

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Obesitas

II.1.1 Definisi Obesitas

Obesitas adalah keadaan tubuh seseorang melebihi berat normal yang diakibatkan penimbunan jaringan lemak tubuh yang berlebih. Obesitas disebabkan oleh jumlah energi yang dikeluarkan oleh tubuh lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah makanan yang masuk. Seseorang yang obesitas dapat dengan mudah diukur dengan menggunakan IMT. Seseorang yang memiliki $IMT > 25,0$ dapat dikatakan kelebihan berat badan atau obesitas. (Nandar et al., 2019)

II.1.2 Klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh diklasifikasikan seperti pada tabel 1 (Kemenkes RI, 2019).

Tabel 1 Klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT)

Kategori	IMT (kg/m^2)
Underweight	$< 18,5$
Normal	18,5- 22,9
Overweight	>23.0 - 24,9
Obesitas I	25,0 - 29,9
Obesitas II	> 30.0

II.1.3 Etiologi Obesitas

1. Etiologi Obesitas

Obesitas terjadi ketika adanya peningkatan penyimpanan energi akibat ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi dari waktu ke waktu sehingga mengakibatkan bertambahnya berat badan yang berlebih. Penyebab obesitas lainnya antara lain penurunan aktivitas fisik, insomnia, gangguan endokrin, obat-obatan, makanan manis, dan metabolisme yang lambat.

2. Patofisiologi Obesitas

Patofisiologi obesitas biasanya tidak diketahui, namun kemungkinan besar disebabkan oleh multifaktorial dan terkait dengan berbagai kontribusi faktor genetik, lingkungan, dan fisiologis.

Faktor genetik tampaknya menjadi faktor penentu utama terjadinya obesitas pada beberapa individu, sedangkan faktor lingkungan lebih penting pada individu lainnya. Jumlah total dan identitas gen yang berkontribusi masih ditentukan. Faktor lingkungan antara lain berkurangnya aktivitas fisik atau pekerjaan, persediaan makanan melimpah, gaya hidup yang relatif kurang gerak, meningkatnya ketersediaan makanan berlemak tinggi, serta faktor budaya dan keyakinan agama (DiPiro. 2017).

Hormon leptin berperan utama dalam pengaturan homeostasis berat badan dan penyimpanan lemak. Leptin akan dilepaskan dari jaringan adiposa, ketika Leptin meningkat maka akan memberi sinyal ke hipotalamus saat simpanan lemak meningkat. Dalam pengaturan obesitas, hormon leptin akan mengalami resisten, dimana kadar leptin akan meningkat sehingga proses penyimpanan lemak juga meningkat (Dipiro. 2017).

II.2 Endotel

Endotelium merupakan lapisan tipis sel yang melapisi permukaan bagian dalam dari sistem kardiovaskuler, sistem limfatika dan jaringan yang melapisi rongga-rongga dalam tubuh. Endotelium membentuk batas antara darah dalam lumen dengan dinding pembuluh darah dan jantung, atau cairan limf atau getah bening dalam lumen dengan dinding pembuluh limf. Sel-sel yang membentuk endotelium disebut sel endotel. Sel endotel yang berkontak langsung dengan darah, disebut sel endotel vaskuler, sedangkan yang berkontak langsung dengan getah bening yang dikenal sebagai sel endotel limfatik. Sel endotel vaskuler membatasi seluruh sistem peredaran darah, mulai dari jantung, pembuluh darah besar, sedang, kecil, sampai kapiler. Sel ini memiliki fungsi yang sangat berbeda dan unik yang penting pada histofisiologi kardiovaskuler. Endotelium yang melapisi permukaan dalam rongga jantung disebut endokardium (Aird, 2007).

