

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

2.1.1 Definisi

Obesitas merupakan kontributor utama disfungsi metabolik yang melibatkan lipid dan glukosa. Namun, dalam skala yang lebih luas hal ini mempengaruhi disfungsi organ yang melibatkan fungsi jantung, hati, usus, paru-paru, endokrin, dan reproduksi (Dipiro, 2020). Kelebihan massa badan dapat meningkatkan risiko kondisi kronis, seperti yang disebut sebagai sindrom metabolik dan komplikasinya yaitu penyakit kardiovaskular dan stroke serta berbagai macam kanker (Arhire dkk., 2019).

Indek massa tubuh merupakan parameter dalam menentukan seseorang mengalami obesitas atau tidak. Nilai indeks massa tubuh dapat dihitung sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (kg/m^2) dan dikategorikan menjadi empat bagian yaitu:

Nilai IMT	Kategori
$<18,5 \text{ kg/m}^2$	Berat badan kurang
$18,5\text{--}22,9 \text{ kg/m}^2$	Berat badan normal
$23\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$	Kelebihan berat badan
$\geq 25 \text{ kg/m}^2$	Obesitas

Tabel II.1 *Indeks Massa Tubuh*

Sumber : (Lim et al., 2017)

Sebagai perbandingan, indeks massa tubuh juga dikategorikan menjadi empat kelompok menurut klasifikasi konvensional WHO yaitu berat badan kurang ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), berat badan normal ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), kelebihan berat badan ($25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) dan obesitas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (Lim et al. 2017).

2.1.2 Etiologi

Faktor penyebab Obesitas pada remaja bersifat multifaktorial antara lain peningkatan konsumsi makanan cepat saji (fastfood), aktivitas fisik yang rendah, faktor genetik, pengaruh iklan, faktor psikologis, status sosial ekonomi, program gizi, usia dan jenis kelamin merupakan faktor yang berkontribusi terhadap perubahan keseimbangan energi dan

menyebabkan obesitas (Lin et al. 2021) Pada sebagian kecil individu, kelebihan berat badan dapat dikaitkan dengan kondisi medis yang mendasarinya atau efek obat yang tidak diinginkan (Dipiro 2020).

a. Faktor genetik

Faktor genetik berperan penting dalam menentukan obesitas dan distribusi lemak tubuh. Pada beberapa orang, faktor genetik merupakan determinan utama obesitas, namun pada orang lain obesitas dapat disebabkan oleh faktor lingkungan. Kontribusi genetik terhadap fluktuasi aktual dalam indeks massa tubuh (BMI) dan distribusi lemak tubuh diperkirakan 40-70%.

b. Faktor Lingkungan

Banyak perubahan sosial yang berkaitan dengan pembangunan ekonomi. Hal ini termasuk persediaan makanan yang berlimpah dan mudah diakses dan memberikan kenyamanan material pada kehidupan modern di peradaban ini dan juga telah banyak berkontribusi pada pengurangan aktivitas fisik. Kemajuan teknologi telah menghasilkan gaya hidup yang lebih menetap selama waktu kerja dan waktu luang bagi sebagian besar individu. Pada saat yang sama, ketersediaan dan kuantitas makanan tinggi lemak, yang dijual secara aktif dan seringkali lebih nyaman dan lebih murah daripada makanan sehat telah meningkat secara signifikan.

c. Kondisi Medis

Kondisi yang terkait dengan penambahan berat badan termasuk sindromushing iatrogenik dan idiopatik, defisiensi hormon pertumbuhan, insulinoma, defisiensi leptin, dan berbagai gangguan kejiwaan seperti depresi, skizofrenia dan anxiety.

d. Obat-obatan

Peningkatan jumlah obat dikaitkan dengan penambahan berat badan yang tidak diinginkan. Ini termasuk beberapa antikonvulsan (gabapentin, pregabalin, carbamazepine asam valproat), antidepresan (mirtazapine dan antidepresan trisiklik) dan hormon (misalnya, kortikosteroid, insulin, dan medroksiprogesteron).

