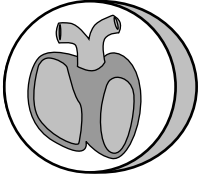


# EPIDEMIOLOGI HIPERTENSI

(Sebuah Tinjauan Berbasis Riset)

La Ode Alifariki, S. Kep., Ns.M. Kes. dkk.



## BAB II KONSEP PENYAKIT DEGENERATIF

---

### A. Pengertian

Penyakit degeneratif adalah penyakit akibat penurunan fungsi organ tubuh. Tubuh mengalami defisiensi produksi enzim dan hormon, imunodefisiensi, peroksida lipid, kerusakan sel (DNA), dan pembuluh darah. Penyakit degeneratif disebabkan oleh antioksidan yang tersedia dalam tubuh tidak mampu untuk menetralkan peningkatan konsentrasi radikal bebas sehingga diperlukan antioksidan dari luar tubuh untuk dapat meredam radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel.

Secara umum dikatakan bahwa penyakit ini merupakan proses penurunan fungsi organ tubuh yang umumnya terjadi pada usia tua. Namun, ada kalanya juga terjadi pada usia muda, akibat yang ditimbulkan adalah penurunan derajat kesehatan yang biasanya diikuti dengan penyakit.

Penyakit degeneratif disebut juga sebagai penyakit yang mengiringi proses penuaan. Pesatnya perkembangan penyakit tersebut telah mendorong masyarakat luas untuk memahami dampak yang ditimbulkannya. Menurut WHO, hingga akhir 2005 saja penyakit degeneratif telah menyebabkan kematian hampir 17 juta orang di seluruh dunia. Penyakit degeneratif adalah istilah medis untuk menjelaskan suatu penyakit yang muncul akibat proses kemunduran fungsi sel tubuh dari keadaan normal menjadi lebih buruk. Penyakit yang masuk dalam kelompok ini antara lain kanker, diabetes melitus, stroke, jantung koroner, kardiovaskular, obesitas, dyslipidemia, dan sebagainya. Dari berbagai hasil penelitian modern diketahui bahwa munculnya penyakit degeneratif mempunyai kaitan cukup kuat dengan bertambahnya proses penuaan usia seseorang. Meskipun faktor keturunan juga berperan cukup besar.

Teori yang dapat menunjukkan proses awal dan faktor terjadinya penyakit degeneratif di dalam tubuh manusia adalah sebagai berikut:

1. Adanya hubungan antara transisi demografi, epidemiologi, dan kesehatan.

2. Perubahan metabolisme tubuh yang ditandai dengan adanya penurunan produksi hormon testosteron untuk laki-laki dan estrogen untuk perempuan biasanya mulai tampak pada usia 65 tahun ke atas.
3. Pergeseran pola penyakit dari penyakit infeksi ke penyakit non-infeksi (degeneratif) akibat pergeseran pola makan dan pola hidup.
4. Kelebihan gizi yang berakibat tingginya prevalensi penyakit degeneratif sudah dirasakan negara-negara berkembang termasuk Indonesia.
5. Paparan radikal bebas diketahui memegang peranan yang menyebabkan penyakit degeneratif.

## **B. Teori Munculnya Penyakit Degeneratif**

### **1. Stres Oksidatif**

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi yang terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh. Kondisi tersebut dipengaruhi oleh faktor internal seperti genetik, umur, oksidasi fosforilasi, proses patofisiologi, dan faktor eksternal seperti olahraga berlebih, asupan makanan, patogen, sinar ultraviolet, dan bahan kimia.

Menurut Halliwell dan Whiteman, 2004; stres oksidatif terjadi akibat:

- a. Terjadi penurunan level antioksidan, contohnya mutasi dapat memengaruhi aktivitas enzim antioksidan seperti CuZnSOD atau glutathione peroksida, atau racun yang mengosongkan pertahanan antioksidan. Telah diketahui banyak xenobiotik yang dimetabolisme melalui konjugasi dengan Glutathione Sulph Hydril (GSH), dosis tinggi dapat menghabiskan GSH, dan menyebabkan stres oksidatif. Defisiensi terhadap mineral ( $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ , Se) juga dapat menyebabkan stres oksidatif.
- b. Peningkatan produksi spesies reaktif. Contoh, melalui paparan sel atau organisme pada level  $O_2$  yang tinggi atau senyawa toksin lain yang merupakan spesies reaktif misalnya  $NO_2$ , atau yang dimetabolisme menjadi spesies reaktif, atau kelebihan aktivitas sistem alami yang memproduksi beberapa spesies reaktif.

