

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Tinjauan Penyakit

II.1.1. Definisi Obesitas

Obesitas merupakan suatu kondisi yang ditunjukkan dengan akumulasi lemak abnormal atau berlebih yang dapat berpotensi menyebabkan gangguan pada kesehatan individu (WHO.2018). Orang yang mengalami obesitas ditandai dengan memiliki lemak perut (*visceral fat*) yang banyak. Lemak perut (*visceral fat*) dapat disebut juga sebagai lemak intraabdominal, yaitu lemak yang tersimpan di bawah otot dan mengelilingi organ vital. Hal ini yang menyebabkan perut membuncit dan lemak akan mengalami metabolisme di hati. Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara energi pemasukan yang lebih besar dari pada energi pengeluaran dan berlangsung dalam waktu yang lama dan terus-menerus (Yahya. 2017). Faktor yang dapat menyebabkan obesitas antara lain yaitu ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dikeluarkan, pola makan yang buruk, interaksi antar gen, hormon, dan lingkungan (Cerdo dkk. 2019). Metode yang banyak digunakan dalam menentukan tingkatan obesitas yaitu melalui perhitungan *Body Mass Index* (BMI) berdasarkan perbandingan berat badan (BB) dan pengukuran lingkar pinggang. Interpretasi dari perhitungan digolongkan berdasarkan kriteria dari WHO, jika IMT $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ disebut normal, $\text{IMT} > 25,0 \text{ kg/m}^2$ disebut berat badan berlebih (*overweight*), dan $\text{IMT} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ disebut obesitas (Joseph dkk. 2019).

Tabel II. 1 Klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT) (WHO.2019)

BMI (kg/m^2)	Klasifikasi
$< 18,5$	<i>Underweight</i>
$18,5 - 24,9$	<i>Normal</i>
> 25	<i>Overweight</i>
$25,0 - 29,9$	<i>At risk of obesity</i>
$30,0 - 34,9$	<i>Obese I</i>
$35,0 - 39,0$	<i>Obese II</i>
> 40	<i>Obese III</i>

Keterangan: *Body Mass Index* (BMI)

II.1.2. Etiologi

Obesitas dapat terjadi karena ketidakseimbangan dari asupan kalori berlebih, tidak sebanding dengan pembakaran kalori melalui aktivitas fisik sehingga dapat meningkatkan berat badan (Reynolds dkk, 2008). Obesitas dapat disebabkan oleh banyak faktor, antara lain:

a. Faktor Genetik

Genetik merupakan salah satu penyebab terhadap peningkatan obesitas (Dipiro dkk. 2008).

b. Pola makan dan pola hidup

Obesitas terjadi karena gaya hidup yang tidak sehat. Salah satu faktor adalah asupan makanan yang melebihi kebutuhan tanpa diimbangi dengan aktivitas yang cukup, biasa dikenal dengan istilah *sedentary lifestyle* (gaya hidup tanpa banyak bergerak). Ketika mengonsumsi banyak makanan dan tidak diimbangi dengan melakukan aktivitas fisik, maka kelebihan energi akan diubah menjadi lemak yang disimpan di dalam sel-sel lemak. Jika kondisi terjadi secara terus-menerus dan dalam jangka waktu yang lama maka akan terjadi obesitas (Yahya, 2017).

c. Kondisi Medis

Kondisi medis termasuk penyakit *Cushing Syndrome* dan defisiensi hormon atau sindrom genetik seperti *Prader-Willi Syndrome* dapat dikaitkan dengan peningkatan berat badan (Dipiro dkk. 2008).

d. Obat-obatan

Beberapa obat-obatan dapat meningkatkan berat badan seperti insulin, kortikosteroid, antidepresan, antipsikotik, dan beberapa obat antikonvulsan (Dipiro dkk. 2008).

e. Hormonal

Hormon leptin, tiroid, ghrelin, insulin dan estrogen mempunyai peranan dalam kejadian obesitas (Dipiro dkk. 2008).

f. Penurunan aktivitas fisik

Penentu terbesar dalam pengeluaran energi adalah laju metabolisme, yang dinyatakan sebagai pengeluaran energi istirahat atau laju dari metabolisme basal. Aktivitas fisik merupakan faktor utama lainnya yang dapat mempengaruhi pengeluaran energi total (Dipiro dkk. 2008).