2.1.3 Patofisiologis

Secara umum obesitas dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan kalori yang diakibatkan asupan energi yang jauh melebihi kebutuhan tubuh. Obesitas terjadi karena adanya kelebihan energi yang disimpan dalam bentuk jaringan adiposa dalam tubuh. Obesitas disebabkan oleh

kelebihan energi yang disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Gangguan keseimbangan energi ini dapat disebabkan oleh faktor ekstrinsik (obesitas primer) akibat faktor nutrisi (90%) dan intrinsik (obesitas sekunder) karena kelainan hormonal, sindrom, atau kelainan genetik (10%). Hipotalamus berperan dalam mengatur keseimbangan energi melalui tiga proses fisiologis yaitu mengendalikan rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi pengeluaran energi, dan mengatur sekresi hormon (Gadde et al., 2018).

2.1.4 Epidemiologi

Menurut data National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) II memperkirakan bahwa angka prevalensi obesitas pada orang dewasa di Amerika Serikat mencapai 15% pada tahun 1976 hingga 1980 (Ogden et al., 2007). Pada tahun 2015 sampai dengan 2016, angka prevalensi obesitas meningkat dua kali lipat dan mempengaruhi sebesar 39,8% dari populasi orang dewasa sementara obesitas parah mempengaruhi sebesar 7,7% dari populasi orang dewasa (Autoridad Nacional del Servicio Civil, 2021). Sementara peningkatan angka prevalensi obesitas tampaknya sedikit menurun dalam beberapa tahun terakhir, namun pencegahan obesitas tetap menjadi prioritas kesehatan masyarakat karena prevalensinya yang cukup tinggi. Anak-anak dan remaja yang memiliki kelebihan bobot badan atau obesitas memiliki risiko kematian dini dan morbiditas yang lebih tinggi saat dewasa (Kelsey et al., 2014). Prevalensi obesitas menggunakan titik potong 30 kg/m² bervariasi menurut jenis kelamin dan ras atau etnis di Amerika Serikat. Pria Asia non-Hispanik sebanyak 10,1% dan wanita sebanyak 14,8% memiliki prevalensi obesitas terendah dibandingkan kelompok etnis lain, meskipun mereka mengembangkan komplikasi terkait obesitas pada BMI lebih rendah daripada ras atau etnis lain. Prevalensi obesitas tertinggi diamati di antara wanita kulit hitam non-Hispanik sebesar 54,8% dibandingkan dengan 36,9% untuk pria kulit hitam non-Hispanik (Autoridad Nacional del Servicio Civil, 2021). Selain dilihat dari perbedaan gender hal ini juga dapat dilihat dari tingkat pendidikan. Wanita kulit hitam tanpa gelar sarjana berisiko lebih besar mengalami obesitas dibandingkan dengan pria kulit hitam. Pendidikan yang dikaitkan dengan status sosial ekonomi juga berkorelasi dengan kelompok orang yang mengalami obesitas. Prevalensi obesitas paling besar pada mereka yang berpendidikan sekolah menengah atau kurang di antara wanita dan pria kulit putih non-Hispanik, wanita kulit hitam non-Hispanik, dan wanita Hispanik (Ogden et al., 2017).

2.1.5 Terapi Farmakologi

Berikut daftar obat yang disetujui Food & Drug Administration (FDA) dan *European Medicines Agency (EMA)* dalam pengobatan kelebihan berat badan dan obesitas yaitu antara lain : (Wilding, 2017)

a. Orlistat

Penghambat selektif lipase pankreas, yang dengan demikian memoderasi pencernaan usus dan penyerapan lemak. Terjadi pengurangan penyerapan lemak hingga 30% dengan dosis harian 120 mg tiga kali sehari dengan makanan. Tanpa resep formulasi obat orlistat disetujui di Amerika Serikat dengan pengurangan harian dosis 60 mg tiga kali sehari. Obat diminum dalam waktu 1 jam setelah mengkonsumsi makanan yang mengandung lemak untuk melihat efeknya. Namun jika makan dilewatkan atau tidak mengandung lemak, dosis orlistat dapat dihilangkan (Yanovski and Yanovski, 2014)

