

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Obesitas

II.1.1. Definisi Obesitas

Obesitas merupakan kondisi simpanan lemak berlebih dan biasanya ditandai dengan peningkatan berat badan yang abnormal saat dilakukan peninjauan BMI atau *Body Mass Indeks* (Sukandar, 2011).

Obesitas diakibatkan oleh ketidakseimbangan energi yang masuk dengan energi yang dibakar dengan waktu cukup lama. Hal ini disebabkan karena asupan kalori yang tinggi dengan konsumsi makanan tinggi lemak dan karbohidrat tanpa ada dukungan pola hidup sehat dan aktivitas pembakaran lemak yang sebanding. Kalori yang berlebih akan disimpan dalam bentuk lipid di jaringan adiposa dan dapat mengakibatkan resistensi leptin serta meningkatkan nafsu makan dan bobot badan (World Health Organization, 2006).

Menurut Mayo Clinic (2021), Untuk mendiagnosis obesitas, dokter biasanya akan merekomendasikan beberapa pengecekan setelah dilakukan pemeriksaan fisik. Tes yang dilakukan biasanya:

- a) Meninjau riwayat medis dari pasien.
- b) Pemeriksaan fisik umum.
- c) Menghitung BMI pasien.
- d) Mengukur lingkar pinggang pasien.
- e) Meninjau masalah kesehatan penyerta

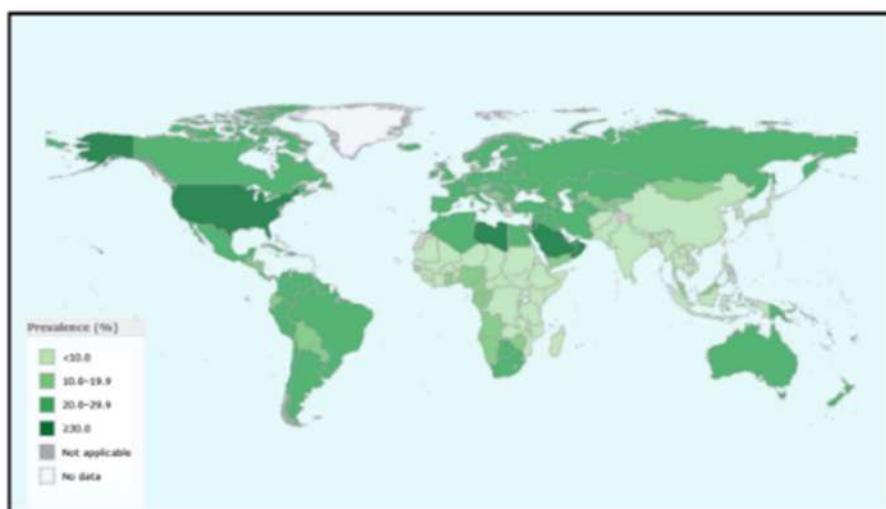
Kelebihan berat badan dapat ditinjau dari nilai *Body Mass Indeks* (BMI) atau Indeks Massa Tubuh (IMT). Kondisi dimana nilai BMI seseorang mencapai lebih dari 25 kg/m² atau BMI lebih dari 30 kg/m³ bisa dikatakan bahwa orang tersebut dapat terindikasi mengalami obesitas (Dipiro J.T, 2011).

Di abad ke-21, Obesitas muncul sebagai problematika kesehatan yang cukup serius dan salah satu faktor penyebab dari kematian yang dapat dicegah. Beberapa dari masalah ini memiliki resiko kematian yang besar dan biasanya kondisi penyakit

tersebut semakin memburuk karena adanya obesitas seperti penyakit arteri koroner, hipertensi berat, gangguan fungsi jantung, diabetes mellitus (tipe 2), obesitas sindrom hipoventilasi dan sleep apnea, sirosis, stasis vena dan hiperkoagulabilitas dengan peningkatan risiko emboli paru, serta panniculitis nekrotikans (Barness, 2007).

II.1.2. Epidemiologi Obesitas

Proporsi epidemik dalam skala global menetapkan bahwa obesitas merupakan masalah utama kesehatan yang perlu dijadikan sorotan sehingga hal ini sering menjadi topik penelitian sebagai bentuk preventif dari timbulnya penyakit lain yang mengarah kepada sindroma metabolik. Secara garis besar, terdapat kurang lebih 1 Miliar orang kelompok dewasa menderita obesitas, dan diantara kelompok tersebut, penderita obesitas klinis diperkirakan sebanyak 300.000.000 orang dimana hal ini berperan aktif sebagai faktor utama penyakit kronis dan kecacatan yang dapat menurunkan harapan hidup secara global (World Health Organization, 2021).



