

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

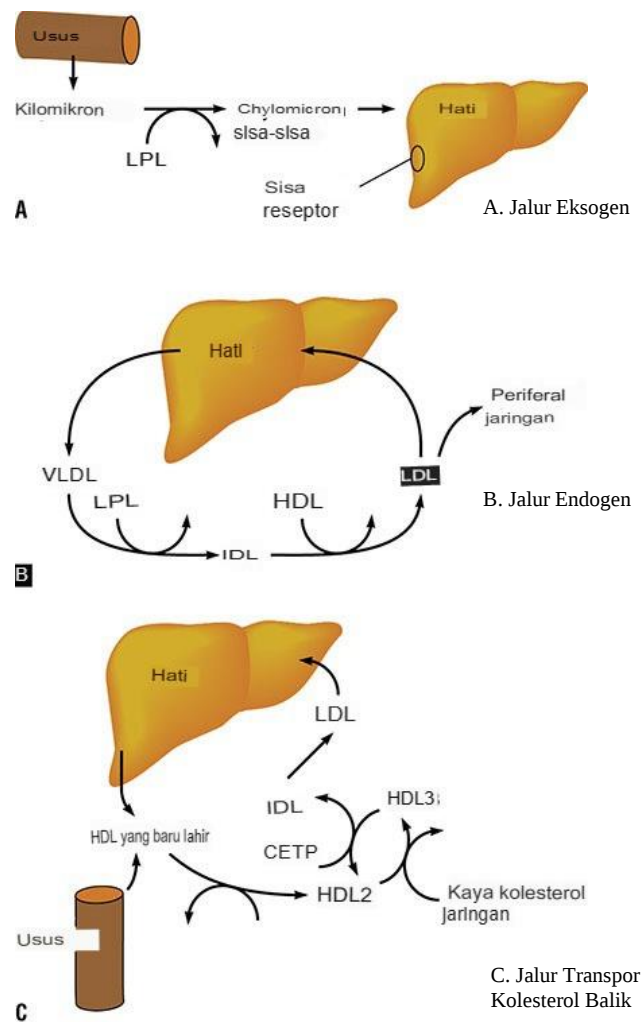
2.1 Obesitas

Obesitas merupakan kondisi medis kronis yang mempengaruhi banyak individu di seluruh dunia ditandai dengan adanya lemak secara berlebihan di dalam tubuh. Obesitas meningkatkan risiko terjadinya beberapa komplikasi kesehatan seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, stroke, dan beberapa kanker (Askari *et al.*, 2023). Obesitas berkembang sebagai ketidakseimbangan antara asupan kalori dan pengeluaran energi melalui aktivitas fisik. Pada saat asupan kalori lebih banyak dari yang dibutuhkan maka akan tersimpan berupa lemak dan glikogen dalam jaringan adiposa dan organ tubuh (Jin *et al.*, 2023).

2.2 Metabolisme Lipid

Lipid merupakan molekul biologis utama yang berkontribusi pada fungsi seluler. Lipid memiliki 3 fungsi utama yaitu membangun penghalang selektif yang memisahkan sel dari lingkungan dan memastikan kompartementalisasi subseluler, menjadi bahan bakar untuk menghasilkan energi, berperan aktif dalam transduksi sinyal secara langsung yang bertindak sebagai molekul pensinyalan atau secara tidak langsung dengan mempengaruhi fluiditas membran (Mutlu *et al.*, 2021).

Metabolisme lipid berfungsi untuk mengantarkan lipid ke jaringan perifer untuk digunakan atau mengembalikan lipid ke hati untuk didaur ulang atau pembersihan. Metabolisme lipid memiliki 3 jalur utama yaitu endogen, eksogen, dan transpor kolesterol balik. Endogen mengacu pada pemrosesan lipid yang disintesis di hati, Eksogen digunakan untuk memproses lipid dari makanan. Transpor kolesterol balik yaitu proses pembuangan kolesterol dari jaringan dan mengembalikannya ke hati (Remmerie & Scott, 2018).