b. Phentermine/Topiramat

Phentermine adalah simpatomimetik yang merangsang pelepasan noradrenalin yang dapat menekan nafsu makan, sementara topiramate adalah antikonvulsan yang meningkatkan penurunan berat badan yang terkait dengan penggunaan phentermine meskipun mekanisme penekanan nafsu makan tidak jelas. Dosis yang direkomendasikan untuk kombinasi phentermine-topiramate diberikan secara bertahap, sebanyak 3,75 mg phentermine dan 23 mg topiramate sekali sehari selama 2 minggu dan kemudian meningkatkan dosis menjadi 7,5 mg phentermine dan 46 mg topiramate sekali sehari. Setelah 12 minggu terapi, dosis dapat ditingkatkan lagi menjadi 11,25 mg phentermine dan 69 mg topiramate selama 2 minggu dan kemudian ditingkatkan lagi menjadi dosis maksimum 15 mg phentermine dan 92 mg topiramate setiap hari. Demikian, ketika penggunaan terapi akan dihentikan dosis harus diturunkan secara bertahap dengan mengambil dosis setiap hari selama minimal 1 minggu untuk mencegah kemungkinan pengendapan kejang (Services, 2011).

c. Lorcaserin

Lorcaserin digunakan sebagai penekan nafsu makan melalui aktivasi reseptor 5-HT_{2C} hipotalamus (Wilding, 2017). Pada dosis yang direkomendasikan 10 mg dua kali sehari, lorcaserin secara selektif dapat mengaktifkan reseptor 5-HT_{2C} pusat pada neuron pro-opiomelanocortin hipotalamus anoreksigenik. Aktivasi reseptor 5-

HT2C sentral ini dapat menghasilkan penekanan nafsu makan, yang mengarah pada pengurangan asupan energi dan peningkatan rasa kenyang. Pada uji klinis yang dilakukan didapatkan keberhasilan lorcaserin yang digunakan dalam kombinasi dengan LCD serta olahraga terbukti berpengaruh terhadap penurunan berat badan yang sederhana namun secara signifikan lebih besar dibandingkan dengan plasebo (Smith et al., 2010).

d. Naltrekson/Bupropion

Naltrexone merupakan antagonis opiat, sementara bupropion adalah inhibitor reuptake dopamin dan noradrenalin yang lemah. Dalam kombinasi obat-obatan ini dapat meningkatkan rasa kenyang melalui peningkatan pelepasan melanocyte-stimulating hormone (MSH) yang dimediasi sel hipotalamus pro opiomelanocortin (POMC) yang mengarah pada pengurangan asupan makanan dan peningkatan pengeluaran energi. Dosis yang direkomendasikan untuk kombinasi naltrexone-bupropion diberikan secara bertahap, dimulai dengan satu tablet yaitu 8- mg naltrexone/90-mg bupropion per hari dan perlahan-lahan meningkatkan dosis selama 4 minggu menjadi dosis pemeliharaan yaitu dua tablet dua kali sehari. Kemudian dosis dinaikkan lebih besar dari 32 mg naltrexone dan 360 mg bupropion yaitu sebanyak empat tablet per hari tidak dianjurkan. Pasien harus disarankan untuk tidak mengambil dosis dengan makanan tinggi lemak karena hal ini akan mengakibatkan peningkatan paparan sistemik baik naltrexone dan bupropion (Hollander et al., 2013).