Gambar II.1. Peta sebaran pengidap obesitas menurut WHO (World Health Organization, 2018)

Kelebihan berat badan dan obesitas jika ditinjau secara general dari jenis kelamin dan umur, diperkirakan pada tahun 2015 kasus ini mencapai 609.000.000 masyarakat dunia di usia dewasa yang mewakili 39% dari total 1.900.000.000 dilihat dari populasi di dunia. Kasus *overweight* dan obesitas pada wanita lebih rentan pada usia 45 – 49 tahun mengikuti siklus menopause pada wanita. Pada pria obesitas lebih rentan terjadi

pada rentang usia antara 20 dan 44 tahun. Obesitas secara umum lebih rendah pada pria dibandingkan wanita ditinjau dari semua kelompok usia dari penderita obesitas. Kasus kelebihan berat badan dan obesitas biasanya dialami pada umur 20 tahun dan seterusnya dan puncaknya antara usia 50 - 65 tahun (Chooi, 2019).

Menurut data dari NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), Angka obesitas di dunia meningkat > 2 kali lipat dalam 4 dekade terakhir. Pada tahun 2008, 1.500.000.000 masyarakat dalam rentang usia dewasa (di atas 20 tahun) mengalami kelebihan berat badan dan lebih dari 1/3 nya terindikasi obesitas. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan di tahun 2015 sekitar 2.300.000.000 penduduk dalam rentang usia dewasa akan menderita kelebihan bobot badan dan 700.000 orang dari populasi akan terindikasi obesitas. Pada tahun 2005, sedikitnya 20.000.000 anak di bawah umur mengalami kelebihan berat badan. Pada tahun 2010 hampir 43.000.000 anak di bawah umur 5 tahun (balita) terindikasi mengalami kelebihan bobot badan. Pada tahun 2010 di AS 15% remaja dan anak-anak adalah obesitas (1 dalam 6). Sekitar 300.000 kematian per tahun diduga disebabkan oleh obesitas. Obesitas merupakan faktor penyebab kematian nomor 2 yang dapat dicegah di dunia setelah merokok. Risiko kematian lebih rendah pada BMI 20–25 kg/m² pada bukan perokok. BMI di atas 32 telah dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi secara signifikan pada wanita pada usia 16 tahun tindak lanjut dan di Eropa, 7,7% kematian terkait kelebihan berat badan. Obesitas dapat mengurangi harapan hidup sebesar enam hingga tujuh tahun dan untuk penderita obesitas berat (BMI > 40) dapat mengurangi harapan hidup sebesar 10 tahun (Simona, 2015).

Berdasarkan hasil Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) pada tahun 2018, angka penderita obesitas pada orang dewasa meningkat secara signifikan yaitu 21,8% jika dibandingkan dengan data pada tahun 2013 yaitu 14,8%. Peningkatan angka prevalensi juga terjadi pada kasus kelebihan berat badan atau *overweight* dari angka 11,5% di tahun 2013 naik menjadi 13,6% di tahun 2018 (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

II.1.3. Etiologi Obesitas

Obesitas memiliki patogenesis plurifaktorial. Kombinasi faktor yang kompleks (lingkungan internal dan eksternal faktor) berpengaruh secara signifikan terhadap

kelebihan berat badan. Gangguan sentral terdiri dari ketidakseimbangan antara asupan kalori yang dikonsumsi dan yang dibakar (pola makan buruk dan kurangnya aktifitas fisik yang menjadi gaya hidup). Identifikasi dari semua faktor etiologi dan risiko adalah pentingnya untuk diberikan pengobatan dan profilaksis.

Menurut (Isabelle, 2017), Ada beberapa kondisi yang menjelaskan sebagian besar penyebab dari obesitas :

