

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

2.1.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia merupakan kondisi kelainan metabolisme lipid, kelainan metabolisme tersebut dapat berarti penurunan ataupun peningkatan dari fraksi lipid dalam darah. Kelainan lipid yang utama adalah peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida sedangkan pada HDL terjadi penurunan kadar (Barter dalam Gunawan *et al.*, 2018). Menurut PERKENI (2019) kelainan lipid terjadi jika nilai kadar kolesterol total mencapai $> 200\text{mg/dL}$, dengan nilai LDL (*Low Density Lipoprotein*) $> 130\text{mg/dL}$ dan trigliserida meningkat hingga $> 150\text{mg/dL}$ serta diikuti penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) hingga mencapai $< 40\text{ mg/dL}$.

Berbagai penelitian ilmiah menjelaskan bahwa kadar HDL dan kolesterol total menjadi salah satu prediktor banyaknya morbiditas dan mortalitas pada penyakit kardiovaskuler yang berarti dislipidemia merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung Koroner (PJK). Menurut WHO (*World Health Organization*) hingga saat ini kasus penyakit jantung koroner menyebabkan kematian hingga 4 juta pertahun, hal ini disebabkan karena dislipidemia berhubungan dengan kasus penyakit jantung sistemik (Chen *et al.*, 2018; Azam *et al.*, 2018; Arsana *et al.*, 2015). Dislipidemia juga terlibat dalam terjadinya pembentukan plak atheroma atau aterosklerosis dalam pembuluh darah (Meisyahputri & Ardiaria, 2017).

2.1.2 Etiologi Dislipidemia

Etiologi dari dislipidemia dibagi menjadi beberapa etiologi antarlain:

a. Umur

Seiring dengan penambahan usia seseorang, organ-organ tubuhnya akan mengalami penurunan fungsi dan selanjutnya terjadi penurunan sensitifitas reseptor LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang meningkatkan metabolisme lemak dalam tubuh (Larasanty, 2014).

b. Jenis Kelamin

Wanita pada usia produktif akan mendapatkan efek perlindungan dari hormon estrogen dari sistem reproduksinya sehingga memungkinkan untuk metabolisme lipid dalam tubuh wanita menjadi lebih terkontrol. Hal ini menyebabkan dislipidemia lebih sering terjadi pada laki-laki (Shoji *et al.*, 2011).

c. Genetik (Keturunan)

Dislipidemia primer dikaitkan dengan penyebab dislipidemia yang berasal dari faktor genetik. Ketika seseorang memiliki kelainan genetik yang berasal dari keluarga berupa kelainan metabolisme lipid, maka kadar lipid orang tersebut cenderung selalu tinggi dan derajatnya bervariasi tergantung jenis kelainan genetiknya (Shoji *et al.*, 2011). Kelainan metabolisme lipid akibat genetik keluarga biasanya disebut hiperkolesterolemia familial (HF), dimana terjadi gangguan pada gen yang mengatur keseimbangan lemak tubuh. Hiperkolesterolemia familial terjadi karena terdapat mutase gen pada reseptor LDL yang menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi reseptor pengikat LDL plasma (Matondang & Nissa, 2017).

d. Kegemukan / Obesitas

Masalah kesehatan masyarakat global yang saat ini prevalensinya terus meningkat adalah obesitas (Swandari *et al.*, 2017). Seseorang dapat dikategorikan *overweight* jika berat badannya melebihi 10%-20% berat badan normalnya. Obesitas merupakan kondisi serius yang dapat menyebabkan masalah emosional dan sosial bagi penderitanya (Septiani & Raharjo, 2018). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) membagi indeks massa tubuh (IMT) dengan beberapa kategori: BMI normal 18,5-24,9; BMI *overweight* 25–29,9 dan BMI obesitas > 30 (Supiyev *et al.*, 2017). Pada penderita obesitas kadar trigliserida yang tinggi dapat mempengaruhi lipoprotein yang lain, sehingga lemak yang dikonsumsi dibatasi sehari hanya $<25\%$ total energi/ hari (Sari *et al.*, 2016; Supiyev *et al.*, 2017).

e. Merokok

Gaya hidup saat ini sudah membiasakan kebiasaan merokok yang menjadikannya salah satu faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Perilaku merokok semestinya mampu dicegah, namun kebiasaan merokok sedari usia muda cenderung akan membuat kebiasaan merokok lebih sulit dihentikan karena salah satu kandungan rokok adalah nikotin yang dapat menimbulkan adiksi bagi perokok (Riza & Sukendra, 2017).