Stres oksidatif dalam sistem selular dapat dinilai melalui pengukuran biomarker, seperti produksi ROS, tingkat antioksidan, dan produk oksidasi, dan keseimbangan antioksi dan prooksi. Sel sendiri mengandung mekanisme pertahanan untuk menjaga ROS pada tingkat yang aman dan ketika homeostasis ini tidak dapat dipertahankan disebut stres oksidatif.

## 2. Radikal Bebas

Radikal bebas dapat diartikan sebagai suatu molekul, atom, atau beberapa atom yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya sehingga bersifat sangat reaktif. Suatu molekul bersifat stabil jika elektron berpasangan, tetapi jika tidak berpasangan (*single*) molekul tersebut tidak stabil dan berpotensi untuk merusak.

Jadi, dapat dikatakan radikal bebas bersifat toksik terhadap molekul biologi/sel. Radikal bebas dapat mengganggu produksi DNA, lapisan lipid pada membran sel, memengaruhi pembuluh darah, produksi prostaglandin dan protein lain seperti enzim yang terdapat dalam tubuh. Radikal bebas yang mengambil elektron dari DNA akan menyebabkan perubahan struktur DNA sehingga membuat sel-sel mutan. Bila mutasi terjadi dalam waktu yang lama dapat menjadi kanker. Hasil oksidasi di dalam tubuh dapat berupa komponen radikal bebas dan ROS. Radikal bebas dibentuk di dalam sel maupun di luar sel, yang akan memicu gangguan fisiologis dan biokimia. Target utama radikal bebas adalah protein, asam lemak tak jenuh dan lipoprotein, serta unsur DNA. Dari ketiga molekul target tersebut yang paling rentan terhadap serangan radikal bebas adalah asam lemak tak jenuh. Kemungkinan yang dapat terjadi sebagai akibat dari aktivitas radikal bebas adalah gangguan fungsi dan kerusakan struktur sel; terjadi molekul termodifikasi yang tidak dapat dikenali oleh sistem imun bahkan terjadinya mutasi.

Mekanisme perusakan sel akibat radikal bebas berawal dari teroksidasinya asam lemak tak jenuh membran sel. Reaksi ini mengawali terjadinya oksidasi lipid berantai merusak membran sel; proses oksidasi sesungguhnya akan terjadi pada protein dan merusak DNA. Tubuh dapat menetralkan radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan. Mekanisme pertahanan tubuh terhadap radikal bebas adalah berupa antioksidan pada sel, membran, dan ekstra sel.

## 3. *Reactive Oxygen Species (ROS)*

ROS adalah spesies kimia yang terbentuk oleh reduksi oksigen yang tidak sempurna. ROS dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu oksigen radikal dan oksigen nonradikal. Elektron yang tidak berpasangan ini menunjukkan tingkat reaktivitas tertentu pada radikal bebas. Kelompok nonradikal terdiri atas berbagai bahan yang beberapa diantaranya sangat reaktif.

Pada sistem biologis akibat produksi ROS yang berlebihan maupun akibat defisiensi antioksidan, stres oksidatif terjadi akibat reaksi metabolik yang menggunakan oksigen sehingga mengganggu keseimbangan status reaksi oksidan dan antioksidan pada makhluk hidup. Produksi ROS yang berlebihan akan merusak lipid seluler, protein maupun DNA sehingga menghambat fungsi normal sel.

ROS dalam jumlah normal sebenarnya berperan pada berbagai proses fisiologis seperti sistem pertahanan, biosintesis hormon, fertilisasi, dan sinyal seluler. Peningkatan jumlah ROS dapat diakibatkan metabolisme oksigen, reperfusi oksigen saat kondisi hipoksia, oksidasi hemoglobin dan mioglobin. ROS dapat memicu proses peroksidasi lipid yang tidak hanya merusak makanan, tetapi yang lebih penting adalah merusak jaringan tubuh. Peroksidase lipid dalam membran sel akan mengganggu fungsi membran, merusak karena *irreversible* fluiditas dan elastisitas membran yang menyebabkan ruptur membran sel (Szocs, 2004). Peningkatan akumulasi ROS akan menimbulkan toksisitas bahkan kematian sel.