Tabel II.1. Macam – macam penyebab obesitas

FAKTOR	KETERANGAN
Genetika	Beberapa kelainan gen telah diidentifikasi mengalami peningkatan "protein terkait agouti" yang ditemukan dalam konsentrasi yang lebih tinggi pada orang gemuk, di hipotalamus (situs modulasi asupan makanan), <i>Defect</i> dari gen reseptor Melanocortin-4 (MCR-4), kekurangan leptin atau resistensi terhadap leptin merangsang asupan makanan.
Lingkungan	Kurangnya aktivitas fisik, tingkat asupan makanan tinggi lemak dan gula yang tinggi , kurangnya konsumsi buah dan sayur, suplai makanan cepat saji yang berlimpah.
Asupan Kalori	Asupan kalori yang tidak seimbang dengan aktivitas fisik dan melebihi kebutuhan kalori yang dibutuhkan dapat menyebabkan obesitas.
Neurontransmiter dan neuropeptide	Neuropeptide Y memberi rangsangan selera makan atau rasangan lapar. Hal ini dapat berpengaruh pada asupan kalori yang dikonsumsi.
Aktivitas Fisik	Peningkatan aktivitas fisik yang tidak rutin memberikan hasil penurunan yang tidak tetap.
Kondisi Medis	Kondisi medis tertentu seperti Cushing's syndrome, Hipotiroidisme, sindrom genetik seperti Prader-Willi's syndrome dan lesi hipotalamik.

Pengaruh Obat	Konsumsi sulfonilurea, insulin, antidepresan, tiazolidindion, antipsikotik, dan beberapa anti konvulsi.
----------------------	---

II.1.4. Patofisiologi Obesitas

Obesitas memiliki patofisiologi yang melibatkan banyak sekali faktor meregulasi penyimpanan dan pembakaran kalori. Fungsi homeostasis yang abnormal seperti obesitas menghasilkan *imbalance* antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dibakar. Berikut beberapa patofisiologi mengenai obesitas :

a) Nafsu makan di SSP

Nafsu makan merupakan suatu proses penghantaran sinyal makan di jaringan SSP terutama di hipotalamus. Banyak neurotransmitter dan neuropeptide Y di jaringan saraf yang diidentifikasi dapat memberikan stimulasi atau mendepresi sinyal nafsu makan di otak yang dapat berpengaruh pada asupan kalori total (Dipiro J.T, 2011). Banyak senyawa neuropeptida yang berpengaruh kepada nafsu makan di dalam hipotalamus. Peptida kunci yang dimaksud dalam proyeksi ini dianggap sebagai neuropeptida Y dan hormon perangsangan α -melanosit dimana melibatkan reseptor melanokortin dalam inti paraventrikular. Neuropeptide Y adalah stimulator makan paling kuat, dan aksi hormon perangsang α -melanosit di reseptor melanocortin 3 dan 4. Hipotalamus lateral telah disebut sebagai pusat "lapar" di dalam otak. Yang paling menonjol dari peptida hipotalamus lateral ini adalah orexin yang dapat meningkatkan rangsangan asupan makanan di dalam hipotalamus lateral. Stimulator neuropeptida penting lainnya dari makan yang terutama berasal dari hipotalamus lateral adalah hormon pemekat melanosit. Neuron di hipotalamus lateral menggunakan orexin dan hormon konsentrasi melanosit untuk berkomunikasi dengan neuron lain di seluruh otak dan dengan demikian mempengaruhi sejumlah fungsi di luar nafsu makan adalah salah satu penghambat penting dalam makan (Klaauw, 2018).

b) Sinyal Nafsu Makan secara Perifer

Sinyal nafsu makan perifer juga secara dramatis mempengaruhi asupan makanan. Sel sel adiposa mensekresikan hormon leptin, yang bekerja pada nukleus arkuata hipotalamus dan merespon bagian lain pada otak untuk mengurangi nafsu makan, dan meningkatkan pengeluaran energi. Studi yang dilakukan pada tikus yang kekurangan leptin dan manusia mengungkapkan bahwa pemberian leptin eksogen menghasilkan penurunan berat badan yang signifikan. Namun, terapi penggantian leptin rekombinan pada manusia gemuk yang tidak kekurangan leptin belum terbukti berhasil, karena manusia gemuk tampaknya resisten leptin. Leptin memberi sinyal pada sistem saraf pusat tentang status massa sel lemak. Leptin juga telah ditemukan untuk mengatur berbagai fungsi di luar sistem saraf pusat, termasuk sekresi insulin dan glukokortikoid, reproduksi, dan transportasi glukosa dalam usus kecil. Sinyal periferal lain yang penting untuk pemrosesan nafsu makan otak termasuk beberapa hormon usus, terutama yang dikeluarkan oleh usus sebagai respons terhadap berlalunya makanan yang dicerna seperti glukagon yang terkait peptida-1, oxyntomodulin, dan peptida YY. Ghrelin merupakan hormon usus penting lainnya yang dilepaskan dari perut bagian distal dan duodenum yang merangsang nafsu makan. Disfungsi pada faktor-faktor ini dapat mengganggu fungsi homeostatis yang mengatur keseimbangan energi. Manipulasi eksogen sinyal saraf dan hormon perifer terkait dapat memberikan pendekatan farmakoterapi masa depan untuk manajemen obesitas (Zhao, Shu, & Zhang, 2014).