e. Liraglutida

Liraglutide adalah agonis peptida-1 (GLP-1) seperti glukagon. Liraglutida dapat meningkatkan penurunan berat badan dengan meningkatkan rasa kenyang melalui stimulasi hipotalamus dan menunda pengosongan lambung, sehingga mengurangi asupan makanan. Liraglutide diberikan secara subkutan dan tersedia dalam pena multidosis yang telah diisi sebelumnya. Ketika digunakan untuk menurunkan berat badan, jadwal peningkatan dosis 5 minggu dianjurkan untuk meningkatkan tolerabilitas efek samping GI. Ini harus dimulai dengan dosis 0,6 mg setiap hari, dan meningkat setiap minggu sebesar 0,6 mg hingga dosis pemeliharaan akhir 3 mg setiap hari. Jika pasien tidak dapat mentolerir efek samping GI pada titik mana pun selama fase peningkatan dosis, peningkatan dosis dapat ditunda selama seminggu (Dipiro, 2020).

2.1.6 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi dapat dilakukan dengan mengonsumsi makanan yang seimbang dan sesuai dengan yang dibutuhkan oleh tubuh. Mengonsumsi makanan rendah lemak, karbohidrat dan tinggi protein atau sering disebut dengan diet dapat menjadi salah satu terapi non farmakologi pada penyakit obesitas. Asupan makanan dan pengeluaran energi menjadi salah satu penentu terhadap penurunan bobot badan. Kebutuhan lemak, karbohidrat, protein serta mikronutrien harus seimbang sesuai yang dibutuhkan oleh tubuh maka sebelum melakukan makan sehat atau diet ini sangat dianjurkan untuk melakukan konsultasi terlebih dahulu dengan ahli gizi (Autoridad Nacional del Servicio Civil, 2021)

2.2 Hipertensi

2.2.1 Definisi

Hipertensi merupakan penyakit umum yang didefinisikan sebagai tekanan darah arteri yang terus meningkat. Dan dapat ditandai dengan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih dari 140 mmHg dan 90 mmHg (normal). Hipertensi merupakan salah satu penyakit tidak menular dan menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia (World Health Organization, 2021b). Selain itu, penderita hipertensi terus mengalami peningkatan dan berisiko penyakit jantung, stroke dan penyakit lainnya (Arianto 2018). Jika tidak terdeteksi dari awal dan tidak mendapatkan perawatan yang lebih baik dapat menimbulkan kerusakan organ tubuh (Ainsyah et al. 2018).

Menurut Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2018 menyebutkan bahwa kasus hipertensi pada orang dewasa dengan usia lebih dari 18 tahun semakin meningkat, terbukti pada tahun 2013 Sebanyak 25,8% dan meningkat pesat pada tahun 2018 yaitu sebanyak 34,1% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Prevalensi hipertensi menurut World Health Organization (WHO) yang terjadi pada orang dewasa meningkat dari 594 juta orang pada tahun 1975 menjadi 1,1 miliar pada tahun 2015. Diperkirakan 1,28 miliar orang dewasa berusia 30-79 tahun di seluruh dunia menderita hipertensi, sebagian besar tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah (World Health Organization, 2021b)

2.2.2 Etiologi

Pada pasien hipertensi dengan tekanan darah lebih tinggi dari 90% dapat diklasifikasikan ke dalam hipertensi primer atau esensial. Hipertensi primer merupakan peningkatan tekanan darah yang disebabkan oleh faktor genetik yang mempengaruhi keseimbangan natrium atau jalur pengatur tekanan darah lainnya. Selain itu, pada pasien dengan tekanan darah kurang dari

10% dapat diklasifikasikan ke dalam hipertensi sekunder. Hipertensi sekunder merupakan peningkatan tekanan darah yang disebabkan oleh terjadinya disfungsi ginjal akibat penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular. Selain itu penggunaan obat-obatan secara langsung maupun tidak langsung dapat menyebabkan atau memperburuk hipertensi (Dipiro, 2020).

