

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

2.1.1 Definisi Obesitas

Obesitas merupakan penambahan lemak dalam tubuh secara berlebihan dengan tidak seimbangnya pasokan kalori yang dibutuhkan tubuh. Obesitas adalah salah satu penyakit paling umum di negara-negara berkembang (Novri et al., 2021). Metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur dan mengidentifikasi obesitas yaitu Indeks Masa Tubuh (IMT) dengan cara berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat. Menurut Himpunan Sosial Obesitas Indonesia (HISOBI) seseorang dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) nya lebih dari 25 kg/m² diklasifikasikan sebagai orang yang mengalami obesitas (Nugraha et al., 2022).

Tabel 1 Klasifikasi Indeks Masa Tubuh (HISOBI,2022)

Klasifikasi	Indeks Masa Tubuh (kg/m ²)
BB Kurang (<i>underweight</i>)	<18.5
BB lebih (<i>overweight</i>)	>23
Dengan risiko (<i>at risk</i>)	23.0 – 24.9
Normal	18.5 – 22.9
Kegemukan (<i>obese</i>) I	25 – 29.9
Kegemukan (<i>obese</i>) II	>30.0

2.1.2 Etiologi dan Patofisiologi 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. 2019).

2.1.3 Dampak Obesitas

Obesitas pada dasarnya menyebabkan kecacatan dini dan progresif. Risiko penyakit metabolik (diabetes melitus tipe 2 dan penyakit hati yang mendasari atau perlemakan hati), penyakit kardiovaskular (tekanan darah tinggi, serangan jantung dan stroke), penyakit pada sistem muskuloskeletal (osteoarthritis), Alzheimer. penyakit, depresi dan berbagai jenis kanker (kanker payudara, ovarium, prostat, hati, ginjal dan usus besar). Selain itu, obesitas dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup, kemiskinan, penurunan produktivitas, dan kerugian sosial (Bray et al., 2017).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Terapi untuk obesitas dan inflamasi dapat dilakukan dengan dua cara :

1. Terapi Farmakologi

Obesitas masih menjadi masalah kesehatan yang terus berkembang, terapi farmakologi kemungkinan berperan untuk pasien yang tidak memiliki kontraindikasi untuk terapi obat (DiPiro et al., 2020). Salah satu obat yang masih digunakan dan diresepkan oleh dokter sebagai pengobatan anti obesitas adalah Orlistat. Orlistat bekerja dengan cara menghambat enzim lipase di saluran pencernaan, mencegah tubuh mencerna dan menyerap lemak. Dan salah satu obat yang bisa digunakan untuk inflamasi yaitu kurkumin. Kurkumin bekerja dengan cara menekan sitokin TNF- α .

2. Terapi Non-Farmakologi

Terapi non-farmakologi yang direkomendasikan untuk orang yang mengalami obesitas yaitu dengan terapi gaya hidup menurunkan asupan kalori, meningkatkan aktivitas fisik dan melakukan modifikasi gaya hidup sesuai dengan manajemen obesitas (DiPiro et al., 2020)