Dalam tubuh manusia dewasa terdapat sekitar 60.000 mil pembuluh darah yang terdiri dari arteri, vena dan kapiler. Tunika intima dari pembuluh ini tersusun dari $1-6 \times 10^{13}$ sel endotel dengan berat sekitar 1 kg, dan memiliki luas permukaan antara 300-1000m'. Endotel membentuk lapisan tipis teflon like yang selain berfungsi untuk membatasi dinding pembuluh darah dengan darah yang mengalir didalamnya juga berfungsi untuk mengatur stabilitas peredaran darah, proses inflamasi dan koagulasi. Sejak tahun 1970-an endotelium bukan lagi dianggap hanya sebagai lapisan pembatas pasif antara dinding saluran dengan isinya, tetapi endotelium merupakan lapisan yang sangat aktif secara metabolik. Endotelium berperan penting dalam banyak fungsi fisiologis seperti mengontrol tonus vaskuler dan kelancaran aliran darah, migrasi sel leukosit, menjaga keseimbangan hemostatik, permeabilitas, proliferasi, mencegah agregasi trombosit, regulasi imunitas, inflamasi, angiogenesis, metabolisme dan sebagai organ endokrin (Carman, 2009).

Endotel secara aktif berperan dalam memelihara fungsi dan menjaga kestabilan pembuluh darah dalam tubuh manusia, karena itu gangguan endotel dikaitkan dengan berbagai macam penyakit, seperti: diabetes melitus, aterosklerosis, penyakit jantung dan stroke, hipertensi, multiple sclerosis, lupus

eritematosus sistemik, skleroderma, artritis reumatoid, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), parkinson, hiperkoagulasi darah, trombosis, gangguan pembekuan, gagal ginjal, sindroma metabolik, obesitas, hipertensi, resistensi insulin, sleep apnea, dan glaukoma. Nitric Oxide (NO) atau oksida nitrat dalam hal ini berperan sebagai mediator yang penting pada regulasi pembuluh darah seperti vasodilatasi dan vasokonstriksi pembuluh darah, proses inflamasi, koagulasi dan oksidasi, yang berhubungan dengan keseluruhan kesehatan tubuh manusia, oleh karena itu sangat penting untuk memahami bagaimana endotelium terganggu dan menjadi rusak, serta bagaimana mencegah kerusakan tersebut. Perkembangan yang menarik dalam pemahaman tentang sel endotel adalah dengan terungkapnya molekul pada permukaan sel yang dikenal sebagai molekul adesi. Molekul ini bertindak sebagai reseptor untuk interaksi antar sel leukosit dan endotelium, terutama dalam proses marginasi dan adesi leukosit. Adesi yang kuat antara leukosit dan sel endotel menyebabkan leukosit kemudian dapat melewati sel endotel atau bermigrasi melalui proses yang disebut diapedesis. Beberapa jenis leukosit dapat melewati endotelium, khususnya pada kapiler sebagai bagian dari siklus kehidupan normal sel yang berfungsi memantau agen asing atau antigen dalam jaringan. Sel makrofag yang berasal dari monosit dan nature killer cell yang diproduksi dalam sumsum tulang, juga dapat melewati endotelium untuk mendapatkan akses ke berbagai jaringan tubuh dalam melaksanakan fungsi imunitas. Sel endotel memiliki fungsi sebagai filter selektif yang mengatur transportasi dari gas, cairan dan berbagai molekul melintasi membran sel. Organ yang berbeda memiliki berbagai jenis dan struktur sel endotel yang berbeda, dan dengan hubungan antar sel yang juga berbeda. Sel endotel memiliki karakteristik sebagai berikut (Mehta and Malik,2006).

1. Menghasilkan meditor untuk mencegah pembekuan darah dan menjamin kelancaran aliran darah
2. Penghalang permeabilitas secara selektif
3. Memiliki fungsi endokrin dan parakrin
4. Memiliki fungsi metabolisme dan sintesis

5. Memberikan respon terhadap rangsangan fisik dan kimia dalam sirkulasi
6. Menjaga hemostasis, modulasi aliran darah dan tonus vasomotor
7. Regulasi faktor pertumbuhan
8. Memodulasi pembentukan pembuluh darah baru yang terjadi selama proses penyembuhan luka, angiogenesis, dan vaskulogenesis.
9. Berbagai faktor memicu produksi sitokin yang berperan pada respon imun seperti inflamasi
10. Memungkinkan transportasi zat seperti glukosa dan mengatur aliran cairan dalam pembuluh

