

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Obesitas**

#### **2.1.1 Definisi Obesitas**

Obesitas menjadi salah satu faktor yang berpengaruh bagi kesehatan, obesitas berisiko menyebabkan berbagai penyakit seperti sindrom metabolik. Obesitas merupakan masalah kesehatan yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi (Wang dkk,2017). Jumlah sel lemak yang meningkat dan komposisi sel lemak yang bertambah akan menyebabkan tingginya jumlah lemak yang terakumulasi di jaringan adiposa sehingga terjadi obesitas (Patonah et al., 2018). Metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur dan mengidentifikasi obesitas adalah Indeks Masa Tubuh (IMT) dengan cara berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat. Pada orang dewasa, kegemukan atau pra-obesitas dimulai dengan nilai rentang IMT 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, sedangkan IMT 30 kg/m<sup>2</sup> menunjukkan terjadi obesitas (DiPiro,2020).

Tabel II. 1 Klasifikasi Indeks Masa Tubuh (DiPiro, 2020)

<b>Klasifikasi</b>	<b>Indeks Masa Tubuh(kg/m<sup>2</sup>)</b>
<i>Normal</i>	<25
<i>Overweight</i>	25-29,9
<i>Obesitas</i>	>30

#### **2.1.2 Etiologi Dan Patofisiologi Obesitas Etiologi Obesitas**

##### **A. Etiologi Obesitas**

Etiologi dari obesitas yaitu ketika seseorang mengalami kegemukan disebabkan karena ketidakseimbangan antara asupan energi harian dan energi yang dikeluarkan sehingga dapat mengakibatkan bertambahnya berat badan yang berlebih. Adapun penyebab lain dari obesitas yaitu berkurangnya aktivitas fisik, insomnia, gangguan endokrin, obat- obatan, makanan tinggi gula, dan penurunan metabolisme (Panuganti KK dkk., 2020). Kemungkinan seseorang menjadi obesitas disebabkan oleh multifaktorial. Obesitas atau *overweight* ada keterkaitan dengan terakumulasinya lemak dalam tubuh. Akibat terakumulasi lemak dalam sel lemak menyebabkan volume sel lemak/adiposit menjadi meningkat. Perubahan jaringan preadiposit menjadi adiposit dan bertambahnya jumlah sel jaringan lemak sehingga menyebabkan obesitas (Lestari & Helmiyati, 2018).

## B. Patofisiologi Obesitas

Obesitas merupakan kondisi yang bisa disebabkan oleh beberapa faktor misalnya genetik, perilaku, budaya, dan lingkungan. Kenaikan berat badan pada beberapa kasus obesitas ini karena terjadi ketidakseimbangan antara energi yang masuk dan yang dikeluarkan. Konsumsi makanan tinggi lemak, kalori dan gula juga merupakan pemicu dari terjadinya obesitas baik, anak, remaja atau dewasa (J.l., Bailey, 2014).

Obesitas adalah ketidakseimbangan yang terjadi antara asupan energi dan pengeluaran energi. Asupan energi dipengaruhi oleh pengaruh lingkungan, termasuk sosial, perilaku, dan faktor budaya, sedangkan genetik dan metabolisme mempengaruhi pengeluaran energi. Kejadian dari lamanya ketidakseimbangan asupan energi ini berpengaruh pada tingkatan seseorang menjadi obesitas. Asupan energi, asupan makanan diatur oleh berbagai sistem reseptör.

### 2.1.3 Manifestasi Klinis

Obesitas Terapi untuk obesitas dapat dilakukan dengan dua cara:

#### 1. Terapi Farmakologi

Obesitas menjadi masalah kesehatan yang terus berkembang, terapi farmakologi kemungkinan berperan untuk pasien yang tidak memiliki kontraindikasi untuk terapi obat (DiPiro dkk, 2020). Salah satu obat yang masih digunakan dan diresepkan dokter sebagai antiobesitas adalah orlistat. Orlistat bekerja dengan cara menghambat enzim lipase di saluran pencernaan sehingga lemak tidak dapat dicerna dan diserap oleh tubuh.

#### 2. Terapi Non-Farmakologi

*The Endocrine Society Clinical Practice* telah merekomendasikan terapi gaya hidup untuk orang yang mengalami obesitas yaitu dengan menurunkan asupan kalori, meningkatkan aktivitas fisik dan melakukan modifikasi gaya hidup dengan manajemen obesitas. Terapi penurunan berat badan tidak direkomendasikan untuk pasien dengan IMT 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, (DiPiro et al., 2020).

## 2.2 Hubungan obesitas dengan inflamasi

Jaringan adiposa yang ditumpuk dengan lemak secara berlebihan menyebabkan penyempitan pembuluh darah, karena penyempitan tersebut oksigen yang masuk ke sel adiposa berkurang. Sel adiposa jadi mati karena berlebihan lemak, lalu sel adiposa memberi sinyal ke pembuluh

darah dan keluarlah makrofag. Makrofag merupakan faktor *ágositosis* untuk benda asing yang merugikan bagi tubuh. Makrofag datang mengelilingisel adiposa yang mati dan memakannya. Selanjutnya makrofag mengeluarkan sel-sel inflamator seperti TNF-alpha, dan IL-6 (Hotamisligil,2003).

