



Proses Menua, Stres Oksidatif, dan Peran Antioksidan

Marta Lisnawati Zalukhu, Agustinus Rudolf Phyma, Rizaldy Taslim Pinzon
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana/RS. Bethesda, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penuaan ditandai dengan penurunan progresif integritas fisiologis yang memicu gangguan fungsi, yang disebabkan oleh radikal bebas sebagai hasil stres oksidatif ditambah modifikasi genetik dan lingkungan. Intervensi yang membatasi atau menghambat reaksi radikal bebas akan menurunkan laju perubahan akibat penuaan, sehingga diharapkan dapat menurunkan tingkat penuaan dan patogenesis penyakit. Antioksidan merupakan molekul yang mampu menstabilkan atau menonaktifkan radikal bebas sebelum menyerang sel, juga dapat menghambat ataupun menunda oksidasi suatu substrat. Antioksidan memiliki fungsi preventif dan protektif terhadap penyakit terkait usia seperti penyakit kardiovaskuler, kanker, kelainan neurodegeneratif, dan berbagai kondisi kronik lainnya.

Kata kunci: Antioksidan, menua, stres oksidatif

ABSTRACT

Aging is characterized by progressive loss of physiological integrity caused by free radical as result of oxidative stress, leading to impaired function, modifiable by genetic and environmental factors. Interventions aimed at limiting or inhibiting the process should reduce the rate of changes with consequent reduction of aging rate and pathogenesis of disease. Antioxidant refers to any molecule capable to stabilize or deactivate free radicals before they attack cells, also inhibit or delay the oxidation of a substrate. Antioxidant prevents and protects against age-related disease such as cardiovascular disease, cancer, neurodegenerative disorders, and other chronic condition. **Marta Lisnawati Zalukhu, Agustinus Rudolf Phyma, Rizaldy Taslim Pinzon. Ageing Process, Oxidative Stress, and the Role of Antioxidants**

Keywords: Aging, antioxidants, oxidative stress

PENDAHULUAN

Indonesia seperti negara-negara lainnya di kawasan Asia Pasifik akan mengalami penuaan penduduk dengan cepat. Pada tahun 2010 proporsi penduduk lanjut usia di Indonesia telah mencapai sekitar 10%.¹ Pada tahun 2012 Indonesia termasuk negara Asia ketiga terbesar dalam hal jumlah absolut populasi di atas 60 tahun (25 juta) setelah Cina (200 juta) dan India (100 juta). Indonesia diperkirakan akan mempunyai 100 juta orang lanjut usia (lansia) dalam tahun 2050. Penduduk dianggap berstruktur tua apabila penduduk usia 60 tahun ke atas sudah mencapai 7% total penduduk.

Penuaan adalah akumulasi perubahan progresif seiring waktu yang berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap penyakit dan kematian seiring pertambahan usia dan jumlah kerusakan akibat reaksi radikal

bebas yang terus-menerus terhadap sel dan jaringan. Dengan kata lain, kerusakan struktur dan fungsi mencirikan penuaan. Kerusakan ini menyebabkan kondisi patologis dan dapat berakhir pada kematian.^{2,3}

Penuaan ditandai dengan hilangnya integritas fisiologis yang progresif, yang memicu gangguan fungsi dan meningkatkan risiko kematian. Kemunduran fungsi ini menjadi faktor risiko utama patologi pada manusia meliputi kanker, diabetes, kelainan kardiovaskuler, dan penyakit neurodegeneratif.⁴

Interaksi antara radikal bebas, antioksidan, dan kofaktor penting dalam memelihara kesehatan, proses penuaan, dan penyakit yang berkaitan dengan usia. Radikal bebas menginduksi stres oksidatif yang akan diseimbangkan oleh sistem antioksidan endogen tubuh

melalui kofaktor ataupun oleh antioksidan eksogen dari asupan. Jika jumlah radikal bebas melampaui efek protektif antioksidan dan kofaktor, akan terjadi kerusakan oksidatif yang terakumulasi dan berpengaruh terhadap proses penuaan serta penyakit terkait usia seperti penyakit kardiovaskuler, kanker, kelainan neurodegeneratif, dan berbagai kondisi kronis lain.⁵ Telaah pustaka ini bertujuan untuk mengkaji proses penuaan terkait radikal bebas, dan peranan antioksidan dalam mencegah penuaan.