c) Keseimbangan energi

Keseimbangan antara total kalori relative yang masuk terhadap total kalori yang dibakar oleh seseorang dari waktu ke waktu sangat menentukan derajat dari penyakit obesitas. Aktivitas metabolisme yang tinggi pada seorang individu adalah penentu besarnya energi eksitasi yang dicapai. *Resting energy expenditure* (REE) didefinisikan sebagai energi yang dikeluarkan oleh seseorang saat istirahat dalam kondisi netralitas termal. *Basal Metabolic Rate* (BMR) didefinisikan sebagai *Resting energy expenditure* yang diukur dengan segera setelah bangun di pagi hari, setidaknya setiap 12 jam setelah makan terakhir. Dalam hal ini tingkat metabolisme meningkat setelah makan, berdasarkan pada komposisi dan porsi

makan. Dalam pengamatan ini tingkat metabolisme mencapai maksimum sekitar 1 jam setelah makan dikonsumsi dan kembali ke tingkat basal 4 jam setelah makan. Peningkatan laju metabolisme adalah efek termogenik dari makanan. Resting energy expenditure mengukur total energi dari keadaan sadar dan mungkin termasuk efek termogenik residual dari makanan sebelumnya; dengan demikian biasanya lebih tinggi dari tingkat metabolism yang diukur selama tidur tenang. Aktivitas fisik adalah faktor utama lainnya yang mempengaruhi pengeluaran energi total dengan komponen yang paling bervariasi (Yan, Zheng, & Lee, 2021).

d) Penyimpanan *peripheral* dan *thermogenesis*

Ada 2 jenis jaringan adiposa yang dimiliki manusia dengan fungsi yang berbeda, yaitu jaringan adiposa putih dan coklat. Jaringan adiposa putih memiliki fungsi sebagai pembuatan/produksi, pelepasan dan penyimpanan lipid. Sedangkan untuk jaringan adiposa coklat biasanya diyakini hanya ditemukan pada bayi, namun seiring berjalannya waktu kini diketahui jaringan adiposa coklat pun banyak terdapat pada orang dewasa. Jaringan adiposa jenis ini dikenal dengan kemampuannya terhadap eksitasi energi melalui respirasi mitokondria yang tidak terpisahkan. Kedua jenis jaringan adiposa ini dipersarafi oleh stimulasi adrenergik di reseptor β -adrenergik (β 1, β 2, dan β 3) dan sistem saraf simpatik untuk mengaktifkan lipolisis dan meningkatkan pembakaran kalori dalam otot rangka dan jaringan adiposa. Pada individu yang mengalami kenaikan berat badan berlebih serta penderita obesitas, polimorfisme secara genetik telah teridentifikasi dalam sistem reseptor β 2 - dan β 3. Hal ini meningkatkan faktor risiko terjadinya disfungsi adrenergic (Zhao, Shu, & Zhang, 2014).

II.1.5. Peran Trigliserida pada Obesitas

Trigliserida merupakan komponen lipid utama dalam berbagai jenis makanan dengan bentuk sederhana yang terdiri dari tiga asam lemak dan saling berhubungan dengan gliserol tunggal (Almatsier S, Soetardjo S, & Soekatri M, 2011). Ada sekitar 98% dari jumlah lemak total dan 2% nya adalah kolesterol & fosfolipid (bentuk ester & bebasnya). Trigliserida terdapat dalam jumlah yang banyak dan disimpan di otot rangka, jaringan adiposa, paru – paru, hati serta usus. Keberadaan trigliserida sangat

bermanfaat sebagai energi dalam proses metabolism. Dalam kasus penderita obesitas, trigliserida disimpan untuk memenuhi kebutuhan energi dalam jangka waktu lama, bahkan bisa berbulan-bulan (Dashty M, 2014).

Tiga bentuk lemak yang paling sering teridentifikasi pada trigliserida dalam darah diantara nya ada asam oleat, asam palmitat, dan asam stearate. Dalam pemanfaatannya, proses pengolahan trigliserida untuk energi pada tahap pertama adalah hidrolisis dari trigliserida berubah menjadi gliserol dan asam lemak. Selanjutnya gliserol dan asam lemak didistribusikan melalui darah ke jaringan yang aktif sebagai tempat terjadinya oksidasi pada zat tersebut untuk memproduksi energi. Pada saat gliserol didistribusikan ke dalam jaringan aktif, bentuk gliserol akan segera diubah oleh enzim yang ada di dalam intrasel menjadi gliserol 3-fosfat (Guyton AC & J.E. Hall, 2007).