Gambar 2. 1 Jalur metabolisme lipid
(Modifikasi (Dipiro *et al.*, 2020))

Berdasarkan gambar di atas, jalur eksogen kilomikron dari usus dilepas ke dalam getah bening dan masuk ke dalam aliran darah dan kemudian masuk ke dalam jaringan adiposa. Melalui aksi lipoprotein lipase, kilomikron terdegradasi menjadi asam lemak bebas dan sisa kilomikron yang tidak terdegradasi akan kembali masuk ke hati melalui sisa-sisa reseptor yang nantinya akan terdegradasi menjadi asam lemak bebas dan kolesterol. Untuk jalur endogen, VLDL di ekspor melalui hati menuju jaringan adiposa yang nantinya akan terdegradasi kembali melalui aksi lipoprotein lipase menjadi asam lemak bebas dan IDL yang kemudian akan meningkatkan reseptor IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) dan mengubah IDL menjadi LDL. Setelah itu, LDL akan berikatan dengan

reseptor LDL dan mengantarkan kolesterol ke jaringan perifer serta mengembalikannya ke hati. Pada jalur transpor kolesterol balik, lebih kolesterol akan dikembalikan melalui HDL ke hati untuk dieksresikan melalui empedu (Remmerie & Scott, 2018).

2.3 Dislipidemia

2.3.1 Definisi

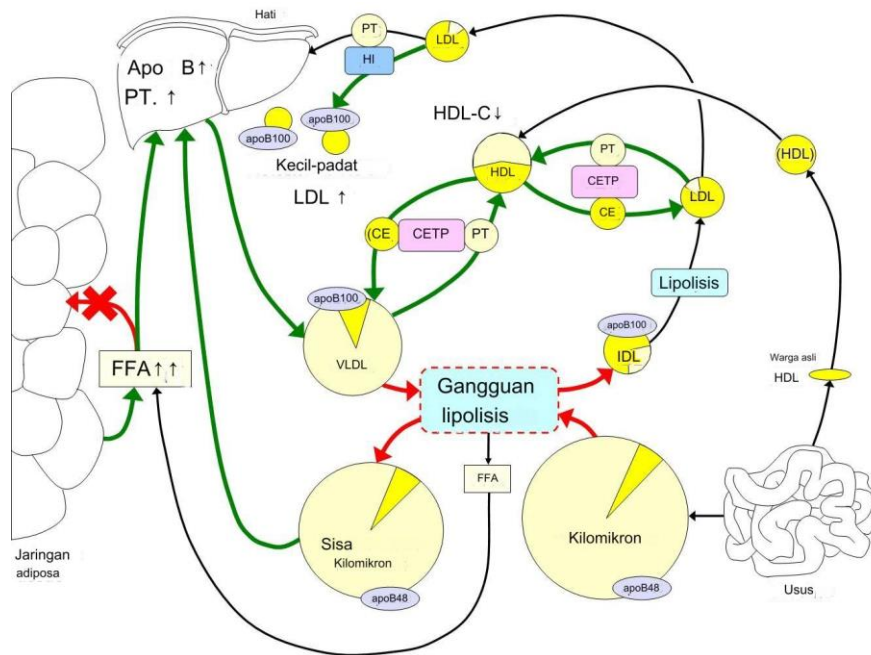
Dislipidemia adalah suatu kondisi yang berpotensi menyebabkan penyakit kardiovaskular karena kadar kolesterol, trigliserida, LDL yang tinggi sedangkan kadar HDL nya rendah (Suh & Kim, 2023). Konsekuensi klinis yang dapat berkaitan dengan dislipidemia diantaranya penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, obesitas, pankreatitis dengan peningkatan kadar trigliserida yang sangat parah, serta hepatosteosis (perlemakan hati) yaitu ketika hati terlalu banyak menyimpan lemak sehingga membuat hati sulit untuk bekerja (Berberich & Hegele, 2022).