ROS memainkan peran yang berbeda. Beberapa peran positif ROS adalah dalam hal produksi energi, fagositosis, regulasi pertumbuhan sel antarsignaling dan sintesis biologis. Namun demikian, ROS juga sangat merusak karena dapat menyerang lipid membran sel, protein dalam jaringan atau enzim, karbohidrat, dan DNA, menginduksi oksidasi yang menyebabkan kerusakan membran, modifikasi protein dan kerusakan DNA. Spesies kimia ROS ada yang memiliki elektron tidak berpasangan, seperti radikal superoksida ( $O_2\bullet$ ) dan radikal hidroksil ( $OH\bullet$ ), dan yang berpasangan seperti hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Anion superoksida dan nitrat oksida adalah radikal bebas utama yang dihasilkan sel dan mudah bereaksi dengan molekul lain untuk membentuk banyak oksigen reaktif dan nitrogen spesies lainnya. Anion superoksida terbentuk dalam sistem seluler sebagai produk rantai transport elektron dalam respirasi sel dan sebagai produk tertentu dalam reaksi enzimatik, dengan adanya superoksida dismutase, bertindak sebagai biokatalis, menghasilkan hidrogen peroksida dalam sel. Terdapat enzim lain yang memproduksi  $H_2O_2$  di dalam sel, seperti santin oksidase dan asam amino oksidase.

#### 4. Hidrogen Peroksida ( $H_2O_2$ )

$H_2O_2$  pertama kali diisolasi melalui reaksi barium peroksida dan asam nitrit oleh Louis Jacques Thenard pada 1818.  $H_2O_2$  murni ditemukan pertama kali oleh Richard Wolffenstein pada tahun 1894 melalui destilasi vakum. Nama lain  $H_2O_2$  adalah dioksida dihidrogen,

dihidrogen dioksida, dioksidan.  $H_2O_2$  telah lama digunakan di bidang medis, seperti obat cuci luka dan *debriding agent*; di bidang THT (telinga hidung tenggorokan) digunakan sebagai pembersih serumen, mengobati telinga berair, dan dapat membersihkan tuba ventilasi yang tersumbat.

Hidrogen peroksida merupakan cairan bening, tidak berwarna, tampilannya seperti air dan dapat dicampur dengan air dalam berbagai konsentrasi. Konsentrasi tinggi, hidrogen peroksida berbau asam. Hidrogen peroksida merupakan senyawa yang bersifat iritan terhadap mata, membran mukosa, dan kulit. Paparan singkat pada mata mengakibatkan mata terasa perih dan berair meskipun pada konsentrasi 1–3%. Kontak terhadap kulit dapat menyebabkan pemutihan sementara pada bagian kulit. Keracunan  $H_2O_2$  sistemik menyebabkan sakit kepala, muntah, diare, tremor, mati rasa, kejang, edema paru, dan kehilangan kesadaran sampai syok.

Masa hidup  $H_2O_2$  secara *in vivo* sangat singkat, hanya dalam hitungan milidetik.  $H_2O_2$  secara elektrik bersifat netral sehingga tidak dapat dihambat saat berdifusi melewati membran sel. Sumber utama  $H_2O_2$  terdapat pada mitokondria, selama proses respirasi di mitokondria,  $O_2$  berperan dalam pembentukan ATP (*adenosin trifosfat*). Sebagian  $O_2$  akan tereduksi membentuk superoksida  $O_2^-$  yang reaktif akibat kehilangan satu elektron dalam rantai transpor elektron mitokondria, proses ini selanjutnya akan mereduksi  $O_2^-$  (dismutasi) kembali menjadi  $H_2O_2$ , dengan perantara enzim superoksida dismutase (SOD) dan  $H_2O_2$  akan tereduksi menjadi radikal hidroksil ( $OH^-$ ) yaitu suatu oksidan yang sangat reaktif.

$H_2O_2$  dalam sel kurang reaktif dan hanya bersifat oksidan ringan. Logam katalis akan memproduksi radikal hidroksil dari  $H_2O_2$ , yaitu melalui reaksi Fenton. Setelah terbentuk radikal hidroksil, bereaksi dengan mudah dengan molekul di sekitarnya karena merupakan oksidator kuat sehingga dianggap sebagai ROS yang paling merugikan dalam sistem biologis.

### C. Determinan Etiologi Penyakit

Menurut Hendrick L. Blumm, terdapat empat faktor yang memengaruhi derajat kesehatan masyarakat, yaitu: faktor **perilaku, lingkungan, keturunan, dan pelayanan kesehatan**.