II.1.3. Patofisiologi

Obesitas bersifat multifaktorial, melibatkan perkembangan gaya hidup, mekanisme neuronal dan hormonal, serta faktor genetik dan epigenetik, yang dihasilkan dari ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran. Namun, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa asupan dan pengeluaran energi sangat saling berhubungan dan diatur oleh mekanisme yang kompleks dan terkoordinasi yang pada akhirnya memengaruhi hipotalamus, limbik, batang otak, dan pusat sistem saraf pusat lainnya untuk mengatur asupan makanan dan pengeluaran energi (Cerdo dkk. 2019).

Gangguan keseimbangan energi ini dapat disebabkan oleh 2 faktor antara lain yaitu faktor eksogen (obesitas primer) akibat nutrisi (90%) dan faktor endogen (obesitas sekunder) disebabkan adanya kelainan hormonal, sindrom atau defek genetik (meliputi 10%). Hipotalamus memiliki peranan dalam pengaturan keseimbangan energi melalui 3 proses fisiologi yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi laju pengeluaran energi, dan regulasi sekresi hormon. Energi metabolismis dan fisiologis menuntut dan memelihara energi dalam menentukan konsumsi makanan dan pengeluaran energi yang tidak terkait aktivitas. Beberapa hormon dan neuron tampaknya mengendalikan proses pengaturan ini, termasuk leptin yang memberikan umpan balik dari lemak itu sendiri, ghrelin yang dikeluarkan oleh mukosa lambung, berbagai peptida usus, dan beberapa neuropeptida pengatur nafsu makan (Cerdo dkk. 2019).

II.1.4. Terapi Obesitas

1.Terapi Non Farmakologi

Asupan energi dan pengeluaran energi yang tidak seimbang merupakan faktor yang menyebabkan kelebihan berat badan dan obesitas. Salah satu dari terapi penurunan berat badan memerlukan pengurangan asupan energi. Hal ini dapat dicapai dengan cara pembatasan kalori harian dan meningkatkan aktivitas fisik. Strategi terapeutik seperti program intervensi gaya hidup yang komprehensif serta terapi perilaku untuk memudahkan kepatuhan diet dan olahraga. Intervensi gaya hidup komprehensif didasarkan pada kehilangan berat badan dan harus direkomendasikan untuk pasien yang tidak pernah melakukan terapi ini, serta sangat dianjurkan untuk pasien yang sedang menjalani terapi *adjunctive* dengan obat atau operasi bariatrik (Marrie dkk. 2016)

a. Diet Mengurangi Kalori

National Institutes of Health (NIH) merekomendasikan dalam pengurangan asupan kalori sebanyak 500 kilokalori per hari pada orang dengan berat badan berlebih atau *overweight* dan obesitas derajat sedang (dengan $BMI >$ dari 25 kg/m^2 dan $<$ dari 35 kg/m^2), dan penurunan asupan kalori sebanyak 500 sampai 1000 kilokalori per hari direkomendasikan pada orang dengan $BMI >$ dari 35 kg/m^2 (Guyton dkk. 2007).

b. Peningkatan Aktivitas Fisik

Kombinasi dari diet rendah kalori dan peningkatan aktivitas fisik dalam menurunkan berat badan lebih besar dibandingkan dengan terapi sendiri. Aktivitas fisik juga dapat membantu mencegah berat badan kembali dan mengurangi risiko kardiovaskular. Intensitas aktivitas fisik aerobik direkomendasikan untuk kebanyakan pasien. Program yang digabung dengan

berjalan setiap hari adalah pilihan tepat bagi kebanyakan pasien. Aktivitas fisik selama 10 menit selama 3 hari/minggu dengan target tidak kurang dari 30 menit setiap hari, atau jika tidak setiap hari, maka aktivitas fisik seperti aerobik selama 200 sampai 300 menit per minggu direkomendasikan untuk pemeliharaan berat badan atau pencegahan berat badan naik kembali (Marie dkk, 2016).

c. Perilaku

Kepatuhan dalam perubahan gaya hidup merupakan hal yang direkomendasikan dalam meningkatkan keberhasilan penurunan berat badan untuk orang dewasa. Modifikasi perilaku diperlukan untuk mendapatkan manfaat yang maksimal dari kombinasi diet modifikasi dan olahraga. Terapi perilaku yang berhasil mencakup pemantauan asupan makanan secara reguler, aktivitas fisik dan berat badan. Perilaku yang ditargetkan harus direkomendasikan pada pasien anak-anak dan keluarga mereka karena kebiasaan hidup sehat dapat membantu mencegah penambahan berat badan berlebih. Terapi perilaku yang dapat direkomendasikan untuk anak-anak yaitu:

1. Batasi konsumsi minuman manis.
2. Batasi jumlah waktu menonton televisi, komputer dan lain-lain, sampai dua jam atau kurang per hari.
3. Batasi jumlah makanan yang dimakan, terutama makanan cepat saji / instant (Marie dkk, 2016).