PEMBAHASAN

Radikal Bebas dan Penuaan

Penuaan secara umum dapat didefinisikan sebagai kemunduran progresif efisiensi biokimia dan proses fisiologis setelah fase reproduksi kehidupan. Kontribusi radikal bebas terhadap proses penuaan terjadi sejak awal kehidupan yang makin meningkat seiring



pertambahan usia. Paparan pada tingkat sel ataupun jaringan tubuh sejak awal kehidupan ditambah dengan reaksi metabolik pada usia dewasa hingga lanjut usia berhubungan dengan terjadinya penyakit-penyakit terkait usia lanjut seperti penyakit kardiovaskuler, kanker, penyakit neurodegeneratif, atau diabetes (**Gambar 1**). Radikal bebas diduga berperan pada proses patologi oklusi vaskuler yang menyebabkan penyakit kardiovaskuler. ROS memicu oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) yang akan berakumulasi di dalam plak dan berkontribusi terhadap inflamasi aterosklerosis dan patogenezisnya. LDL yang teroksidasi memicu disfungsi endotel yang berakibat pada apoptosis sel dan menyebabkan vasokonstriksi.^{5,6}

Penyakit lain seperti *stroke* juga berhubungan dengan radikal bebas dari beberapa sumber seperti oksidasi xantin, siklooksigenase, sel-sel inflamasi, dan mitokondria. Radikal bebas juga menyebabkan perubahan transpor elektron mitokondria selama iskemia dan reperfusi. Akumulasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil dan monosit/makrofag selama reperfusi memicu terjadinya stres oksidatif. Peningkatan kadar ROS di otak menyebabkan otak lebih rentan terhadap stres oksidatif. Selain itu, radikal bebas juga diduga turut berperan terhadap inisiasi cedera seluler pada penyakit neurodegeneratif seperti pada penyakit Alzheimer, penyakit Huntington, ataupun Parkinson.⁵

Pada penyakit kanker, ROS dapat berperan pada semua tahap karsinogenesis, baik pada tahap inisiasi, promosi, maupun progresi. Radikal bebas diketahui bereaksi dengan komponen DNA yang menyebabkan mutasi gen dan memicu terjadinya kanker. Di lain hal, radikal bebas juga menginduksi resistensi insulin, disfungsi sel β , gangguan toleransi glukosa, dan DM tipe 2.⁵

Penuaan dan Stres Oksidatif

Penuaan merupakan proses multifaktorial. Sebagian besar hipotesis mengenai mekanisme dasar proses penuaan adalah perubahan homeostasis metabolik, inflamasi, dan/ atau proses redoks pada sel dan jaringan. Teori stres oksidatif atau radikal bebas merujuk peningkatan ROS sebagai proses utama penuaan sel.⁶

Radikal bebas merupakan sebuah atom

elemen hidrogen dengan satu proton dan satu elektron. Radikal bebas dapat juga berupa nitrogen atau karbon, tetapi O_2 merupakan bentuk radikal bebas yang berperan penting pada organisme aerobik.⁷ Radikal bebas dapat juga didefinisikan sebagai spesies kimia reaktif dengan elektron tidak berpasangan di orbital terluarnya. Konfigurasi yang tidak stabil ini menghasilkan energi yang dilepas melalui reaksi dengan molekul di sekitarnya, seperti protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat. Radikal bebas yang mayoritas menyebabkan kerusakan sistem biologi adalah *oxygen-free radical* atau yang lebih dikenal sebagai *reactive oxygen species* (ROS). ROS dibentuk oleh sel-sel organisme aerobik dan dapat menginisiasi reaksi autokatalitik, dan molekul yang bereaksi dengan ROS akan diubah menjadi radikal bebas, sehingga memperluas rantai kerusakan.⁵

Salah satu hipotesis konsep penuaan yang diterima sampai saat ini adalah teori stres oksidatif. Teori ini pertama kali dikemukakan oleh Denham Harman sebagai teori penuaan radikal bebas dan melaporkan bahwa oksigen radikal bebas terbentuk secara endogen sebagai produk sampingan proses metabolisme yang menggunakan oksigen. Teori ini kemudian dimodifikasi dengan melaporkan peran mitokondria dalam proses penuaan karena organela ini merupakan sumber utama produksi *reactive oxygen species* (ROS).⁸