II.2.1 Disfungsi endotel

Disfungsi endotel ditandai dengan terjadinya penurunan kemampuan endotel untuk menjalankan fungsi-fungsi homeostasis seperti mengatur tonus sel otot polos pembuluh darah untuk relaksasi dan kontraksi, mengendalikan produksi komponen protrombotik dan antitrombotik, fibrinolitik dan antifibrinolitik, melakukan intervensi dalam proliferasi dan migrasi sel pada adhesi dan aktivasi leukosit, serta proses imunologi dan inflamasi.

Disfungsi endotel berhubungan dengan penurunan kadar oksida nitrat (NO) pada dinding pembuluh darah. NO adalah gas yang dihasilkan oleh metabolisme asam amino L-arginin. Gas ini bekerja secara lokal di dalam pembuluh darah untuk membantu mengatur tonus pembuluh darah dan tugas endotel penting lainnya. Kondisi kesehatan tertentu termasuk diabetes, tekanan darah tinggi, dan gagal jantung dapat membatasi jumlah NO yang diproduksi oleh pembuluh darah atau memengaruhi cara tubuh menggunakan NO yang diproduksi. (Wang M, 2022) Kadar gula darah tinggi pada diabetes diperkirakan dapat berdampak negatif pada kadar NO. (Wang M, 2022) Kekurangan produksi oksida nitrat menyebabkan atau berkontribusi pada:

1. Penyempitan pembuluh darah yang berlebihan (yang dapat menyebabkan hipertensi)

2. Aktivasi trombosit (yang menyebabkan pembekuan darah)
3. Stimulasi peradangan pada dinding pembuluh darah (yang berkontribusi terhadap aterosklerosis)
4. Permeabilitas dinding pembuluh darah terhadap lipoprotein dan berbagai racun yang merusak

Kelainan yang terjadi pada fungsi pembuluh darah cenderung memicu penyakit kardiovaskular. Selain itu, disfungsi endotel dapat secara langsung menyebabkan penyempitan abnormal arteri kecil dan dianggap sebagai faktor signifikan dalam sindrom jantung dan berpotensi disfungsi diastolik. (Modena MG, 2002) Gejala utama disfungsi endotel di arteri koroner adalah nyeri dada dan merasakan sesak napas.

II.2.2 Patofisiologi Disfungsi Endotel

Patofisiologi disfungsi endotel sangat kompleks dan melibatkan banyak mekanisme yang menyebabkan penurunan bioavailabilitas dari suatu zat penting yang dihasilkan oleh endotel yaitu NO. Fungsi NO selain mengatur tonus otot polos pembuluh darah, juga berfungsi menghambat terjadinya agregasi trombosit, inflamasi, stress oksidatif, migrasi dan proliferasi otot polos pembuluh darah serta adhesi leukosit. (Chhabra N, 2009).

II.2.3 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologis lainnya yang dapat dilakukan yakni,

1. Peran Pola Makan

Pola makan yang menyehatkan jantung mendorong pengendalian tekanan darah, yang merupakan faktor risiko penting lainnya untuk penyakit kardiovaskular. Pola makan yang kaya buah-buahan, sayur-sayuran, biji-bijian utuh, dan produk susu rendah lemak. (Roy A, 2017)

2. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik yang teratur membantu menurunkan tekanan darah, yang merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Melakukan latihan aerobik, seperti jalan cepat, jogging, bersepeda, atau berenang, dapat menyebabkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik. Latihan ini

meningkatkan efisiensi jantung dan pembuluh darah, sehingga mengurangi tekanan pada sistem kardiovaskular (Roy A, 2017)

3. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko yang sudah diketahui dengan baik untuk penyakit kardiovaskular, dan efek berbahaya dari merokok pada sistem kardiovaskular dimediasi melalui berbagai mekanisme seperti disfungsi endotel. (Roy A, 2017).