2.2.3 Patofisiologi

Beberapa faktor fisiologis mengontrol tekanan darah dan kelainan dari faktor-faktor ini merupakan komponen potensial dalam perkembangan hipertensi esensial. Hal ini termasuk disfungsi baik pada humoral yaitu sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) atau mekanisme vasodepresor, mekanisme saraf abnormal, cacat pada autoregulasi perifer, dan gangguan pada natrium, kalsium, dan hormon natriuretik. Selain itu masih banyak dari faktor-faktor ini secara kumulatif dipengaruhi oleh RAAS multifaset, yang pada akhirnya mengatur tekanan darah arteri. Dan kemungkinan besar tidak ada satu faktor yang bertanggung jawab penuh terhadap terjadinya hipertensi (Dipiro, 2020).

2.2.4 Epidemiologi

Menurut American College Of Cardiology (ACC) dan American Heart Association (AHA) hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih dari 130/80 mm Hg. Oleh karena itu, prevalensi hipertensi telah meningkat secara signifikan. Hampir sebanyak 46% orang dewasa di Amerika dengan usia lebih dari 20 tahun memiliki hipertensi (Muntner et al., 2018). Meskipun prevalensi secara keseluruhan telah meningkat, hanya 1,9% yang memerlukan terapi obat tambahan karena sebagian besar pasien yang baru didiagnosis hanya memerlukan terapi nonfarmakologis. Salah satu penyebab terjadinya hipertensi adalah usia karena prevalensi tekanan darah tinggi lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita sebelum usia 65 tahun dan serupa antara usia 65 dan 74 tahun. Namun, setelah usia 74 tahun, lebih banyak wanita yang memiliki tekanan darah tinggi daripada pria. Sebanyak 1,4% tingkat prevalensi tertinggi pada kulit hitam non-Hispanik (59% pada pria, 56% pada wanita), diikuti oleh kulit putih non-Hispanik (47% pada pria, 41% pada wanita), orang Asia non-Hispanik (45% pada pria, 36% pada wanita), dan Hispanik (45% pada pria, 42% pada wanita). Nilai tekanan darah meningkat seiring bertambahnya usia, dan sangat umum terjadi pada pasien yang lebih tua. Risiko seumur hidup terkena hipertensi di antara mereka yang berusia 55 tahun ke atas yang normotensif lebih tinggi sebanyak 90%. Sebagian besar pasien mengalami peningkatan tekanan darah sebelum mereka didiagnosis

dengan hipertensi, dengan sebagian besar diagnosis terjadi antara dekade ketiga dan kelima kehidupan (Whelton et al., 2018).

2.2.5 Terapi Farmakologi

Berikut golongan obat-obatan yang dapat digunakan untuk terapi hipertensi antara lain :
(Dipiro, 2020)

a. Angiotensin Converting Enzym Inhibitors (ACEi)

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi) memproduksi Angiotensin II yang memiliki peran utama dalam regulasi tekanan darah arteri. Angiotensin-Converting-Enzym didistribusikan pada banyak jaringan dan terdapat dalam beberapa jenis sel yang berbeda, namun lokasi utamanya terdapat pada sel endotel. Oleh karena itu, tempat utama produksi angiotensin II adalah di pembuluh darah. Mekanisme ACEi memblokir ACE, sehingga bekerja dengan cara menghambat konversi angiotensin I menjadi Angiotensin II. Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat yang merangsang sekresi aldosteron, menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan air dengan disertai hilangnya kalium dengan memblokir ACE, terjadi vasodilatasi dan penurunan aldosteron.

Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitors juga memblokir degradasi bradikinin dan merangsang sintesis zat vasodilatasi lainnya seperti prostaglandin E2 dan prostasiklin. Karena ACEi menurunkan tekanan darah pada pasien dengan aktivitas renin plasma normal, bradikinin dan mungkin produksi jaringan ACE penting pada hipertensi. Peningkatan bradikinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACEi, tetapi juga bertanggung jawab atas efek samping batuk kering. ACEi dapat secara efektif mencegah atau menurunkan LVH dengan mengurangi stimulasi langsung angiotensin II pada sel miokard.