2.2 Inflamasi

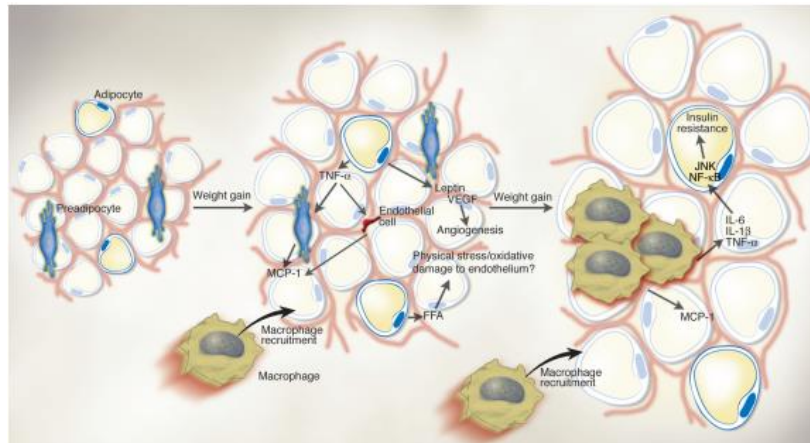
2.2.1 Pengertian inflamasi

Peradangan adalah respon sistem kekebalan tubuh terhadap rangsangan berbahaya seperti patogen, sel rusak, senyawa beracun, dan radiasi. Proses inflamasi yang terjadi merupakan mekanisme pertahanan utama kesehatan dengan memproduksi sitokin dan mediator yang bertanggung jawab terhadap inflamasi (Bare et al., 2019).

Untuk mencegah terjadinya inflamasi yaitu dengan melepaskan mediator sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Namun, menurut Bare, Marhendra, Sasase, & Fatchiyah, (2018) menyampaikan jika pada saat peradangan gen IL-10 bermutasi pada otak serta lambung. Menurunnya kinerja IL-10 sebagai antiinflamasi disebabkan oleh mutasi yang terjadi dibuktikan oleh hilangnya beberapa pita protein yang diduga mempunyai hubungan dengan sistem imun menggunakan analisis SDS-page.

Menghambat COX-2 pada saat proses inflamasi dapat mengurangi reaksi inflamasi pada tubuh. Prostaglandin G2 akan berubah menjadi H2 jika terangsang aktivasi COX2 sehingga dapat meningkatkan respon inflamasi pada tubuh (Bare et al., 2019).

2.2.2 Mekanisme inflamasi



Gambar 1 Mekanisme Inflamasi (Wellen et al., 2003)

Jaringan adiposa obesitas ditandai dengan inflamasi dan infiltrasi progresif oleh makrofag saat obesitas berkembang. Perubahan ukuran adiposit dan bantalan lemak menyebabkan perubahan fisik di daerah sekitarnya dan modifikasi fungsi parakrin adiposit. Hal ini diperkuat dengan penelitian sebelumnya yaitu oleh Wu and Ballantyne yang menyebutkan bahwa terjadinya peningkatan inflamasi di jaringan adiposa pada hewan gemuk dan manusia, secara signifikan pada penderita obesitas terjadi *Hyperplasia* (jumlah adiposit yang banyak) dan hipertrofi (ukuran yang besar). Misalnya, pada obesitas, adiposit mulai mengeluarkan TNF- α dalam jumlah rendah, yang dapat merangsang preadiposit untuk memproduksi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Peningkatan sekresi leptin (dan/atau penurunan produksi adiponektin) oleh adiposit juga dapat berkontribusi terhadap akumulasi makrofag dengan merangsang pengangkutan makrofag ke jaringan adiposa dan mendorong adhesi makrofag ke sel endotel. Dapat dinyatakan juga bahwa kerusakan fisik pada endotel disebabkan oleh perubahan ukuran dan kepadatan atau kerusakan oksidatif akibat lingkungan lipolitik yang semakin meningkat (Wellen et al., 2003).

2.2.3 Etiologi inflamasi

Inflamasi disebabkan oleh infeksi mikroorganisme (bakteri, virus, dan jamur), pembedahan, kaustik kimia, radiasi, suhu (panas atau dingin yang ekstrim) serta trauma mekanis (Nasser, 2020).