II.2.4 Terapi Farmakologi

Penghambat saluran kalsium (CCB) adalah golongan obat umum yang digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi dan aritmia jantung (detak jantung tidak teratur). (Taqueti VR, 2018). Kalsium adalah mineral yang penting untuk kontraksi otot jantung dan untuk mengatur tonus otot di dinding arteri. CCB bekerja dengan mengurangi jumlah kalsium yang mengalir ke dalam sel otot jantung dan dinding sel arteri.

Ace inhibitor tidak secara langsung menurunkan gula darah, tetapi dapat membantu mengendalikan gula darah. Hal ini karena inhibitor ACE meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin. (Wang M, 2022).

II.3 Parameter Uji Disfungsi Endotel

II.3.1 Elektrokardiogram

Elektrokardiogram (EKG) merupakan alat medis yang dapat mengukur heartbeat dari sinyal EKG dan menampilkannya pada monitor. Sinyal EKG adalah rekaman aktivitas listrik pada permukaan tubuh yang dihasilkan oleh otot jantung (R. D. Anderson, 2019) dengan menampilkan karakteristik morfologi, segmen, amplitude, durasi gelombang, dan interval sebagai sinyal pada EKG.

II.3.2 Kaitan Nitrit Oxide terhadap Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel merupakan perubahan vaskular paling awal yang diamati pada obesitas, suatu kondisi di mana sel endotel beralih ke fenotip pro-aterosklerotik. Hal ini ditandai dengan berkurangnya ketersediaan NO karena

percepatan pemecahannya akibat kelebihan spesies oksigen reaktif (ROS) dan perubahan produksinya oleh eNOS dan pada obesitas, disfungsi endotel juga dipicu oleh sinyal autokrin, parakrin, dan endokrin termasuk peradangan pembuluh darah tingkat rendah, yang sangat berperan dalam mendukung disfungsi endotel dan aterosklerosis. (Virdis, A, 2011)

Nitric oxide (NO) mewakili senyawa utama yang diproduksi oleh sel endotel, yang berasal dari transformasi L-arginin menjadi citrulline melalui aktivitas enzim konstitutif endotel NO sintase (eNOS) dan dilepaskan di bawah pengaruh agonis endotel (misalnya asetilkolin, bradikinin).), dan dengan tegangan geser (Virdis dkk. 2016). NO memberikan banyak efek protektif pada pembuluh darah dengan menyeimbangkan dan/ atau mencegah beberapa mekanisme yang terlibat dalam perkembangan proses aterosklerotik, termasuk adhesi leukosit, ekspresi molekul adhesi, adhesi dan agregasi trombosit, migrasi dan proliferasi sel otot (Virdis dkk. 2008; Flammer dkk. 2012).

II.4 Tanaman Rosella

II.4.1 Klasifikasi

Klasifikasi tanaman rosella (*H. sabdariffa* L.) sebagai berikut :



Gambar 1 .Bunga rosella (*H. sabdariffa* L.)

Kerajaan : *Plantae*

Sub-kerajaan : *Tracheobionta*

Superdivisi : *Spermatophyta*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Subkelas : *Dilleniidae*

Memesan : *Malvales*

Keluarga : *Malvaceae* Jus

Marga : Kembang sepatu L.

Jenis : *Hibiscus sabdariffa* L

II.4.2 Morfologi

Tanaman rosella hidup berupa semak yang berdiri tegak dengan tinggi 0,5-5 meter, memiliki batang yang berbentuk silindris dan berkayu, serta memiliki banyak percabangan. Ketika masih muda, batangnya berwarna hijau. Dan ketika beranjak dewasa dan sudah berbunga, batang rosella berwarna cokelat kemerahan. Pada batang rosella melekat daun-daun yang tersusun, berwarna hijau, berbentuk bulat telur dengan pertulangan menjari dan tepi beringgit. Ujung daun rosella meruncing dan tulang daunnya berwarna merah. Panjang daun rosella dapat mencapai 6-15 cm

dan lebar 5-8 cm. Akar yang menopang batangnya berupa akar tunggal. Mahkota bunganya berbentuk corong yang tersusun dari 5 helai daun mahkota (Widyanto dan Nelistya, 2009). Bunga rosella memiliki beberapa kandungan zat seperti gossypetin, glukosida, hibiscin, flavonoid, theflavin, katekin dan antosianin (Widyanto dan Nelistya, 2008). Antosianin pada bunga rosella mampu memberikan efek perlindungan terhadap penyakit kardiovaskuler, termasuk penyakit hipertensi. Setiap 100 g bunga rosella mengandung 96 mg antosianin.