Zat nikotin dalam rokok akan merangsang sistem adrenal simpatik sehingga sekresi katekolamin akan meningkat dan menyebabkan *lipolysis* konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma meningkat, sehingga dalam tubuh akan terjadi perubahan profil lipid. Kelainan profil lipid tersebut akan meningkatkan kadar LDL, trigliserida dan kolesterol total hingga menurunnya kadar HDL dalam tubuh. Hal tersebut menjadikan rokok salah satu penyebab dislipidemia (Hassan *et al.*, 2013; Siddeswari *et al.*, 2015). Selain itu mekanisme rokok dalam tubuh yang diakibatkan oleh zat nikotin adalah rusaknya dinding pembuluh darah, hal tersebut berasal dari zat nikotin dalam asap rokok yang akan merangsang hormon adrenalin yang berujung pada penurunan kadar HDL (Yu *et al.*, 2014).

2.1.3 Epidemiologi Dislipidemia

Dislipidemia telah menjadi salah satu masalah kesehatan yang terjadi di dunia, dilansir dari WHO (2020) penyakit kardiovaskuler telah mengakibatkan 17,9 juta kematian di dunia. Diketahui bahwa dari 33% kematian tersebut didominasi oleh serangan jantung dan stroke. Sehingga dislipidemia juga menjadi salah satu masalah kesehatan global.

Pada tahun 2007 prevalensi dislipidemia di Indonesia adalah sebesar 14%, namun angka tersebut terjadi peningkatan sebanyak 25-28% hingga tahun 2013 dan meningkat kembali pada tahun 2018 sebanyak 19,6% (Husnah, 2017; Riskesdas, 2018). Pada golongan penyakit tidak menular, dengan pasien berusia di bawah 70 tahun sebanyak 33% kematian terjadi disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Adapun faktor risiko penyakit kardiovaskular antara lain peningkatan tekanan darah, glukosa, dan lipid, sama halnya dengan kelebihan berat badan dan obesitas. Peningkatan prevalensi tersebut dikaitkan dengan

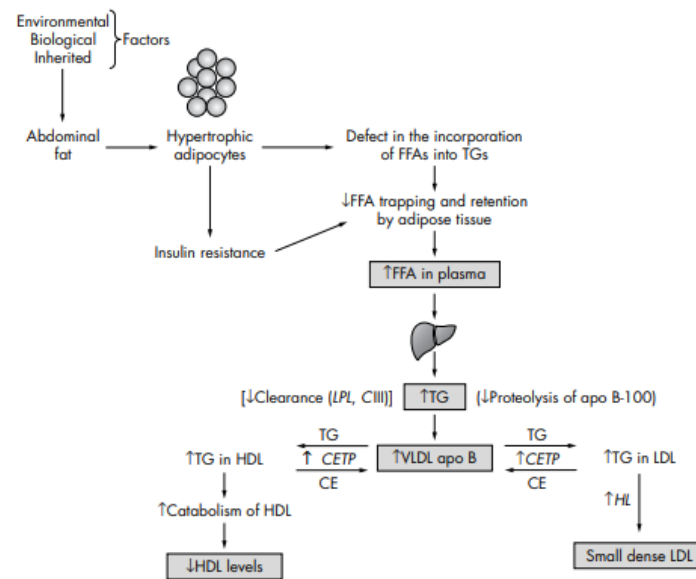
perubahan gaya hidup masyarakat terutama yang tinggal di kota-kota besar dengan tuntutan hidup yang lebih tinggi dan menyebabkan stress (Tia *et al.*, 2014).