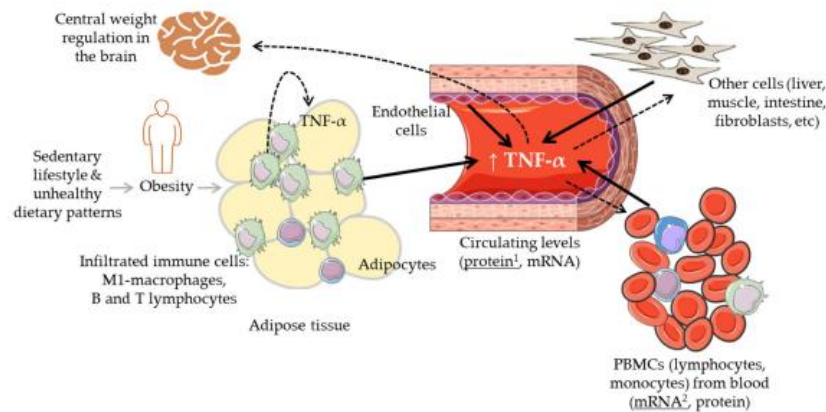
2.2.4 Pengobatan inflamasi

Obat anti inflamasi yang digunakan ialah golongan AINS (Antiinflamasi Non Steroid) dapat menghambat enzim COX 1 dan 2 serta Enzim inhibitor yang dapat mengurangi sintesis prostanoid, terutama prostaglandin E2, memberikan efek anti inflamasi dan antitumor. Aspirin serta indometasin merupakan obat gout arthritis yang dapat menghambat terbentuknya peradangan, leukotriene dan prostaglandin supaya tidak terjadi inflamasi (Nasser, 2020)

2.3 Hubungan Obesitas dan Inflamasi

Obesitas menghasilkan keadaan inflamasi kronis tingkat rendah di jaringan adiposa putih. Makrofag, limfosit, neutrofil, dan sel mast menginfiltrasi adiposit yang membesar dan melepaskan sitokin inflamasi (misalnya TNF- α , dan IL-6). Keadaan inflamasi didukung oleh peningkatan leptin, penurunan adiponektin, dan peningkatan resistin (hormon yang dilepaskan oleh makrofag yang meningkatkan resistensi insulin dan peradangan). Keadaan peradangan, percepatan lipolisis, dan lipotoksisitas berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin, sindrom metabolik, dan komplikasi obesitas, termasuk diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal, *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), dan kanker (Huether et al., 2018).

2.4 Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)



Gambar 2 Skenario Biologis (TNF- α) (Quarta et al., 2022)

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) TNF- α adalah sitokin pertama yang diidentifikasi dan terlibat dalam respons inflamasi sistemik, namun juga dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin, obesitas, dan diabetes. Hal ini terutama dibuat oleh monosit, limfosit, jaringan adiposa, dan otot yang berkontribusi pada sindrom metabolik yang terkait dengan obesitas. Mekanisme TNF- α pada resistensi insulin adalah dengan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas / *Free Fatty Acid* (FFA) di adiposit, menghambat sintesis adiponektin yang mempunyai efek meningkatkan sensitivitas insulin pada konsentrasi tinggi di jaringan adiposa, dan meningkatkan aktivitas fosforilasi residu tirosin dalam substrat reseptor insulin yang diperlukan untuk pengembangan sinyal hormon intraseluler. TNF- α mengaktifkan faktor nuklir kappa B (NF- κ B), menyebabkan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga menyebabkan peradangan jaringan adiposa dan disfungsi endotel.

Jaringan adiposa merupakan mediator penting stres oksidatif dan peradangan karena berkontribusi terhadap produksi radikal bebas dan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . TNF- α diekspresikan dalam adiposit dan sel vaskular interstitial. Ekspresi pada jaringan adiposa subkutan lebih tinggi dibandingkan pada jaringan adiposa visceral. Ekspresi TNF- α di jaringan adiposa meningkat pada obesitas dan berkorelasi positif dengan obesitas dan resistensi insulin. Pengobatan dengan obat yang menetralkan reseptor TNF- α yang larut dapat meningkatkan

sensitivitas insulin pada hewan pengerat yang mengalami obesitas, tetapi tidak pada manusia.