2. Terapi Farmakologi

Farmakoterapi untuk obesitas, selain intervensi gaya hidup yang komprehensif dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan kategori *Body Mass Index* BMI 30 kg/m² atau lebih besar, atau BMI 27 kg/m² atau lebih dengan faktor risiko obesitas lainnya. Produk farmakologis untuk penurunan berat badan diklasifikasikan menurut mekanisme kerja, termasuk penekanan nafsu makan dan penekanan penyerapan lemak. Farmakoterapi diindikasikan sebelumnya untuk penggunaan jangka pendek, karena risiko terkait obesitas dapat muncul dengan peningkatan berat badan kembali, perawatan jangka panjang diperlukan untuk meminimalkan hal ini. Berat badan kemungkinan akan kembali jika perubahan gaya hidup tidak dilanjutkan tanpa batas waktu. Obat yang disetujui untuk penurunan berat badan dan mencegah berat badan kembali dapat dilihat pada tabel II.2 (Marie dkk, 2016):

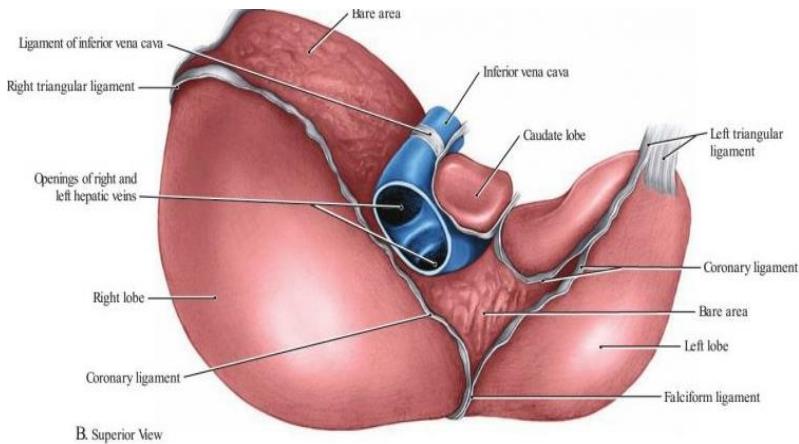
Tabel II. 2 Terapi Farmakologi (Marie dkk, 2016)

Nama Obat	Indikasi	Efek samping
Orlistat (120 mg 3 kali sehari)	Mempertahankan penurunan berat badan dan bertindak secara lokal di saluran pencernaan	Bintik berminyak, flatus, kotoran berlemak atau berminyak, dapat meningkatkan buang air besar, dan inkontinensia tinja.
Diethylpropion (25 mg 3 kali sehari atau 75 mg sekali sehari sebelum makan)	Amin simpatomimetik menunjukan aktifitas farmakologi sebagai amfetamin yang menghasilkan rangsangan sistem saraf pusat dan penekanan nafsu makan, dan di indikasikan untuk penggunaan dalam jangka waktu pendek	Gelisah, pusing, insomnia, euphoria, sakit kepala.

II.2. Hati

II.2.1. Anatomi Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh, menyumbang 2% dari berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg pada rata-rata manusia dewasa, berwarna coklat kemerahan dengan panjang sekitar 20-22,5 cm. Unit fungsional dasar dari hati adalah lobulus hati berbentuk silindris, berdiameter 0,8 mm – 2 mm (Guyton dkk. 2007).



Gambar II. 1 Anatomii Hepar

(Sumber: Extramarks.id)

II.2.2. Fungsi Hati

a. Metabolisme Karbohidrat

Mempertahankan konsentrasi glukosa dalam darah normal. Glukoneogenesis dapat mempertahankan konsentrasi normal glukosa dalam darah, ketika konsentrasi glukosa dalam darah mulai menurun di bawah normal maka glikogen yang disimpan akan kembali ke dalam darah. Sebagian besar dari asam amino dan gliserol dari trigliserida diubah menjadi glukosa, sehingga konsentrasi glukosa dalam darah kembali normal (Guyton dkk. 2007).

b. Metabolisme lemak

Oksidasi asam lemak untuk menyuplai fungsi tubuh yang lain. Asam lemak yang dipecah oleh oksidasi beta membentuk asetil koenzim A (Asetil-KoA) (Guyton dkk. 2007).

c. Metabolisme Protein

Deaminasi asam amino dan pembentukan ureum oleh hati mengeluarkan amonia dari cairan tubuh dan sebagian besar amonia dibentuk melalui proses deaminasi (Guyton dkk. 2007).