Obatan-obatan yang termasuk ke dalam golongan ACEi yaitu benazepril, kaptopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril dan trandolapril.

b. Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)

Mekanisme kerja ARB mengikat reseptor angiotensin tipe I (ATI) yang ditemukan di otot polos pembuluh darah, kelenjar adrenal, dan jaringan lain.

Angiotensin II merupakan efektor dari sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA), yang berperan penting dalam mempertahankan Na^+ dan cairan, sehingga membantu menjaga tekanan darah. Angiotensin II juga meningkatkan transmisi simpatis dengan merangsang pelepasan norepinefrin dan merangsang sistem saraf pusat untuk meningkatkan dorongan simpatis, yang menyebabkan peningkatan lebih lanjut dalam tekanan darah. Angiotensin receptor blocker menghambat berbagai efek angiotensin II berupa vasokonstriksi dan sekresi aldosteron, sehingga terjadi natriuresis dan diuresis yang membantu menurunkan tekanan darah.

Obat-obatan yang termasuk ke dalam golongan ARBs yaitu azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, olmesartan dan valvasartan.

c. Calcium Channel Blockers (CCBs)

Pada terapi farmakologi hipertensi obat golongan CCB ini terbagi menjadi dua macam yaitu CCB dihidropiridin dan CCB nondihidropiridin. Golongan CCB memiliki indikasi kuat pada penyakit jantung iskemik stabil. Dengan indikasi yang meyakinkan, obat hipertensi golongan ini digunakan sebagai terapi tambahan untuk kelas obat antihipertensi lainnya. Golongan CCB memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat masuknya kalsium melintasi membran sel. Ada dua jenis saluran kalsium berpintu tegangan yaitu saluran tipe L dan saluran tipe T. Namun CCB yang tersedia saat ini hanya memblokir saluran tipe-L yang menyebabkan vasodilatasi koroner dan perifer.

Obat-obatan yang termasuk ke dalam golongan CCB dihidropiridin antara lain amlodipin, felodipin, nifedipin, nisoldipin sedangkan obat-obatan yang termasuk ke dalam CCB nondihidropiridin antara lain verapamil dan diltiazem.

d. Beta Bloker (BB)

Obat-obatan yang termasuk ke dalam golongan BB antara lain BB selektif (atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol tartrate, nebivolol), BB non-selektif (nadolol, propranolol dan timolol) dan kombinasi alfa dan beta blockers (carvedilol dan labetalol).