TNF- α juga berhubungan dengan disfungsi metabolik seperti anoreksia dan *cachexia* yang berhubungan dengan obesitas dengan mediator inflamasi dan IR yang tumpang tindih tetapi memiliki hubungan yang berlawanan dengan massa lemak. Pada obesitas, akumulasi lemak dan pembesaran adiposit berkontribusi terhadap disfungsi sel-sel ini serta sel endotel dan makrofag (makrofag terpolarisasi M1), meningkatkan sekresi berbagai adipokin termasuk TNF- α . Peningkatan kadar TNF- α ini telah dikaitkan dengan gangguan sinyal insulin, dan perubahan metabolisme lipid (lipolisis/lipogenesis) (Quarta et al., 2022).

2.5 Tanaman Kunyit

2.5.1 Klasifikasi Kunyit

Klasifikasi tanaman kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Kunyit diklasifikasikan sebagai berikut (Atti et al. 2018):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Monocotyledonae</i>
Ordo	: <i>Zingiberales</i>
Famili	: <i>Zingiberaceae</i>
Genus	: <i>Curcuma</i>
Spesies	: <i>Curcuma domestica</i> Val.



Gambar 3 Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) (Sumber Pribadi)

2.5.2 Morfologi Kunyit

1. Batang

Kunyit tumbuh tegak dengan tinggi sekitar 100-150 cm. Batangnya merupakan batang semu, dengan bentuk bulat, dan tersusun dari beberapa pelepah daun. Daun tunggal, mempunyai warna hijau pucat, berbentuk bulat telur yang memanjang dengan ukuran panjang 20-40 cm dan lebar 12 cm, pada sisi tepi daun berbentuk rata, pada ujung daun dan pangkal daun memiliki bentuk yang runcing (Atti et al., 2018).

2. Daun

Daun tunggal, berbentuk bulat-lanset, memiliki 4-7 helai, dengan panjang berkisar antara 10 hingga 30 cm, dan lebar 8,5 hingga 10 cm. Ujung dan pangkal daun ini berbentuk meruncing, tepinya rata, dengan pertulangan menyirip. Permukaan atasnya berwarna hijau, sementara bagian bawahnya berwarna hijau muda (Atti et al., 2018).

3. Bunga

Bunga kunyit merupakan bunga yang majemuk berbentuk kerucut memanjang yang keluar dari batang semu, bunga pada kunyit adalah putih, kuning muda atau warna kemerahan (Atti et al., 2018).

4. Rimpang

Kunyit menghasilkan rimpang di permukaan tanah. Rimpang pada tanaman herbal ini terdiri dari rimpang induk yang berbentuk bulat telur, sementara anak rimpangnya berada di posisi lateral dan berbentuk seperti jari, bisa lurus atau melengkung. Kulit rimpang kunyit memiliki warna yang beragam dari jingga hingga kecoklatan, sedangkan daging rimpangnya memiliki warna merah jingga atau jingga kekuningan. Rasa rimpang induk kunyit cenderung pahit dan getir, sementara rimpang anaknya memiliki rasa yang sedikit manis dan aroma yang lebih beraroma (Atti et al., 2018).

2.5.3 Kandungan Senyawa Kimia Kunyit

Rimpang kunyit memiliki kandungan minyak atsiri (phellandrene, cineole, borneol, zingiberene, tilmeline), *demethoxycurcumin*, dan *bismethoxycurcumin*.

Rimpang kunyit mengandung bahan kimia zat kuning yang disebut kurkuminoid. Kurkuminoid berperan sebagai antioksidan dan dapat mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas. Selain itu, kurkuminoid juga memiliki sifat sebagai antiinflamasi.

2.5.4 Khasiat Kunyit

Tanaman rimpang kunyit selalu menjadi andalan sebagai pengobatan tradisional. Rimpang kunyit dapat dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional misalnya untuk penyembuhan luka, efek antibakteri, menurunkan motilitas usus, menghilangkan bau badan yang tidak sedap, menurunkan demam, meredakan diare dan masih banyak lagi pengobatan lainnya, berkat kandungan fitokimia yang terkandung dalam kunyit (Cahya et al., 2019).