II.2.3. Obesitas dan Gangguan Fungsi Hati

Sindrom metabolik yang meliputi obesitas, hiperinsulinemia, resistensi insulin perifer, diabetes mellitus, hipertensi, dan hipertrigliserida dapat meningkatkan terjadinya *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (Rengkung N.P, 2015). *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* merupakan suatu kondisi yang mencakup seluruh spektrum klinis *fatty liver disease* mulai dari *fatty liver/simplesteatosis* hingga steatohepatitis dan sirosis tanpa adanya riwayat konsumsi alkohol dalam jumlah yang signifikan (Chalasani dkk, 2012).

Proses terjadinya NAFLD berkaitan erat dengan adanya sindrom metabolik, dimana terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan dan perombakan dari trigliserid. Adanya resistensi insulin diduga memiliki pengaruh besar pada awal terjadinya NAFLD, karena pada resistensi insulin akan terjadi peningkatan sintesis dan transport trigliserida menuju hati, serta terjadi peningkatan lipolisis khususnya pada adiposa di bagian sentral tubuh, dimana asam lemak (*free fatty acid*) hasil lipolisis tersebut akan dibawa melalui vena porta ke hati untuk diproses dan menyebabkan tingginya kadar FFA pada hati. Lipogenesis serta sintesis trigliserida di hati yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya steatosis hepatic pada sindrom metabolik (Adiwinata R, 2015).

II.3. Short Chain Fatty Acid (SCFA)

Short Chain Fatty Acid (SCFA) adalah asam lemak rantai pendek lurus atau bercabang yang memiliki 1-6 gugus rantai carbon. Asam lemak rantai pendek merupakan produk akhir dari hasil fermentasi bakteri-bakteri yang ada di saluran pencernaan seperti asam asetat, propionat dan butirat. Pengukuran konsentrasi dari SCFA pada feses dapat digunakan sebagai biomarker aktivitas mikrobiota usus dan kesehatan. Berbagai penilitian menunjukkan bahwa SCFA berperan dalam fisiologis saluran cerna, dapat menurunkan inflamasi, meningkatkan penyembuhan jaringan yang rusak, dan berkontribusi dalam metabolisme dan diferensiasi sel tubuh (Kasubuchi dkk. 2015).

a. Asam Asetat

Asam asetat adalah SCFA dengan konsentrasi paling tinggi. Asam asetat dihasilkan dari beberapa bakteri enterik dan bakteri asetogenik sebagai hasil dari fermentasi karbohidrat.

b. Asam Propionat

Produksi dari asam propionat melibatkan 3 jalur yaitu jalur asam suksinat, jalur asam akhirat, dan jalur propandiol. Jalur asam suksinat melibatkan proses dekarboksilasi dari *methylmalonyl-CoA* menjadi *propionyl-CoA*, proses ini dilakukan oleh beberapa bakteri antara lain yaitu bakteri *Firmicutes* dan *Bacteroidetes*. Pada jalur akrilat melibatkan *lactoyl-CoA dehidratase* yang merubah asam laktat menjadi asam propionat. Beberapa bakteri yang terlibat dalam proses ini yaitu bakteri *Veillonellaceae* dan *Lachnospiraceae*, sedangkan pada jalur propandiol melibatkan propionaldehid dehidrogenase yang akan merubah gula deoksi pada karbohidrat menjadi propionat. Proses ini dilakukan oleh mikroorganisme golongan proteabacteria, dan famili *lachnospiraceae*.

c. Asam Butirat

Produksi asam butirat berasal dari jalur metabolisme *CoA-transferase* di mana setiap *butyryl-CoA* di ubah menjadi asam butirat.