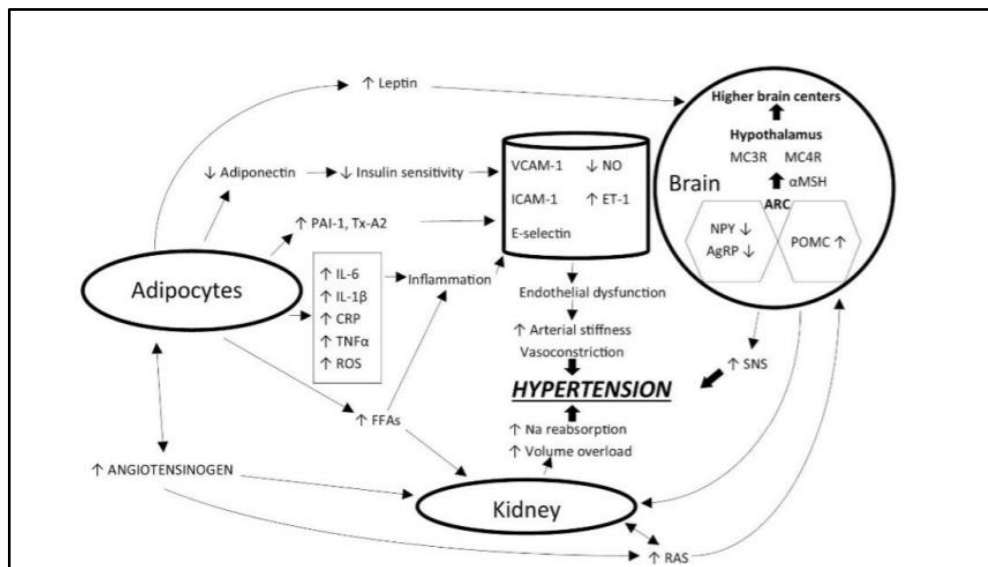
e. Diuretik

Obat-obatan yang termasuk ke dalam golongan diuretik yaitu chlorothiazide, chlorthalidone, hydrochlorothiazide, metolazone, dan indapamide.

2.2.6 Terapi Nonfarmakologi

Terapi non farmakologi untuk pasien hipertensi adalah dengan cara memodifikasi gaya hidup. Terapi yang dapat dilakukan untuk hipertensi ini yaitu melakukan penurunan berat badan dengan cara diet, mengurangi asupan garam, melakukan aktivitas fisik seperti olahraga, dan mengurangi asupan alkohol (Whelton et al., 2018). Modifikasi gaya hidup ini terbukti dapat menurunkan tekanan darah secara perlahan. Selain menurunkan tekanan darah pada pasien dengan hipertensi yang diketahui, kepatuhan ketat terhadap modifikasi gaya hidup dapat menurunkan perkembangan kasus hipertensi pada pasien dengan peningkatan nilai tekanan darah (Muntner et al., 2018)

2.3 Hubungan Obesitas Dengan Hipertensi



Gambar II. 1 Hubungan Obesitas Dengan Hipertensi

Sumber : (Leggio et al., 2017)

Hubungan obesitas dan hipertensi telah diakui sejak awal abad kedua puluh ketika tekanan darah pertama diukur dalam populasi, dan hubungan antara berat badan dan tekanan darah didemonstrasikan secara prospektif dalam Framingham Heart Study pada 1960-an (William, 1967). Adiposit sebagai sel sekretori endokrin aktif, serta organ kekebalan yang menghasilkan banyak adipokin yang berbeda untuk memodulasi peradangan dan berbagai proses metabolisme didalam tubuh (Han et al., 2007). Pada kondisi fisiologis yang normal adiposit atau sel lemak menghasilkan mediator antiinflamasi adinopektin, IL-10, IL-4, Nitric Oxide yang berfungsi untuk meningkatkan sensitivitas insulin. Selain menghasilkan mediator anti inflamasi, pada kondisi kelebihan bobot badan adiposit menghasilkan sitokin pro inflamasi diantaranya IL-6, IL-1 β , TNF- α , ROS dan CRP yang berkontribusi pada perkembangan penyakit metabolik. Adinopektin disekresikan oleh jaringan adiposa yang bertugas sebagai pengatur homeostasis dan meningkatkan sensitivitas insulin didalam tubuh. Pada saat massa adiposa mengalami peningkatan maka terjadi penurunan adinopektin yang menyebabkan terjadinya resisten insulin (Lim et al., 2014). Begitu pula dengan leptin yang juga sama disekresikan oleh jaringan adiposa, ketika massa adiposa bertambah maka akan terjadi peningkatan leptin yang menyebabkan tidak terkendalnya nafsu makan juga rasa lapar dan dapat meningkatkan aktivitas saraf simpatis (Haynes et al., 1997). Ketika hal ini terjadi maka akan terjadi perubahan profil vaskular dan disfungsi endotel (Kotsis et al., 2010). Endotel menghasilkan NO yang bertugas sebagai pemeliharaan pembuluh darah dengan pelebaran pembuluh darah. Jika