Ada 2 tempat yang memproduksi gliserol 3-fosfat yaitu jaringan adiposa dan hati. Di jaringan adiposa, G3P dihasilkan dari proses reduksi DHAP (dihidroksiaseton fosfat yang merupakan metabolit glikolisis) oleh G3PDH (dehydrogenase gliserol-3-fosfat). Dalam hati, G3P dibuat oleh fosforilasi gliserol menggunakan gliserol kinase dan ATP. Gliserol dari degradasi adipocyte-TAG dikirimkan ke hati melalui sirkulasi (Jain JL, 2005).

Kemudian, dua molekul asil-CoA berinteraksi dan bersatu dengan G3P menggunakan lemak-asil-CoA transferase atau fosfatidat sintetase untuk membuat asam fosfatidat, asam fosfatidat dengan bantuan fosfatase, kehilangan satu gugus fosfat dan menghasilkan DAG (digliserid). DAG (digliserid) dengan bantuan synthase, bersatu dengan ekstra asil-CoA dan menghasilkan TAG (trigliserida). TAG (trigliserida) kemudian diangkut ke VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) hati. Gliserol juga dapat mengikuti glukoneogenesis untuk menghasilkan glikogen dan glukosa (Dashty M, 2014).

Kadar trigliserida dalam darah dapat dipengaruhi oleh berbagai sebab, diantaranya:

- 1) Asupan protein (Dashty M, 2014).
- 2) Diet tinggi karbohidrat berkontribusi 60% dari intake energi (Grundy SM, 2001).
- 3) Peningkatan asupan lemak (Hidayati SN & Irawan R, 2009)
- 4) Faktor genetik, misalnya pada hipertrigliseridemia
- 5) Stress (Dashty M, 2014)
- 6) Usia (Dashty M, 2014)
- 7) Hormon-hormon dalam darah seperti hormon tiroid dan insulin (Dashty M, 2014)
- 8) Penyakit hati (Ganong, 2005)

Penumpukan lemak berlebih yang dialami oleh penderita obesitas mengakibatkan peningkatan jumlah FFA (*Free Fatty Acid*) yang selanjutnya akan dihidrolisis oleh LPL (*Lipoprotein Lipase*) di jaringan endotelium. Penumpukan lemak merangsang produksi oksidan yang berdampak negatif terhadap bagian mitokondria dan RE (Retikulum endoplasma). *Free Fatty Acid / FFA* yang dieksitasi / direlease karena terjadinya penumpukan lipid berlebih dapat menginhibisi berlangsungnya lipogenesis sehingga proses klirens serum triasilglicerol terhambat dan menimbulkan kondisi hipertrigliseridemia atau peningkatan kadar trigliserida dalam darah (Adam, 2009). Resistensi insulin juga dapat menimbulkan beberapa kondisi diantaranya adalah menghambat proses lipogenesis dengan mengurangi glukosa *intake* melalui bantuan transporter glukosa serta mengaktivasi HSL (*Hormone Sensitive Lipase*) pada *adipose tissue* (jaringan adiposa) sehingga meningkatkan proses lipolisis trigliserida di *adipose tissue / jaringan adiposa*. FFA (asama lemak bebas) yang dihasilkan akan menjadi trigliserida kembali dan menjadi bagian dari *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) di hati. Oleh karena itu VLDL (*enriched triglyceride* VLDL = *large* VLDL) yang diproduksi pada kondisi resistensi insulin akan sangat kaya akan trigliserida, disebut VLDL kaya trigliserida atau VLDL besar (Murray R.K., Granner D.K., & dkk, 2006).

II.1.6. Peran Stress Oksidatif pada Obesitas

Dalam kondisi sehat dan normal selalu ada homeostasis redoks yang terjadi di sel, ketidakseimbangan dalam homeostasis redoks menyebabkan stres oksidatif (OS). Obesitas dapat meningkatkan beban metabolismik dan mekanik pada miokardium, bobot tubuh yang besar. Konsumsi makanan tinggi lemak mengarah pada pembentukan peroksidasi lipid, radikal bebas dan reaktif oksigen spesies. Peroksidasi lipid adalah proses yang menghasilkan radikal bebas dan biasanya terjadi di setiap struktur membran sel. Obesitas meningkatkan peroksidasi lipid plasma yang telah dikonfirmasi oleh penelitian pada model tikus obesitas. Peroksidasi lipid pada subjek penelitian pasien obesitas telah dilaporkan oleh beberapa subjek (Agrawal & Singh, 2017).