2.5.5 Aktivitas Farmakologi Kunyit

Kurkumin merupakan bahan aktif polifenol dari rempah-rempah kunyit (*Curcuma domestica* Val.). Kurkumin dapat menginduksi penurunan berat badan dengan menghambat dan menekan sitokin pro-inflamasi, seperti *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL-8, *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α). Kurkumin dapat meningkatkan pengeluaran energi dan merangsang penurunan berat badan dengan meningkatkan produksi adenosin trifosfat (ATP) dan meningkatkan aktivitas protein kinase teraktivasi AMP (AMPK) (Alsharif et al., 2021).

2.6 Tanaman Pegagan

2.6.1 Klasifikasi Pegagan

Klasifikasi tanaman pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Pegagan diklasifikasikan sebagai berikut (Sutardi, 2017):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Umbilicales</i>

Famili : *Umbelliferae (Apiaceae)*
Genus : *Centella*
Spesies : *Centella asiatica* (L.) Urban



Gambar 4 Daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) (Sumber Pribadi)

2.6.2 Morfologi Pegagan

Pegagan merupakan tanaman herba berumur panjang, tidak bertangkai, dengan rimpang pendek dan sulur panjang. Tangkai daunnya berbentuk daun, cukup panjang, panjangnya mencapai 5 sampai 15 cm, tergantung kesuburan tempat tumbuhnya. Terdapat lekukan di sepanjang tangkai daun dan pada pangkalnya terdapat daun yang sangat pendek, licin, tidak ada bulu yang menyambung dengan pangkal tangkai daun. Daun berwarna hijau, tersusun atas 2 sampai 10 helai daun, tersusun roset radikal, berbentuk ginjal atau kipas dengan tepi bergerigi atau bergaris, permukaan dan punggung halus, tulang daun berkelompok pada pangkal dan memanjang pada bagian ujung. Puncaknya berada di ujung dan mempunyai diameter 1 sampai 7 cm. Tangkai bunga pegagan sangat pendek dan menonjol dari ketiak daun. Jumlah tangkai bunga bervariasi antara 1 dan 5. Bentuk bunga bulat lonjong, cekung dan runcing keujung dengan ukuran sangat kecil berwarna agak kemerahan (Ramandey et al., 2021).

2.6.3 Kandungan Senyawa Kimia Pegagan

Senyawa aktif utama yang ditemukan dalam ekstrak pegagan adalah *asiaticoside*, *madecassoside*, *asiatic acid*, dan *madecassic acid* (Biswas et al., 2021).

2.6.4 Khasiat Pegagan

Tanaman ini juga memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang kuat. Asam asiatik terbukti berkhasiat sebagai agen pro-kognitif, anti-Parkinson, anti-Alzheimer, anti-obesitas, antikanker, antiinflamasi, dan hepatoprotektif (Biswas et al., 2021).

2.6.5 Aktivitas Farmakologi Pegagan

Ekstrak pegagan dapat secara efektif menurunkan faktor peradangan terkait (TNF- α , IL-1 β , dan IL-4). Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak pegagan menurunkan asupan makanan dan air serta berat badan, yang menunjukkan bahwa ekstrak pegagan dapat mempengaruhi obesitas dengan mempengaruhi pusat makan yang dikendalikan oleh sistem saraf pusat. Potensi asam asiatik sebagai agen anti obesitas dapat dibuktikan dengan menekan penambahan berat badan, serta meningkatkan sensitivitas leptin dan insulin. Pada tingkat molekuler, asam asiatik dapat meningkatkan kadar antioksidan enzimatis (CAT, GPx dan SOD), membalikkan ekspresi CPT-1 dan UCP-2 yang ditekan oleh diet tinggi lemak. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa asam asiatik dapat memperbaiki kerusakan stres oksidatif yang disebabkan oleh obesitas, dan juga dapat menekan penambahan berat badan dengan mendorong oksidasi asam lemak (Sun et al., 2020).