabolik memiliki tingkat sekresi leptin basal oleh adiposit yang relatif rendah. Dalam homeostatis—leptin yang disekresikan oleh adiposit menjaga keseimbangan imunitas Th1, mendorong proliferasi sel Teff sekaligus menghambat ekspansi sel Treg. Menjaga keseimbangan antara sel Teff dan Treg penting untuk menjaga toleransi imunitas sekaligus melindungi terhadap infeksi. Dalam kondisi kelaparan (kiri), individu dengan penurunan berat badan yang signifikan, kadar leptin bisa menjadi terlalu rendah (hipoleptinemia), sehingga mengurangi proliferasi sel Teff sekaligus meningkatkan ekspansi sel Treg. Kadar leptin yang rendah menyebabkan penurunan regulasi imunitas Th1 sehingga menurunkan kejadian penyakit autoimun tetapi meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Pada obesitas massa jaringan adiposa hipertrofi dan adiposit menunjukkan tingkat yang tinggi. Leptin menstimulasi sel Teff dengan penurunan sel Treg secara bersamaan. Peningkatan regulasi respon imun meningkatkan risiko penyakit autoimun namun menurunkan risiko infeksi.

DIAGNOSIS

WHO mengklasifikasikan obesitas menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT), dianggap obesitas jika IMT-nya mencapai atau melebihi 30 kg/m². IMT dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m²). Berikut perbandingan indeks massa tubuh menurut WHO dan PERKENI 2021.

Diagnosis	Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)
<i>Underweight</i>	<18.5
Normal	18.5–24.9
<i>Overweight</i>	25–29.9
Obesitas tipe 1	30–34.9
Obesitas tipe 2	35–39.9
Obesitas tipe 3	≥40

Tabel 1. Klasifikasi indeks massa tubuh WHO

Diagnosis	Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)
<i>Underweight</i>	<18.5
Normal	18.5- 22.9
<i>Overweight</i>	23
<i>Overweight</i> dengan resiko	23-24.9
Obesitas tipe 1	25-29.9
Obesitas tipe 2	≥30

Tabel 2. Klasifikasi indeks massa tubuh PERKENI 2021

TATALAKSANA

Tatalaksana obesitas meliputi beberapa langkah yang dirancang untuk mengatasi dan mengontrol gejala obesitas.

Modifikasi Gaya Hidup ^(5,6,7)

1. Pengaturan Pola Makan:

- **Konsep Dasar:** Pola makan harus seimbang dan sesuai dengan kebutuhan gizi individual. Asupan kalori harian dapat dikurangi sekitar 500 kkal untuk mencapai penurunan berat badan 0,5 kg/minggu atau 2 kg/bulan.
- **Komponen Nutrisi:** Pola makan ideal mencakup karbohidrat kompleks, sayur-sayuran, buah-buahan, protein, dan lemak yang seimbang. Diet Mediterania adalah pendekatan pola makan yang didasarkan pada tradisi kuliner negara-negara di sekitar Laut Mediterania. Diet ini telah terbukti efektif dalam mengelola obesitas dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan. Komponen utama diet Mediterania terdiri dari buah dan sayuran tinggi serat, lemak tidak jenuh serta protein hewani dengan membatasi konsumsi daging merah.

2. Aktivitas Fisik:

Upaya awal adalah meningkatkan intensitas latihan hingga mencapai 150 menit/minggu.

Latihan aerobik seperti berenang, berjalan cepat, dan senam aerobik sangat disarankan.

untuk mencapai energi defisit minimal 500-750 kcal/hari.

3. Modifikasi Perilaku:

- **Tujuan:** Modifikasi perilaku bertujuan untuk mengubah kebiasaan pola makan dan latihan fisik pasien. Tata laksana modifikasi perilaku mencakup ≥ 16 sesi selama 6 bulan awal terapi dan difokuskan pada perubahan nutrisi, aktivitas fisik, dan strategi perilaku

Terapi Medikamentosa ^(5,6,7)

Terapi medikamentosa dapat digunakan jika modifikasi gaya hidup tidak berhasil. Obat-obatan seperti ACE inhibitor, ARB, dan *calcium channel blockers* kadang-kadang digunakan untuk mengontrol tekanan darah dan kondisi terkait obesitas lainnya.

Tabel 3. Medikamentosa anti-obesitas

Nama	Approval	Mekanisme	Efek Samping	Kontraindikasi
Orlistat	FDA 1999 EMA 1998	Inhibisi enzim lipase	<i>Flatulence</i> , steatorrhea, nyeri perut	Malabsorpsi, kolestasis, hamil
Phentermine/ Topiramate	FDA 2012	Agonis GABA, Agonis norepinefrin, antagonis glutamat	Asidosis metabolik, gangguan kognitif, gangguan mood dan tidur, peningkatan nadi	Glaucoma, hipertiroid,hamil
Naltrexone/ Bupripion	FDA 2014 EMA 2015	Antagonis reseptor opioid	Sakit kepala, mual, konstipasi, diare, mulut kering	Pengguna opioid, hamil, hipertensi, pengguna alcohol
Semaglutide	FDA 2021 EMA 2021	Analog GLP-1	Sakit kepala, mual, konstipasi, diare	Pankreatitis, keganasan tiroid meduler, hamil
Liraglutide	FDA 2014 EMA 2015	Analog GLP-1	Sakit kepala, mual,konstipasi, diare,peningkatan nadi	Pankreatitis, keganasan tiroid meduler, hamil
Setmelagotide	FDA 2020 EMA 2021	Agonis MC4R	Nyeri kepala, mual, diare, nyeri abdomen, hiperpigmentasi	Tidak ada
Tirpeptide	Dalam <i>clinical trial</i> FDA	Agonis GLP-1/ GIP	mual, diare, nyeri abdomen, hiperpigmentasi	Keganasan tiroid meduler