MDA adalah malondialdehid yang merupakan molekul aldehida dengan bobot rendah yang dapat dihasilkan dari radikal bebas yang berinteraksi pada asam lemak tak jenuh pada membran biologis. Penentuan MDA digunakan untuk pemantauan peroksidasi lipid dalam sampel biologis. Semua mekanisme ini juga merangsang enzim antioksidan untuk aktif tetapi selama periode pada waktu tertentu simpanan enzim antioksidan akan habis dan tidak dapat mengatasi peningkatan *Oxidative Stress* (Sabitha, 2014).

Stres oksidatif memiliki peran penting dalam resistensi insulin dan komplikasi diabetes. Peningkatan kandungan asam lemak dan metabolitnya juga mengurangi sensitivitas insulin di jaringan yang berbeda yaitu otot, hati, jaringan adiposa. Lipotoksisitas dapat menginduksi stres oksidatif dan inflamasi serta mengganggu sinyal insulin. Pada tingkat seluler, stres oksidatif terdiri dari peningkatan produksi reaktif spesies oksigen (ROS) melalui intervensi enzimatik, non-enzimatik (hiperglikemia, oksidasi glukosa) serta jalur mitokondria (rantai pernapasan mitokondria, xantin oksidase, sikloooksigenase, lipokksigenase, NADPH oxidase). NADPH oksidase muncul sebagai penghasil ROS utama enzim pada sindrom metabolismik. ROS berinteraksi dengan PUFA, menghasilkan produk sampingan lipid reaktif (radikal lipoperokside, peroksidasi lipid dan produk degradasi seperti aldehida) yang cenderung berinteraksi dengan makromolekul seperti protein dan DNA dan menyebabkan disfungsi seluler (Sohet & Neyrinck, 2009).

II.2. Penanganan Obesitas

II.2.1. Terapi Non-Farmakologi

Terapi nonfarmakologis yang dapat dilakukan adalah peningkatan aktivitas fisik, pengurangan asupan kalori, serta modifikasi perilaku (Mayo Clinic, 2021).

a) Defisit Kalori

Pada orang dewasa biasanya direkomendasikan untuk melakukan *low calory diet* dengan cara defisit kalori. *Low calory diet* membutuhkan defisit kalori hingga 1.200 kkal / hari. Tetapi penanganan seperti ini tidaklah mudah dan instan terutama bagi individu dengan berat badan besar akan membutuhkan pola pembiasaan yang ekstra dan rutin.

b) Peningkatan Aktivitas Fisik

Peningkatan aktivitas fisik dapat mencapai pembakaran kalori lebih besar daripada kalori yang dikonsumsi. Hal ini sangat diperlukan dalam program penurunan berat badan serta menstabilkan berat badan ideal yang sudah dicapai. Jika dikombinasikan dengan modifikasi perilaku dan kalori defisit , hal ini dapat mendukung keberhasilan dari program penurunan berat badan dan memperbaiki penyakit penyerta yang berkaitan dengan obesitas dan sindroma metabolik lainnya.

c) Modifikasi Perilaku

Modifikasi perilaku bertujuan untuk meningkatkan kesadaran individu tentang perilaku hidup sehat, menentukan kepatuhan pada pasien dan memberikan motivasi pada pasien. Hal ini biasanya meninjau kesadaran individu terhadap diet dan olahraga. Modifikasi perilaku biasanya diperkuat oleh dukungan social untuk mencegah kambuhan untuk kembali pada pola kebiasaan yang lama.

d) Bedah Bariatric

Operasi untuk penurunan berat badan dikenal sebagai bedah/operasi bariatrik. Operasi bariatrik dilakukan ketika terapi non-farmakologi seperti diet dan

olahraga tidak berhasil atau ketika pasien memiliki masalah kesehatan yang serius terkait berat badan seperti penderita obesitas dengan BMI $40 \text{ kg} / \text{m}^2$ (Obesitas III, obesitas morbid), atau antara $35\text{-}39,9 \text{ kg} / \text{m}^2$ (Obesitas II) yang disertai dengan penyakit komorbid lainnya (seperti diabetes tipe 2 atau tekanan darah tinggi).