### **2.3 Histologi**

Histologi adalah ilmu yang mempelajari tentang struktur jaringan secara detail menggunakan mikroskop pada sediaan jaringan yang dipotong tipis. Jaringan adalah kumpulan dari sel-sel sejenis atau berlainan jenis termasuk matrik antar selnya yang mendukung fungsi organ atau sistem tertentu (TrioHarjana,2011). Meskipun sangat kompleks tubuh mamalia hanya tersusun oleh 4 jenis jaringan yaitu jaringan: epitel, penyambung atau pengikat,otot dan saraf. Secara histologi jaringan adiposa merupakan bagian dari jaringan penyambung atau pengikat.

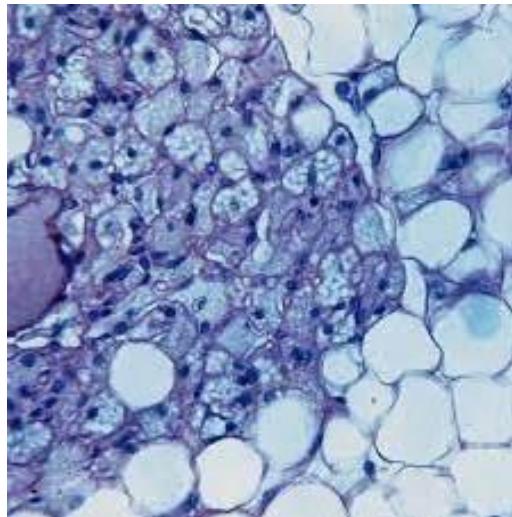
### **2.4 Jaringan Adiposa**

#### **2.4.1 Definisi Jaringan Adiposa**

Jaringan adiposa adalah jaringan ikat khusus yang didominasi oleh adiposit. Selain itu juga terdapat sel-sel stromavaskular termasuk sel seperti fibroblas, preadiposit, dan makrofag, sel endotel pembuluh darah, limfonodus, dan saraf di mana kesemuanya turut berperan dalam perlaksungan adipogenesis. Sel-sel tersebut ditemukan terisolasi atau berkelompok, tertanam di dalam jaringan ikat longgar dan jaringan ikat yang tidak teratur (Wangko,2010). Adiposit yang mengalami hipertrofi akan menyebabkan hipoksia lokal pada Retikulum Endoplasma (RE) sel, kematian adiposit, dan infiltrasi makrofag. Jika hal ini terus terjadi, sekresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-1, IFNY, dan *monocytes chemoattractant protein* (MCP)-1 akan meningkat dan mengakibatkan terjadinya inflamasi lokal maupun sistemik yang dapat mengganggu pensinyalan insulin (Item & Konrad, 2012).

#### **2.4.2 Struktur Jaringan Adiposa**

Jaringan adiposa merupakan jaringan penyokong (*connective tissue*) berfungsi sebagai penyimpanan utama lemak dalam bentuk trigliserida. Pada saat terjadi kelebihan asupan energi maka akan disimpan, sebaliknya jika dalam keadaan kelaparan (*starvasti*) maka akan dilepaskan dalam bentuk asam lemak bebas (Kim & Moustaid-Moussa, 2000). Jaringan adiposa pada laki-laki dengan berat badan normal sebesar 15% -20% dari berat badan dan pada wanita sebesar 20% - 25% dari berat badannya. Jaringan adiposa tubuh terdiri atas 2 tipe yaitu jaringan adiposa unilocular (*white adipose*) dan jaringan adiposa coklat (*brown adipose*) (Junqueira & Carneiro, 2005).



Gambar II. 1 Sel Adiposa Multilokuler (kiri) dan Unilokuler (Kanan) (Junquiera, 2005)

#### 2.4.3 Fungsi dan Jenis Jaringan Adiposa

Fungsi jaringan adiposa adalah isolasi serta bantalan tubuh, menyimpan asam lemak bebas setelah asupan makanan dan melepaskan asam lemak bebas selama keadaan puasa sehingga menjamin status energi yang cukup. Jaringan adiposa terdiri dari dua jenis, yaitu: (1) jaringan lemak putih (*White Adipose Tissue*, WAT) dan (2) jaringan lemak coklat (*Brown Adipose Tissue*, BAT). WAT dan BAT berperan dalam proses metabolismik, tetapi WAT terutama menyimpan kelebihan energi untuk kebutuhan yang akan datang, sedangkan BAT berfungsi sebagai energi (bahan bakar) yang akan digunakan. BAT penting dalam mencegah dan mengurangi obesitas melalui peningkatan penggunaan energi (bahan bakar) (Gustafson, 2007:2779). Selama periode kelebihan kalori dan penggunaan energi yang kurang akan terjadi ketidakseimbangan energi, ukuran adiposit menjadi membesar atau hipertrofi dan jika berlangsung lama terjadi penambahan jumlah adiposit atau hiperplasia.