Abbreviations:EMA, *European Medicines Agency*; FDA, *Food and Drug Administration*; GABA, *gamma-aminobutyric acid*;GIP, *gastric inhibitory polypeptide*; GLP-1,*glucagon-like peptide 1*;MC4R: *melanocortin-4 receptor*

Terapi Operatif

Operasi bariatrik merupakan tindakan pembedahan yang mengubah struktur saluran cerna untuk membatasi asupan makanan dan/atau penyerapan nutrisi. Prosedur ini biasanya dilakukan pada pasien dengan obesitas yang tidak berhasil menurunkan berat badan melalui diet, olahraga, atau pengobatan.

Indikasi Operasi Bariatrik

Operasi bariatrik disarankan untuk pasien dengan:

- Indeks Massa Tubuh (IMT):
 - BMI > 30 dengan komorbid seperti diabetes atau sindrom metabolik.
 - BMI > 35 dengan satu atau lebih komorbid.
 - BMI > 40 tanpa komorbid.
- Komorbiditas: Penyakit terkait obesitas seperti hipertensi, diabetes tipe 2, sleep apnea, dan penyakit sendi.

Jenis-Jenis Operasi Bariatrik, yaitu:

1. **Sleeve Gastrectomy:** Mengangkat sekitar 75-80% lambung, sehingga kapasitas lambung berkurang dan nafsu makan menurun.
2. **Gastric Bypass:** Memotong lambung menjadi dua bagian dan menyambungkan bagian atas ke usus halus, mengurangi penyerapan nutrisi.
3. **Adjustable Gastric Band:** Mengikat lambung menggunakan alat khusus yang dapat disesuaikan untuk membatasi asupan makanan.
4. **Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch:** Kombinasi dari *sleeve gastrectomy* dan *bypass* usus, yang mengurangi penyerapan nutrisi secara signifikan.

PROGNOSIS

Prognosanya adalah bahwa obesitas tidak hanya berpotensi meningkatkan risiko penyakit autoimun

secara umum tapi juga memicu reaksi inflamasi yang kuat. Strategi preventif dan kuratif yang fokus pada modifikasi gaya hidup, termasuk pola makan seimbang dan aktivitas fisik reguler, sangat penting untuk mengurangi dampak negatif obesitas terhadap sistem imun dan menghindari perkembangan penyakit autoimun

KESIMPULAN

Obesitas menyebabkan kondisi inflamasi kronis dalam tubuh, yang dapat memicu atau memperburuk penyakit autoimun. Jaringan adiposa, terutama adiposa putih, menghasilkan adipokin dan sitokin pro-inflamasi yang berkontribusi pada respons imun yang tidak seimbang.

Obesitas sering kali dikaitkan dengan resistensi insulin, yang dapat meningkatkan risiko pengembangan penyakit autoimun. Resistensi insulin dapat memicu inflamasi lebih lanjut dan mengganggu regulasi sistem imun.

Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan obesitas memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis, lupus eritematosus sistemik, dan multiple sclerosis. Mengelola obesitas melalui perubahan gaya hidup, termasuk diet sehat dan peningkatan aktivitas fisik, dapat membantu mengurangi risiko pengembangan penyakit autoimun dan memperbaiki hasil kesehatan secara komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults, *Lancet* 403 (2024) 1027–1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
2. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology

- comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(suppl 3):1-203.
3. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 4. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 23]. Available from: <https://kemkes.go.id/eng/survei-kesehatan-indonesia-ski-2023>
 5. Perdomo CM, et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet.* 2023;401(10382):1116–30.
 6. Muller TD, Bluher M, Tschop MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21: 201e23.
 7. Gossman H, Butsch WS, Jastreboff AM. Treating the chronic disease of obesity. *Med Clin N Am* 2021;105(6):983–1016.
 8. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021;320(3):C375–91.
 9. Frattini F, Lavazza M, Rausei S, et al. BMI: the weakness of a milestone in obesity management and treatment. *Obese Surg* 2015;25(10):1940–1.
 10. Mathilde Versini, Pierre Yves Jeandel, Eric Rosenthal, Yehuda Shoenfeld, Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander, in: *Mosaic of Autoimmunity: the Novel Factors of Autoimmune Diseases*, Elsevier, 2019, pp. 343–372.
 11. Li X, Zhu J, Zhao W, Zhu Y, Zhu L, Shi R. The Causal Effect of Obesity on the Risk of 15 Autoimmune Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Karger Obesity Facts* 2023; 16:598–605