Radikal bebas bertanggung jawab terhadap kerusakan tingkat sel dan jaringan terkait usia. Pada kondisi normal, terjadi keseimbangan antara oksidan, antioksidan, dan biomolekul. Radikal bebas yang berlebih menyebabkan antioksidan seluler natural kewalahan, memicu oksidasi, dan berkontribusi terhadap kerusakan fungsional seluler. Radikal bebas merupakan penyebab utama terkait proses penuaan, dianggap sebagai satu-satunya proses utama, dimodifikasi oleh genetik dan faktor lingkungan; oksigen radikal bebas bertanggungjawab (karena reaktivitasnya tinggi) terhadap kerusakan tingkat sel dan jaringan terkait usia. Akumulasi radikal oksigen pada sel dan modifikasi oksidatif molekul biologi (lipid, protein, dan asam nukleat) berperan pada penuaan dan kematian sel.⁷

Pada kondisi normal, *reactive oxygen species* (ROS) berperan sebagai "*redox messenger*"

dalam pengaturan jarak interseluler. Stres oksidatif terjadi jika produksi ROS alamiah tidak dapat diseimbangkan oleh kapasitas antioksidan jaringan. ROS berlebihan dapat menginduksi kerusakan komponen seluler secara ireversibel dan menyebabkan kematian sel melalui jalur apoptosis intrinsik melalui mitokondria, sehingga memicu kerusakan DNA mitokondria, disfungsi, dan peningkatan apoptosis sel. Peningkatan apoptosis berhubungan dengan perombakan sel dan pemendekan telomer - ujung DNA yang membatasi jumlah mitosis sel. Peningkatan jumlah telomer yang hilang akibat ketidakseimbangan produksi ROS menjadi salah satu faktor dalam proses penuaan. Akumulasi mutasi DNA mitokondria, gangguan fosforilasi oksidatif, dan ketidakseimbangan ekspresi enzim antioksidan berakhir pada produksi ROS yang berlebihan. Defek rantai respirasi mitokondria dapat menyebabkan produksi ROS yang berlebihan, yang dapat meningkatkan kerusakan oksidatif bukan saja di mitokondria tetapi juga pada kompartemen seluler lainnya.^{6,9}

DNA mitokondria merupakan target kunci dari radikal bebas. Identifikasi reaksi radikal bebas sebagai promotor proses penuaan menyiratkan bahwa intervensi yang bertujuan untuk membatasi atau menghambat reaksi radikal bebas diharapkan turut menurunkan tingkat penuaan dan patogenezis penyakit.⁷ Penurunan stres oksidatif dapat dicapai melalui 3 tahap, yaitu dengan menurunkan paparan ke polutan lingkungan yang mengandung oksidan, meningkatkan jumlah antioksidan endogen dan eksogen, dan menurunkan stres oksidatif dengan menstabilkan produksi dan efisiensi energi mitokondria. Stres oksidatif endogen dapat dipengaruhi dengan dua cara, yaitu dengan mencegah formasi ROS atau menghilangkan efek ROS dengan antioksidan.¹⁰

Oleh karena itu, setiap individu penting membiasakan gaya hidup sehat termasuk di antaranya diet tinggi antioksidan.⁵

Antioksidan

Antioksidan dapat diartikan sebagai molekul yang mampu menstabilkan atau menonaktifkan radikal bebas sebelum menyerang sel. Antioksidan dapat menghambat atau menunda oksidasi sebuah substrat.



Antioksidan endogen dapat dibedakan menjadi antioksidan endogen non-enzimatik (contoh: asam urat, *glutathione*, bilirubin, tiol, albumin, dan faktor nutrisi termasuk di antaranya vitamin dan fenol), dan antioksidan endogen enzimatik (contoh: *superoxide dismutase*, *glutathione peroxidase*, dan *catalase*). Pada orang normal, antioksidan endogen akan menyeimbangkan produksi ROS. Sumber terbanyak antioksidan berasal dari nutrisi terutama golongan fenol.⁵

Beberapa mekanisme kerja antioksidan nutrisi antara lain:

1. Menetralkan radikal bebas
2. Mengurangi konsentrasi peroksida dan memperbaiki oksidasi membran
3. Mendorong besi untuk menurunkan produksi ROS
4. Menetralkan ROS melalui metabolisme lipid, asam lemak bebas rantai pendek, dan kolesterol ester

Manusia memiliki sistem antioksidan kompleks baik enzimatik maupun non-enzimatik yang bekerja sinergis untuk melindungi sel dan sistem organ dari kerusakan akibat radikal bebas. Antioksidan endogen berperan penting menjaga fungsi seluler yang optimal dan kesehatan sistemik secara umum.