#### 2.5 TNF- $\alpha$

*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  merupakan sitokin yang terutama diproduksi oleh makrofag sebagai respons terhadap endotoksemia, inflamasi dan kanker. Sel lemak manusia merupakan sumber produksi TNF- $\alpha$  yang signifikan. TNF- $\alpha$  disintesis secara langsung oleh adiposit dan tampaknya berperan untuk pemeliharaan metabolisme dan massa jaringan adiposa. Sintesis TNF- $\alpha$  di dalam jaringan adiposa juga dimungkinkan oleh efek autokrin dan parakrin yang mungkin dipengaruhi jumlah dan ukuran adiposit. *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  berkaitan dengan peningkatan apoptosis *stem cell* yang potensial untuk berkembang menjadi adiposit yang matang dan berdiferensiasi sempurna (Markiewics BZ, 2000: Farmer, 2008).

## 2.6 Makrofag

Makrofag adalah sel yang memberikan respons terhadap rangsangan kemotaksis tertentu (sitokin dan kompleks antigen-antibodi) serta memiliki kemampuan fagositosis untuk mencerna mikro-organisme dan debris sel (Weisberg SP, dkk 2006). Inflamasi jaringan adiposa pada obesitas ditandai oleh infiltrasi makrofag. Makrofag jaringan adiposa (*Adipose Tissue Macrophages*, ATM) terdiri atas 2 tipe. Makrofag dibagi menjadi dua tipe subpopulasi: tipe M1 yang diaktifkan secara klasik dan tipe M2 yang diaktifkan secara alternatif. M2 terjadi pada jaringan adiposa individu lean, sedangkan tipe M1 mendominasi pada individu obesitas.

## 2.7 Tanaman Pegagan

Klasifikasi tanaman pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Pegagan diklasifikasikan sebagai berikut

Kingdom : Plantae

Devisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo : *Apiales*

Famili : *Apiaceae*

Genus : *Centell*

Spesies : *Centella asiatica* (L.) Urban



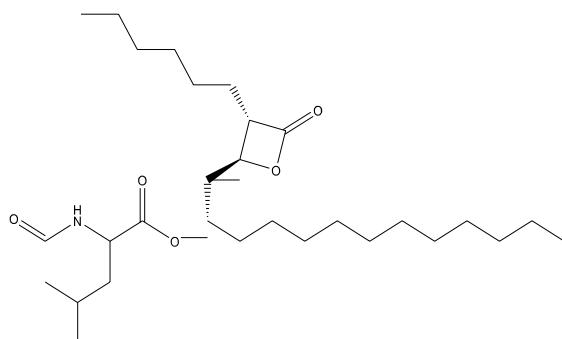
Gambar II. 2 Daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) (Orami.com)

Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tanaman liar yang tumbuh di ladang, perkebunan, tepi jalan maupun di pekarangan. Pegagan dapat tumbuh subur di atas tanah dengan ketinggian 1-

2.500 meter di atas permukaan laut. Daun tunggal tersusun dalam bentuk roset yang terdiri dari 2-10 lembar (BPOM RI, 2010).

Pegagan banyak digunakan sebagai obat herbal karena memiliki kandungan triterpenoid saponin dan komponen kimia lainnya. Bahan aktif triterpenoid ini meliputi asiatisida, centellosida, madekossida, dan asam asiatis. Kandungan komponen kimia lainnya adalah minyak volatil, flavonoid, tannin, fitosterol, asam amino, dan karbohidrat (Dalimarta, 2008). Bahan aktif triterpenoid berfungsi untuk meningkatkan aktivasi makrofag yang menyebabkan meningkatnya fagositosis, dan sekresi interleukin. Sekresi interleukin ini akan memacu sel menghasilkan antibodi (Besung, 2009).

## 2.8 Uraian obat orlistat



Gambar II. 3Struktur orlistat (PubChem, 2021)

Orlistat memiliki rumus kimia  $C_{29}H_{53}NO_5$ , dengan berat molekul 495,7. Orlistat merupakan serbuk kristal putih, praktis tidak larut dalam air, bebas larut dalam kloroform, dan sangat larut dalam metanol dan etanol. Orlistat adalah inhibitor lipase untuk mengatasi obesitas yang bekerja dengan menghambat penyerapan lemak makanan. Pada dosis terapi yang direkomendasikan 120 mg tiga kali sehari, orlistat menghambat penyerapan lemak makanan sekitar 30%, yang bekerja dengan menghambat lipase pankreas, yaitu enzim yang memecah lemak di usus. Tanpa enzim ini, lemak dari makanan dikeluarkan tanpa dicerna dan tidak diserap oleh tubuh. Efek orlistat adalah mengurangi penyerapan tubuh. Oleh karena itu obat hanya boleh diminum bersamaan dengan makanan berlemak, dan tablet multivitamin yang mengandung vitamin ini (D, E, K dan beta-karoten) harus diminum sekali sehari, minimal 2 jam sebelum atau sesudah minum obat (Higam, 2020).