II.2.2. Terapi Farmakologi

Orlistat merupakan salah satu obat yang dapat diberikan khusus untuk penanganan terkait obesitas. Orlistat memiliki mekanisme kerja adalah meminimalisir absorpsi lemak pada makanan di dalam tubuh. Penggunaan orlistat juga bisa digunakan sebagai penstabil diet/penurunan berat badan agar bobot badan ideal yang sudah dicapai tetap stabil. Terapi orlistat dapat dihentikan setelah peninjauan selama 12 minggu saat penurunan berat badan tidak lebih dari 5% terhitung dari awal diberikannya terapi tersebut (Joint Formulary Committee, 2019).

Obat anti-obesitas dapat diberikan untuk pasien yang memiliki BMI $28 - 30 \text{ kg} / \text{m}^2$, di mana terapi non-farmakologis gagal mencapai penurunan berat badan secara realistik. Pemberian suplemen mineral dan vitamin dapat dipertimbangkan untuk memilihara asupan gizi seimbang dan biasanya diutamakan pada pasien anak yang masih mengalami masa tumbuh kembang atau usia lanjut. Terapi obat untuk obesitas sangat terbatas terkait dengan kontraindikasi, efek samping dan biaya tinggi. Penggunaan Sibutramine sudah dihentikan pada tahun 2010 karena meningkatkan risiko kardiovaskular. Obat – obat yang berperan sebagai penurunan berat badan yang disetujui oleh FDA mungkin hanya digunakan sebagai bagian dari program penurunan bobot badan seperti aktifitas fisik dengan *low calory diet* pada penderita obesitas dengan $\text{BMI} > 30$ tanpa penyerta atau faktor risiko akibat obesitas dan untuk pasien dengan $\text{BMI} = 27$ terhadap penyakit atau faktor risiko akibat obesitas. Perlu terus dilakukan evaluasi efikasi dan keamanan dalam pengelolaan terapi obat untuk pasien obesitas terkait efek samping yang ditimbulkan (National Institutes of Health, 2000).

II.3. Daun Katuk

II.3.1. Klasifikasi Daun Katuk



Gambar II.2. Daun Katuk (Plantamor, 2022)

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Tracheophyta*
Subdivisi : *Spermatophytina*
Kelas : *Magnoliopsida*
Ordo : *Malpighiales*
Famili : *Euphorbiaceae*
Genus : *Sauropus*
Spesies : *Sauropus androgynus* (L.) Merr. (Integrated Taxonomic Information System, 2022).

II.3.2. Deskripsi Klasifikasi Daun Katuk

Tanaman katuk adalah tanaman yang tumbuh dalam jangka waktunya menahun serta dan tumbuh secara merumpun. Bentuknya seperti semak berkayu dan bercabang dengan tinggi mencapai 2,5 - 5m. Tanaman katuk secara morfologi terdiri dari bunga, daun, batang, akar, biji dan buah. Daun katuk memiliki akar yang cenderung menyebar serta dapat tumbuh mencapai kedalaman tanah antara 30 – 50cm. Daun katuk memiliki batang dengan hijau berkomposisi tegak dan berkayu. Memiliki bentuk daun yaitu majemuk genap berukuran kecil dan berbentuk bulat yang tersusun dalam tangkai daun (Bunawan, 2015).

II.3.3. Kandungan Kimia Daun Katuk

Di masyarakat Indonesia , daun katuk sering dikonsumsi sebagai herbal yang memberikan banyak manfaat. Manfaat daun katuk diantaranya adalah mengobati demam, memperbanyak ASI, serta mengobati bisul dan borok. Hal ini dikarenakan daun katuk memiliki banyak sekali kandung senyawa *bioactive* yang bermanfaat seperti saponin, tanin, alkaloid, flavonoid, protein, fosfor, kalium, dan berbagai macam jenis vitamin (Sampurno, 2007). Senyawa *bioactive* tersebut memiliki khasiat sebagai antidiabetes, antioksidan, antibesitas, antiinflamasi menginduksi laktasi dan anti mikroba (Wiradimadja R, 2006).

Kandungan flavonoid dari daun katuk memiliki aktivitas antioksidan sebagai antibesitas. Penyakit obesitas biasanya disertai dengan adanya *oxidative stress* (stress oksidatif) sehingga tumbuhan ini dapat dijadikan solusi sebagai antibesitas dengan cara menurunkan stress oksidatif yang dialami penderita obesitas (Arista M, 2013). Komponen utama nukleosida dari daun katuk yaitu uridin dan 5'-deoksi-5'-metilsulfinil adenosin, asam amino seperti metionin, triptofan, dan lisin yang relatif tinggi. Sedangkan kandungan utama flavonoidnya adalah 3-diglukosilkaemferol dan 3-glukosil-7-ramnosilkaemferol (Sánchez, 2011).