Pada kondisi tertentu yang dipicu oleh stres oksidatif, antioksidan endogen menjadi insufisiensi dan memerlukan antioksidan eksogen untuk mempertahankan fungsi seluler yang optimal. Antioksidan enzimatik antara lain: *glutathione peroxidase*, *catalase*, dan *superoxide dismutase*. Antioksidan non-enzimatik antara lain vitamin E, vitamin C, antioksidan tiol (*glutathione*, *thioredoxin*, dan asam lipoik), melatonin, karotenoid, flavonoid alami, dan lain sebagainya.⁵

Dasar ide FRTA (*free radical theory of aging*) adalah bahwa radikal bebas dan ROS lainnya terbentuk tanpa bisa dihentikan karena metabolisme, dan muncul karena aksi beberapa faktor eksogen, biomolekul yang rusak dan akumulasi kerusakan ini adalah penyebab penuaan dan penyakit yang berhubungan dengan usia. Jika FRTA benar maka antioksidan dapat memperlambat penuaan dan memperpanjang masa kehidupan.¹¹

Perubahan gaya hidup dan kebiasaan

makan, seperti pembatasan kalori dan olahraga, terbukti lebih baik memelihara kesehatan tubuh dibandingkan manipulasi genetik pada percobaan hewan.⁹ Suplemen vitamin antioksidan, khususnya vitamin C dan E, dan beberapa komponen sintetis dapat memperpanjang masa hidup pada model hewan. Vitamin C (asam askorbat) adalah antioksidan hidrofilik utama dan *inhibitor* peroksidasi lemak. Pada membran, molekul ini secara cepat menurunkan radikal *a-tocopheroxyl* dan LDL untuk regenerasi *a-tocopherol* dan menghambat propagasi radikal bebas. Vitamin E (*a-tocopherol*) merupakan antioksidan hidrofobik utama pada membran sel dan lipoprotein sirkulasi. Fungsi antioksidannya sangat kuat dibantu oleh regenerasi yang dipromosikan oleh vitamin C. Vitamin E dapat mencegah aterosklerosis melalui inhibisi modifikasi oksidatif.

Coenzim Q (ubiquinol, CoQ) dan asam lipoik dalam bentuk tereduksi dan melatonin merupakan antioksidan yang efisien. *Resveratrol (RSV)* dan *curcumin* juga mempunyai efek anti-penuaan.¹¹

Diet Mediteranean, suatu tipe diet sehat yang terdiri dari buah-buahan, sayur-sayuran, gandum murni, kacang panjang, kacang tanah, lemak sehat, dan anggur merah kaya antioksidan, seperti RSV, diketahui mempunyai efek protektif terhadap kerusakan oksidatif.¹¹ Saat ini, beberapa makanan diketahui mempunyai efek anti-penuaan, berdasarkan kandungan anti-inflamasi dan anti-oksidannya: *berry*; coklat hitam; kacang panjang (karena konsentrasinya yang tinggi pada protein rendah lemak, *inhibitor protease*, fibrin, genistein, dan mineral); ikan; sayur-sayuran; kacang; gandum murni; bawang (karena kandungan polisulfida yang berasal dari bawang yang menjalani katabolisme menjadi *hydrogen sulfide* yang berefek vasodilatasi) dan avokad (sumber utama dari lemak monounsaturated, vitamin dan antioksidan). Beberapa tempat di dunia mempunyai prevalensi oktoagenarian (orang yang berusia antara 80-89 tahun) yang tinggi, di antaranya Okinawa (Jepang), Sardinia (Italia), Loma Linda (California), Ikaria (Yunani), dan Nicoya (Costa Rica). Gaya hidup pada populasi tersebut adalah aktivitas harian yang tinggi, kelakuan yang positif, dan konsumsi diet tinggi buah-buahan, sayuran, dan konsumsi rendah daging.¹¹