ketidakseimbangan NO terjadi maka dapat meningkatnya produksi superoksida dan penurunan ketersediaan NO. Dimana hal ini mengakibatkan vasokonstriksi dan terjadinya peningkatan kekakuan arteri (Cameron et al., 2016). Angiotensinogen yang diproduksi oleh sel adiposa dilepaskan ke dalam sistem peredaran darah, yang dimana bila angiotensinogen meningkat maka akan terjadi peningkatan pula pada aktivitas Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS). Yang dimana RAAS ini berfungsi sebagai sistem dalam tubuh yang berperan dalam meregulasi tekanan darah dan jika terjadi peningkatan yang kemudian dapat menyebabkan ketidakseimbangan maka akan terjadi peningkatan retensi air dan natrium di tubulus ginjal dan menyebabkan tekanan darah meningkat. atau hipertensi (Hall et al., 2015).

2.4 Pegagan

2.4.1 Deskripsi Pegagan

Centella asiatica (juga dikenal sebagai *Centella asiatica*(L.) Urb. atau Pegagan) adalah obat tradisional Cina dengan nilai obat yang luas yang umum digunakan di negara-negara Asia Tenggara (Sun et al. 2020). Pegagan adalah tanaman herba sepanjang tahun yang memiliki bunga berwarna merah dan putih. Pegagan juga memiliki buah bergelantungan Kecil dan mempunyai bentuk yang pipih atau lonjong, dengan aroma yang harum dan rasa pahit. Pegagan adalah tumbuhan yang tidak memiliki batang, namun memiliki rimpang dengan ukuran pendek yang merayap dengan panjang rimpang berkisar antara 10-80 cm. Akar pegagan keluar dari bonggol dan memiliki banyak cabang dan biasanya terbentuk tanaman baru dari cabang tersebut. Daun tunggal, dengan panjang batang 515 cm, berbentuk kuncup, bergerigi dan berbentuk roset yang terdiri terdiri dari 2-10 helai daun (H. jannah 2018).

2.4.2 Klasifikasi Pegagan

(Plantamor, 2021)

- Kingdom : Plantae
- Subkingdom : Tracheobionta
- Superdivisi : Spermatophyta
- Divisi : Magnoliophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Subkelas : Rosidae
- Ordo : Apiales
- Famili : Apiaceae
- Genus : *Centella*

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



Gambar II. 2 Tanaman Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urb)

Sumber: (Plantamor, 2021)

2.4.3 Kandungan Kimia Tanaman

Pada penelitian yang dilakukan (Djoko et al. 2020) pada ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) didapatkan bahwa pada ekstrak herba pegagan memberikan hasil yang positif pada hasil penapisan fitokimia yaitu tanaman pegagan ini positif mengandung golongan senyawa alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid, glikosida, triterpenoid, dan steroid. Pegagan juga memiliki komponen kimia utama yaitu triterpenoid, flavonoid, dan minyak atsiri. Kandungan triterpenoidnya terdiri dari Asiatic acid, Madecassic acid, Asiaticoside dan Madecassoside (Fitriyani, Sujono, and Aisyah 2020), dimana kandungan triterpenoid ini memiliki aktivitas sebagai penyembuh luka dan asiaticoside yang berfungsi dapat meningkatkan perbaikan dan penguatan sel-sel pada jaringan kulit, mengurangi sklerosis, menstimulasi pertumbuhan kuku, rambut dan jaringan ikat (Meliana and Septiyanti 2016). Dan kandungan flavonoid pada tanaman pegagan ini memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin (Tulung, Bodhi, and Siampa 2021).

2.4.4 Aktivitas Farmakologi

Centella asiatica yang dikenal dengan nama pegagan di Indonesia. Pegagan biasa digunakan dalam pengobatan tradisional oleh masyarakat dan telah terbukti memiliki berbagai aktivitas farmakologi salah satunya sebagai antibakteri (Yunita and Sari, 2020), antioksidan (Mareta,

2020), antidiabetes (Tulung et al., 2021), antiaging (Meliana and Septiyanti, 2016), antiacne (Khairiah and Rahmi, 2020) dan sebagai antihipertensi (Hasimun dkk., 2021)