2.3.2 Etiologi

Dislipidemia berkaitan dengan peningkatan produksi lipoprotein yang berlebihan yang artinya produksi lipoprotein dalam keadaan tidak normal. Hal ini yang menyebabkan perubahan kadar profil lipid dalam darah. Dislipidemia dapat bersifat primer yang berarti cacat genetik dalam metabolisme lipid, sehingga menyebabkan kadar lipid tidak normal. Juga bersifat sekunder yang berarti disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, faktor lingkungan, penyakit penyerta seperti diabetes melitus, obesitas, penyakit ginjal kronis dan lain-lain juga penggunaan obat-obatan (Misra *et al.*, 2022).

2.3.3 Patofisiologi

Ciri khas dislipidemia pada obesitas adalah meningkatnya kadar trigliserida. Hipertrigliserida merupakan penyebab utama dari kelainan lipid lainnya karena akan menyebabkan penundaan pembersihan TG yang kaya akan lipoprotein dan pembentukan LDL padat kecil (Klop *et al.*, 2013).



Gambar 2. 2 Perubahan yang disebabkan obesitas pada metabolisme lipoprotein (Modifikasi (Klop *et al.*, 2013))

Warna kuning pekat digunakan untuk menggambarkan kandungan kolesterol, sementara warna kuning muda menunjukkan kandungan TG dalam berbagai lipoprotein. Peningkatan dalam proses metabolisme yang disebabkan oleh obesitas ditandai dengan panah hijau, sementara penurunan ditunjukkan dengan panah merah.

Ciri khas dari kondisi dislipidemia pada individu yang mengalami obesitas adalah adanya hipertrigliseridemia, yang sebagian besar disebabkan oleh peningkatan aliran asam lemak bebas menuju hati. Hal ini mengakibatkan penumpukan trigliserida (TG) di dalam hati, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan sintesis *very low-density lipoprotein* (VLDL). Peningkatan VLDL ini menghambat lipolisis kilomikron karena adanya persaingan terutama pada tingkat lipoprotein lipase, dengan peningkatan sisa TG yang diangkut kembali ke hati. Gangguan lipolisis lebih lanjut terjadi pada individu obesitas dengan penurunan tingkat ekspresi mRNA lipoprotein lipase dalam jaringan adiposa dan penurunan aktivitas LPL dalam otot rangka (Klop *et al.*, 2013).

Hipertriglisideremia selanjutnya merangsang peningkatan pertukaran antara kolesterolester dan TG dengan VLDL, *High-Density Lipoprotein* (HDL), serta *Low Density Lipoprotein* (LDL) melalui *Cholesterylester-transfer-protein* (CETP). Hal ini mengakibatkan penurunan konsentrasi HDL-C dan penurunan kandungan TG dalam LDL. Selain itu, lipase hati menghilangkan TG dan fosfolipid dari LDL, membentuk LDL yang padat dan kecil yang kurang memiliki TG (Klop *et al.*, 2013).

2.3.4 Manifestasi Klinis

Dislipidemia biasanya tidak memiliki gejala atau keluhan klinis. Dislipidemia biasanya menyebabkan manifestasi klinik seperti PJK (Penyakit Jantung Koroner) dan Stroke. Pankreas akut, hepatosplenomegali, parastesia, sesak nafas, dan gangguan kesadaran dapat disebabkan oleh kadar trigliserid yang sangat tinggi dalam darah. Selain itu, dapat menyebabkan pembuluh darah retina berwarna krem (lipemia retinalis) dan plasma darah berwarna putih seperti susu. Arkus kornea, xantelasma pada kelopak mata, dan xantoma pada daerah tendon achilles, siku, dan lutut dapat muncul pada pasien dengan kadar LDL yang sangat tinggi (hiperkolesterolemia familial) (Saragih, 2020).