Defisiensi mineral dan vitamin cukup penting diperhatikan terkait perubahan diet yang cenderung mengandung kadar rendah mikronutrien akibat teknik agrikultural. Salah satu cara untuk mengatasi defisiensi ini adalah dengan menambahkan nutrisi suplemental tertentu atau fortifikasi makanan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi antioksidan seperti vitamin E, vitamin C, beta karoten, dan resveratrol (pada anggur merah) dapat menurunkan risiko aterosklerosis. Polifenol dan likopen juga dapat menunda progresivitas aterosklerosis ataupun penyakit kardiovaskuler pada umumnya. Akan tetapi, potensi langsung antioksidan (terutama vitamin E) terhadap penyakit Alzheimer masih sulit dinilai. Meski demikian, individu yang mengonsumsi banyak buah dan sayuran serta suplemen vitamin memiliki risiko Alzheimer yang lebih rendah.⁶ Penelitian terbaru mengenai manfaat vitamin E untuk pencegahan kanker menunjukkan nilai proteksi, tetapi tidak menurunkan risiko terjadinya kanker secara signifikan.¹² Suplementasi nutrisi, khususnya antioksidan, terbukti meningkatkan status kesehatan dan meningkatkan usia harapan hidup.⁷

Keterbatasan literatur menyebabkan keterbatasan pengetahuan mekanisme oksidatif dan kurangnya penanda biokimia yang akurat untuk menilai kandungan antioksidan. Namun demikian, terapi antioksidan lebih dini dinilai bermanfaat dan lebih efektif. Kombinasi antioksidan dan lamanya suplementasi juga menjadi salah satu faktor penentu efek antioksidan. Dosis terapi dianjurkan dalam kadar yang cukup karena pemberian berlebih antioksidan tertentu (contoh: suplemen *zinc* >50 mg/hari) justru dapat menurunkan respons imun. Penelitian terbaru tidak merekomendasikan suplementasi antioksidan untuk memodifikasi patofisiologi terkait usia dan kondisi klinis. Masih perlu diteliti mengenai efikasi dan tingkat keamanannya. Faktor-faktor lain seperti mekanisme yang mendasari proses penuaan, hubungan molekul antioksidan yang berbeda, hubungan faktor molekul prooksidan dan antioksidan, patogenesis penyakit terkait oksidatif, dan penanda kadar oksidan serta antioksidan yang akurat masih perlu diteliti lebih lanjut untuk mendapatkan hasil yang maksimal.⁷



SIMPULAN

Radikal bebas terbukti memiliki peran besar dalam proses penuaan. Antioksidan dapat berperan untuk menurunkan laju perubahan

akibat penuaan. Antioksidan merupakan molekul yang mampu menstabilkan atau menonaktifkan radikal bebas sebelum menyerang sel, juga dapat menghambat

ataupun menunda oksidasi. Antioksidan memiliki fungsi preventif dan proteksi terhadap penyakit terkait usia.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Kementerian Kesehatan RI. Gambaran kesehatan lanjut usia di Indonesia. Buletin Jendela Data dan Informasi. 2013;1:9-28
2. Liochev SI. Which is the most significant cause of aging. 2015;4:793-810
3. Magalhaes JP. What is aging [Internet]. 2013 [cited 2016 Apr 7]. Available from http://www.senescence.info/aging_definition.html
4. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Manuel S, Guido K. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-217
5. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. Clinical Interventions in Aging. 2007;2(2):219-36
6. Schöttker B, Brenner H, Jansen E, Gardiner J, Peasey A, Kubinova R, et al. Evidence for the free radical/oxidative stress theory of ageing from the CHANCES consortium: A meta-analysis of individual participant data. BMC Medicine. 2015;13:300
7. Fusco D, Colloca G, Monaco MR, Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. Clinical Interventions in Aging. 2007;2(3):377-87
8. Salmon AB, Richardson A, Perez V. Update on the oxidative stress theory of aging: Does oxidative stress play a role in aging or healthy aging. Free Radic Biol Med. 2010;48(5):642
9. Wang CH, Wu SB, Wu YT, Wei YH. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: Implication in the pathophysiology of aging. Experimental Biology and Medicine. 2013;238:450-60
10. Poljsak B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2011.
11. Bartosz IS, Bartosz G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. Biomed Research International. 2014;1-17
12. Rizvi S, Raza S, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F. The role of vitamin E in human health and some diseases. Sultan Qaboos Univ Med. 2014;14(2):157-65



Up date event Anda

www.kalbemed.com/Events.aspx