II.4.3 Kandungan Kimia

Rosella memiliki kandungan seperti protein, vitamin C, vitamin A, mineral, dan komponen bioaktif seperti asam organik, pfitosterol, polifenol, antosianin dan flavonoid, antioksidan yang tinggi direkomendasikan sebagai bahan untuk dikonsumsi. Semakin pekat warna merah pada kelopak bunga rosella, rasanya akan semakin asam dan kandungan antosianin (antioksidan) semakin tinggi. Antosianin disini berperan menjaga kerusakan sel akibat penyerapan sinar ultraviolet berlebih.

II.4.4 Klasifikasi pegagan (*Centella asiatica*)



Gambar 2. Tumbuhan Pegagan (*Centella asiatica*)

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Superdivisi : *Spermatophyta*

Divisi : *Magnoliophuta*

Subkelas : *Rosidae*

Ordo : *Apiales*

Famili : *Apiaceae*

Genus : *Centella*

Spesies : *Centella asiatica* (L.) Urb.

II.4.5 Morfologi pegagan

Pegagan merupakan tanaman herbal yang tidak bertangkai berumur panjang dengan rimpang yang pendek dan geragih yang panjang serta merayap. Tangkaid daun berbentuk seperti pelepah, agak panjang, berukuran 5-15 cm tergantung pada kesuburan tempat tumbuhnya. Sepanjang tangkai daun beralur dan di pangkalnya ada adalah sisik daun yang sangat pendek, licin, tidak berbulu, menyatu dengan pangkal tangkai daun. Daunnya berwarna hijau, terdiri dari 2-10 helai daun, tersusun dalam rozet akar, berbentuk ginjal atau berbentuk kipas dengan tepi bergerigi atau bergerigi, permukaan dan punggung licin, tulang daun berpusat dibagian pangkal dan menyebar ke ujung, serta memiliki diameter 1-7 cm. Tangkai bunga pegagan sangat pendek, keluar dari ketiak daun dan jumlah tangkai bunga

antara 1-5. Bentuk bunga bulat, lonjong, cekung dan ujung runcing dengan ukuran sangat kecil dengan warna sedikit kemerahan (Bermawie, N,S.2008).

II.4.6 Kandungan kimia

tanaman pegagan adalah asiatikosida, tankunisida, isotankunisida, madekasosida, brahmosida, brahminosida, asam brahmik, asam madasiatik, meso-inositol, sentelosida, karotenoid, hidrokotilin, vellarin, tanin serta garam mineral seperti kalium, natrium, magnesium, kalsium, dan besi (Wijayakusuma et al. 1994; Lasmadiwati et al. 2004)

II.4.7 Efek Farmakologi

Beberapa khasiat tanaman pegagan adalah sebagai obat lemah syaraf, demam, bronkitis, kencing manis, psikoneurosis, wasir, dan tekanan darah tinggi dan penambah nafsu makan (Soerahso dkk, 1992 dalam Sutardi, 2017).Metabolit sekunder tumbuhan memiliki peranan bagi tumbuhan yaitu memberikan mekanisme pertahanan terhadap bakteri, virus, dan jamur serta dapat digunakan sebagai prekursor sintesis obat. Pegagan juga digunakan untuk merangsang meningkatkan sistem saraf pusat, konsentrasi serta daya ingat, mempercepat penyembuhan luka, memiliki efek antiinflamasi, mengobati kolik, batuk, disentri, radang, nyeri, kejang, hepatitis, sifilis dan diare.