2.3.5 Penatalaksanaan

1. Non Farmakologi

Dasar pengobatan pada penyakit dislipidemia difokuskan pada diet. Diet yang direkomendasikan adalah mengonsumsi buah, sayur, dan biji-bijian sehingga lebih banyak konsumsi makanan tersebut daripada lemak yang dicerna oleh tubuh. Memodifikasi gaya hidup juga menjadi landasan untuk mencegah terjadinya dislipidemia dengan cara melakukan aktivitas fisik setidaknya 30-60 menit setiap harinya (Mosca *et al.*, 2022).

2. Farmakologi

Pengobatan secara farmakologi pada dislipidemia tergantung pada usia, keparahan, dan adanya faktor risiko penyakit kardiovaskular pada individu atau keluarga lainnya. Sebelum pengambilan keputusan untuk memulai terapi

farmakologi, perubahan gaya hidup dikombinasikan dengan diet selama 3-6 bulan sebagai penilain terapi farmakologi. Obat-obatan farmakologi terdiri dari beberapa jenis dan harus dipilih sesuai dengan profil lipid dan risiko-manfaat (Mosca *et al.*, 2022).

Tabel 2. 1 Dosis obat untuk pengobatan dislipidemia

Golongan	Pengurangan Kolesterol (%)	Dosis awal (mg/hari)	Dosis Maximum (mg/day) >10 tahun	Efek Samping
Statin				
Atorvastatin	40 – 45	5–10	20	Peningkatan miopati enzim hati, nyeri otot, gangguan kognitif
Lovastatin	21 – 36	10	40	
Pravastatin	23 – 33	5	40	
Rosuvastatin	28 – 50	5	20	
Simvastatin	17 – 41	10	10	
Penghambat penyerapan kolesterol				Sakit perut, diare, perut kembung, dan peningkatan enzim hati dan kreatin kinase, gangguan gastrointestinal
Ezetimibe	18	10		
Sekuestran Asam Empedu				Gangguan gastrointestinal, penurunan penyerapan vitamin, rasa tidak enak di mulut
Cholestyramin	12	2000-4000	8000	
Turunan Asam Fibrat (Fibrat)				Nyeri otot/kelemahan, dengan peningkatan enzim hati dan kreatin kinase
Gemfibrozil	18	600–1200	1200	
Fenofibrate	22	40	130-200	

Sumber: (Mosca *et al.*, 2022)

Golongan obat statin menghambat reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaryl-koenzim-A, suatu enzim yang membatasi sintesis kolesterol endogen dengan penurunan kadar kolesterol intraseluler dan peningkatan pembersihan LDL dengan tujuan utama kadar LDL < 130 mg/dl atau setidaknya mengurangi 50% dari kadar awal. Obat golongan sekuestran asam empedu (Cholestyramine) akan berikatan dengan asam empedu, mengurangi penyerapannya, dan meningkatkan sintesis, sehingga mengurangi kandungan kolesterol dari hepatosit. Obat golongan penghambat penyerapan kolesterol (Ezetimibe) bekerja dengan cara mengurangi penyerapan kolesterol dari makanan di usus sehingga kadar kolesterol dalam darah dapat berkurang. Obat golongan fibrat merupakan agonis reseptor PPAR- α nuklir dan mendukung degradasi TG dan VLDL sehingga kadar nya berkurang. (Mosca *et al.*, 2022).

2.4 *Pulse Wave Velocity (PWV)*

Pulse Wave Velocity digunakan secara klinis sebagai pengukuran kekakuan arteri. Pengukuran PWV pada hewan dapat dilakukan dengan cara invasif maupun non-invasif. Pengukuran invasif dilakukan dengan cara memasukkan kateter yang terhubung ke sensor tekanan ke dua titik arteri yang biasanya pada aorta. Sebaliknya, pengukuran secara non-invasif dilakukan dengan cara menggunakan dua sensor *ultrasound* pada frekuensi sekitar 12-20 MHz ke titik arteri. Nilai PWV ini sangat berkorelasi dengan kardiovaskular (Zakaria & Hasimun, 2017).