II.3.1. Reseptor *Short Chain Fatty Acid* (SCFA)

Free Fatty Acid Receptor (FFAR) dan *G-protein-coupled receptors* (GPCR) merupakan reseptor dari SCFA. Reseptor ini menggunakan SCFA sebagai ligan dan terdapat di beberapa organ tubuh sehingga SCFA dapat berfungsi pada berbagai metabolisme tubuh. Reseptor SCFA terdiri dari FFAR2, FFAR3, dan GPR109 (Kasubuchi dkk. 2015).

a. FFAR2

Free Fatty Acid Receptor 2 (FFAR2) merupakan reseptor dari SCFA yang diaktivasi oleh asam asetat dan asam propionat. *Free Fatty Acid Receptor* diekspresikan pada sel adiposa, sistem endokrin pencernaan, dan jaringan imunitas. Reseptor ini akan menstimulasi pelepasan hormon pencernaan *glukagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *peptide* (PYY). Pelepasan GLP-1 pada sel adiposa dapat menurunkan akumulasi lemak pada sel adiposa sehingga sensitivitas terhadap insulin meningkat, sedangkan FFAR2 yang dihasilkan di jaringan sistem imun dapat memberikan sifat proteksi terhadap penyakit kolitis dengan mengatur respon inflamasi.

b. FFAR3

Free Fatty Acid Receptor 3 diaktivasi oleh asam propionat dan asam butirat. FFAR3 berperan dalam respon imun tubuh dengan cara mempengaruhi respon inflamasi pada tubuh, hematopoiesis dan membantu keseimbangan energi tubuh.

c. GPR109A

Ligan dari *G-Protein Receptor109A* (GPR109A) adalah asam butirat, reseptor ini di ekspresikan pada sel epitel. GPR109A dapat menekan inflamasi di usus dengan cara mendorong dari faktor anti-inflamasi pada sel dendrit dan makrofag di usus besar yang dapat menginduksi diferensiasi *Interleukin-10* (IL-10) untuk memproduksi sel T.

II.3.2. Aplikasi *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) pada kondisi klinis

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa SCFA yang dihasilkan oleh mikrobiota usus yang dapat memberikan efek yang menguntungkan terutama pada metabolisme inang. Tidak hanya dengan memperbaiki kesehatan usus, tetapi juga secara langsung mempengaruhi beberapa fungsi organ sehingga dengan mengetahui persentase dari SCFA maka dapat dinilai keseimbangan metabolismik dari mikrobiota usus yang berkaitan dengan berbagai penyakit seperti *Inflammatory bowel disease* (IBD), penyakit kardiovaskular, *Non Alcoholic Fatty Liver* (NAFLD) dan diabetes (Chalasani N dkk. 2012).

II.4. Tinjauan Tanaman

II.4.1. Daun Katuk (*Sauropus androgynus L.Merr*)

Daun katuk berasal dari keluarga euphorbiaaceae dengan nama latin *Saurophus Androgynus. L Merr.* Daunnya berwarna hijau gelap yang mengandung klorofil berfungsi untuk peremajaan sel. Daun katuk merupakan merupakan jenis tanaman yang sudah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia untuk terapi atau pengobatan berbagai macam penyakit. Bagian tanaman katuk yang digunakan berupa daun yang masih muda. Daun katuk termasuk pada daun yang tunggal, bertangkai dengan panjang 3 mm - 5 mm, helaihan daun berbentuk bundar memanjang, memiliki panjang 2 cm - 4 cm, dan lebar 1,5 cm - 2,5 cm (DepKes. 1989).



Gambar II. 2 Tanaman Daun Katuk (*Sauropus androgynus L.Merr*)

(Sumber: Iplantz.com)

II.4.2. Klasifikasi Tanaman

Tabel II. 3 Klasifikasi Tanaman Daun Katuk (USDA, 2019)

Kingdom	Plantae (Tumbuhan)
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Magnoliopsida
Sub kelas	Rosidae
Ordo	Euphorbiales
Family	Euphorbiaceae
Genus	Sauropus Blume
Spesies	Sauropus androgynus (L) Merr

II.4.3. Nama Daerah

Sumatra: memata, cekop manis, semani; **Jawa:** katuk, babing, katu, katukan, karakur; **Borneo;** Jowaluk; **Bali:** Kayu Manis (Kardono dkk. 2003).

II.4.4 Aktivitas Farmakologi

Aktivitas antioksidan dan imunostimulan dari daun katuk sangat berkaitan sebagai antiobesitas karena keadaan obesitas sering disertai dengan stress oksidasi dan rentan mengalami berbagai penyakit degeneratif (Fernández-Sánchez dkk., 2011). Dalam penelitian Bunawan dkk. 2015, jus dari daun katuk cukup efektif dalam menurunkan berat badan, penurunan tekanan darah, hiperlipidemia, dan konstipasi (Bunawan dkk. 2015). Senyawa saponin dan tanin dalam daun katuk diduga berperan dalam menurunkan bobot badan dan lemak tubuh (Agrawal dkk. 2014).