II.4. Herba Pegagan

II.4.1. Klasifikasi Herba Pegagan



Gambar II.3. Herba Pegagan (Plantamor, 2022)

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Tracheophyta*
Subdivisi : *Spermatophytina*
Kelas : *Magnoliopsida*
Subkelas : *Rosidae*
Ordo : *Apiales*
Famili : *Apiaceae*
Genus : *Centella*
Spesies : *Centella asiatica* (L.) Urb. (Integrated Taxonomic Information System, 2022).

II.4.2. Deskripsi Herba Pegagan

Centella asiatica atau herba pegagan adalah tanaman dengan daun bertangkai dengan panjang 10 – 15 sentimeter (cm). Daunnya memiliki warna hijau tua dengan permukaan bagian atasnya yang halus dan bagian bawah sedikit berambut dengan warna putih. Hal ini karena modifikasi di jaringan epidermis yang disebut trikoma daun. Setiap tangkai daun pegagan yang tumbuh biasanya memiliki daun berjumlah 5 daun. Ujung daun pegagan biasanya bergigi dan berbentuk bulat dengan pangkal

daun yang tumpul. Struktur tulang daunnya menjari dan setiap helaian daunnya berbentuk oval (Susetyarini, Latifa, & Wahyono, 2020).

II.4.3. Kandungan Kimia Herba Pegagan

Centella Asiatica memiliki kandung saponin, triterpenoid, triterpenoid genin, flavonoid, fitosterol, dan minyak atsiri. Bahan aktif saponin dan triterpenoid meliputi sentelosida, asiatiscosa, asam asiatik dan madekosida serta kandungan lain seperti taninfitosterol, minyak volatile, asam amino, flavonoid dan karbohidrat. Senyawa yang efektif seperti *Asiatic acid* dan asam madecassic berkhasiat sebagai antioksidan yang telah ditinjau secara *in vivo* dan *in vitro* serta mengatur metabolisme lipid dengan efek antioksidan dengan peningkatan LCAT dan SR-BI. Maka dari itu, *Centella asiatica* memiliki potensi untuk digunakan sebagai *oxidative stressor* atau *lipid regulatory* (Zhao, Shu, & Zhang, 2014).

II.5. Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan senyawa *bioactive* menggunakan pelarut organik dalam pembentukan ekstrak. Ekstrak adalah hasil akhir yang didapat dari ekstraksi tanaman obat dengan ukuran partikel yang ditentukan serta menggunakan metode dan medium pengekstraksi sesuai dengan kestabilan senyawa *bioactive* yang diinginkan (Agoes, 2010).

a) Maserasi

Maserasi merupakan proses ekstraksi simplisia kering dengan penambahan pelarut organik disertai pengadukan pada suhu ruang (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2000).

b) Perkolasi

Perkolasi tidak melewati tahapan penyaringan perkolat, namun metode perkolasi memiliki kerugian tersendiri yaitu jumlah penyari lebih boros dan waktu yang diperlukan jauh lebih lama. Perkolasi biasanya dipilih untuk mengekstraksi bentuk serbuk kering seperti simplisia keras yaitu kulit dari batang, biji, buah, akar dan kayu (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2000).

c) Refluks

Refluks merupakan jenis metode ekstraksi dengan penambahan pelarut organik suhu tertentu (biasanya pada titik didihnya) dengan jumlah pelarut yang dibatasi dan waktu yang telah ditentukan. Metode refluks berjalan relatif konstan dengan adanya proses pendinginan balik (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2000).

d) Soxhlet

Soxhlet merupakan metode ekstraksi yang dilakukan secara kontinu dengan proses yang relatif konstan menggunakan alat soxhlet khusus dan penambahan pelarut yang selalu baru (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2000).

e) Digesti

Digesti merupakan ekstraksi untuk simplisia dengan senyawa *bioactive* yang bersifat termostabil dengan pemanasan pada temperature 40 – 50°C. Jika cairan penyari yang digunakan adalah air, maka proses digesti dapat menggunakan vakum agar mengontrol suhu didih cairan penyari tidak > 60°C (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2000).

f) Infusa

Infusa merupakan ekstraksi untuk simplisia dengan senyawa *bioactive* yang bersifat termostabil dengan pemanasan pada temperature 96-98°C yang dilakukan selama 15 – 20 menit (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2000).