2.5 **Peran LDL Terhadap Kekakuan Arteri**

LDL berasal dari liposis VLDL yang menjadi salah satu pengangkut utama trigliserida. Pada permukaan LDL mengandung apolipoprotein yang juga memiliki sifat amfipatik karena mengandung lembaran alfa-heliks dan beta yang bersifat amfipatik. Apolipoprotein utama pada LDL adalah apoB-100 yang membantu menjaga struktur integritas LDL dan juga berfungsi sebagai ligan untuk reseptor LDL. LDL dengan cepat dibersihkan oleh reseptor LDL hati, akan tetapi jika terakumulasi dalam plasma, itu akan disimpan ke dinding pembuluh darah dan komponen kolesterolnya memicu terjadinya aterosklerosis. (Wolska &

Remaley, 2020). Plak aterosklerosis yang terbentuk dari akumulasi lipid terutama LDL yang teroksidasi dalam dinding arteri akan menumpuk pada lapisan intima arteri dan memicu respons inflamasi. Plak aterosklerosis memicu produksi sitokin proinflamasi yang memperparah inflamasi lokal dan sistemik. Faktor lainnya yaitu terjadinya disfungsi endotel. Endotel yang sehat akan menghasilkan NO (*Nitric Oxide*) yang berfungsi sebagai vasodilator. Plak aterosklerosis mengurangi produksi NO, sehingga arteri kehilangan kemampuan untuk melebar dengan efektif dan menjadi kaku (Sang *et al.*, 2021).

2.6 Fruktosa

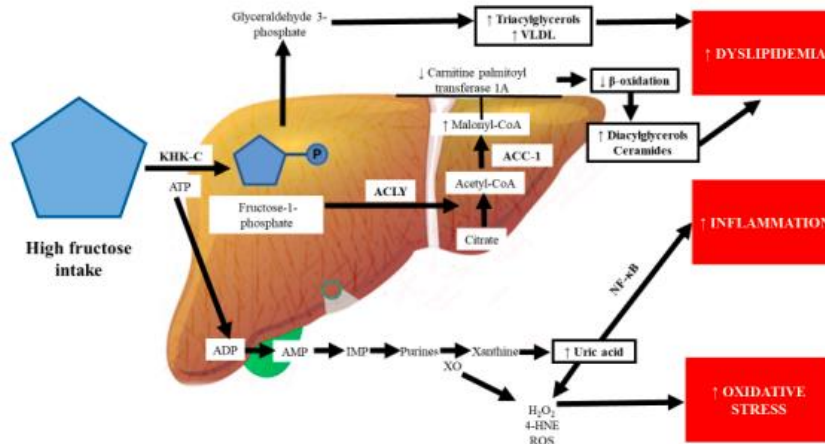
Fruktosa termasuk golongan monosakarida yang merupakan isomer glukosa ($C_6H_{12}O_6$) dan bentuk heksosa yang mengandung gugus karbonil sebagai keton. Fruktosa secara alami dikonsumsi dalam bentuk sukrosa (Desmawati, 2017).

Asupan tinggi fruktosa akan merangsang asupan makanan serta menurunkan pengeluaran energi yang mengakibatkan terjadinya resistensi leptin yang berkontribusi pada obesitas yang ditandai dengan adanya kenaikan bobot badan dan massa lemak (Johnson *et al.*, 2023).

Kelebihan konsumsi fruktosa dapat mengakibatkan resistensi insulin, stress oksidatif, peradangan, peningkatan kadar asam urat, tekanan darah tinggi, serta peningkatan konsentrasi trigliserida dalam darah dan hati. Istilah *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) digunakan untuk menggambarkan penumpukan lemak yang berlebihan di hati tanpa adanya alkohol, gangguan autoimun, atau virus hepatitis. Fruktosa khususnya diidentifikasi sebagai mediator utama dalam NAFLD, dengan korelasi yang signifikan antara asupan fruktosa dan tingkat peradangan serta fibrosis, sebagaimana ditemukan dalam penelitian praklinis dan klinis. Selain itu, fruktosa juga dianggap sebagai faktor risiko untuk perkembangan kanker hati. (Muriel *et al.*, 2021).

Pola makan kaya akan fruktosa dapat menginduksi sintesis *de novo* hati dari asam lemak dan akumulasi trigliserida. Oleh karena itu, fruktosa adalah kunci untuk pengembangan NASH. Di dalam hati, fruktosa dikatabolisme lebih cepat dan lebih lipogenik dibandingkan dengan glukosa. Secara khusus, konsumsi

fruktosa yang tinggi secara kronis menginduksi enzim aldosa yang menguraikan fruktosa menjadi dihidroksiaseton fosfat. Kemudian triokinase merangsang untuk menghasilkan piruvat dan acetyl-CoA mempromosikan disregulasi lipid (Muriel *et al.*, 2021).



Gambar 2. 3 Metabolisme fruktosa di hati (Muriel *et al.*, 2021)

2.7 Tanaman Kate Mas (*Euphorbia heterophylla* L.)

Tanaman Kate Mas (*Euphorbia heterophylla* L.) adalah tanaman yang biasa digunakan oleh masyarakat di daerah Ternate, Maluku Utara sebagai laksansia yaitu untuk mengatasi kesulitan buang air besar. Kate mas memiliki nama latin *Euphorbia heterophylla* dan juga memiliki nama khas di setiap daerah seperti sunduk mentul (Jawa) dan daun pok-pok (NTT).



Gambar 2. 4 Tanaman Kate Mas
(Sumber: Pribadi)

2.6.1 Klasifikasi Tumbuhan

Klasifikasi tumbuhan kate mas (USDA, 2014)

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
SuperDivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliophyta</i>
SubKelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Euphorbiales</i>
Keluarga	: <i>Euphorbiaceae</i>
Genus	: <i>Euphorbia</i> L
Spesies	: <i>Euphorbia heterophylla</i>

2.6.2 Morfologi

Secara makroskopik daun kate mas berada di ujung atas tangkai, dekat dengan cyathium, Daunnya sebagian besar berlobus 2-4 dan panjang nya 4-7 cm lebar 1,5-3 cm. Daunnya berbentuk bulat telur dengan puncak tumpul, segitiga. Margin daunnya adalah bergelombang, daunnya menonjol. Tangkainya mengeluarkan cairan racun seperti susu latex putih, venasi daun berjenis retikulat (Kalaskar *et al.*, 2017).

Secara mikroskopik epidermis atas berbentuk sel persegi panjang berlapis tunggal, terdapat trikoma dan stomata non-gladular. Mesofil berlapis tunggal 3-4 lapis memanjang secara radial. Epidermis bawah menyerupai epidermis atas tetapi jumlah trikoma dan pori-pori stomata lebih banyak. Kolenkim terdiri dari 7-9 lapis tersusun dengan kompak berada di bawah epidermis atas sementara 5-7 lapisan berada di atas epidermis bawah. Pembuluh darah berbentuk busur dimana xylem mengalami lignifikasi dan floem tidak mengalami lignifikasi (Kalaskar *et al.*, 2017).

2.6.3 Aktivitas Farmakologi

Menurut penelitian sebelumnya mengenai skrining fitokimia, ekstrak etanol memiliki senyawa aktif flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, diterpen dan ester. Ekstrak etanol daun kate mas juga memiliki aktivitas penyembuhan luka dan memiliki aktivitas antiinflamasi. Secara tradisional daun kate mas digunakan untuk mengobati sembelit, bronkitis, dan asma. Ekstrak etanol daun kate mas juga memiliki aktivitas antioksidan terhadap penangkapan radikal bebas DPPH. (Hilma *et al.*, 2020). Ekstrak etanol daun kate mas juga memiliki aktivitas antibakteri, antidiabetes, juga memiliki aktivitas sebagai anti-HIV (Kalaskar *et al.*, 2017)