2.1.4 Patofisiologi Dislipidemia

Kolesterol merupakan salah satu komponen lipid yang dapat disintesis dengan sempurna oleh tubuh manusia. Kolesterol dapat berasal dari makanan dan disintesis oleh tubuh dalam jumlah yang terbatas dengan bentuk kolesterol bebas (asam lemak bebas), sehingga konsumsi makanan tinggi kolesterol dapat meningkatkan kadar kolesterol. Kadar kolesterol yang tinggi dapat menjadi permasalahan untuk pembuluh darah terutama pembuluh darah di otak dan jantung (Ardian *et al.*, 2018; Pascoal *et al.*, 2015).

Kolesterol dan trigliserida merupakan komposisi utama dari makanan berlemak. Selain itu kolesterol juga akan dibawa dari hati ke usus halus bersamaan dengan empedu. Trigliserida selanjutnya akan diabsorpsi sebagai kolesterol dan asam lemak bebas/*Free Fatty Acids* (FFA). Asam lemak bebas di usus halus selanjutnya akan diubah kembali menjadi trigliserida, dan kolesterol akan mengalami reaksi esterifikasi menjadi kolesterol ester yang akan bersatu bersama fosfolipid dan apolipoprotein menjadi lipoprotein berupa kilomikron. Kilomikron tersebut akan dibawa menuju saluran limfatik untuk selanjutnya dialirkan menuju pembuluh darah. Kilomikron akan mengalami proses hidrolisis menjadi asam lemak bebas disimpan dalam jaringan adiposa sebagai trigliserida.

Hati akan mensintesis kolesterol dan trigliserida untuk kemudian diekskresikan ke dalam darah sebagai VLDL. Enzim LPL selanjutnya akan memetabolisme VLDL sehingga menghasilkan IDL, yang kemudian akan berubah menjadi HDL. Setelah itu beberapa LDL akan kembali diangkut menuju hati dan jaringan steroidogenik seperti organ ovarium, kelenjar adrenal dan testis sedangkan beberapa LDL lainnya mengalami oksidasi (Bimandama & Berawi, 2018).



Gambar 1. Patofisiologi Dislipidemia (Kolovou et al., 2005)

2.1.5 Klasifikasi Dislipidemia

Berdasarkan patogeniknya diklasifikasikan menjadi 2 yaitu dislipidemia primer dan sekunder (Jacobson *et al.*, 2015).

- Dislipidemia Primer, dislipidemia primer dikaitkan dengan kelainan genetik akibat adanya mutasi pada gen yang mengatur enzim dan apoprotein sehingga mempengaruhi metabolisme lipoprotein maupun reseptornya (Supiyev *et al.*, 2017).
- Dislipidemia Sekunder, kejadian dislipidemia yang diakibatkan oleh penyakit atau keadaan tertentu (Kopin & Lowenstein, 2017). Penyakit hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus dan sindroma metabolik merupakan contoh penyakit yang menyebabkan dislipidemia sekunder (PERKENI, 2019).

Tabel 1. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma (PERKENI, 2019)

Profil Lipid	Klasifikasi	Kadar
Kolesterol Total (mg/dL)	Diinginkan	<200
	Sedikit Tinggi (borderline)	200-239
	Tinggi	>240
Kolesterol LDL (mg/dL)	Optimal	<100
	Mendekati optimal	100-129
	Sedikit Tinggi (borderline)	130-159
	Tinggi	160-189
	Sangat Tinggi	>190
Kolesterol HDL (mg/dL)	Rendah	<40
	Tinggi	>60
Trigliserid (mg/dL)	Normal	<150
	Sedikit Tinggi (borderline)	150-199
	Tinggi	200-499
	Sangat Tinggi	>500

2.1.6 Tatalaksana Dislipidemia

2.1.6.1 Penanganan Non Farmakologi

Perubahan gaya hidup merupakan inti dari penanganan non farmakologi penyakit dislipidemia. Gaya hidup yang mempengaruhi kejadian penyakit kardiovaskuler dan aterosklerosis kebiasaan merokok, mengkonsumsi makanan tinggi lemak dan aktivitas fisik yang kurang (Sterrett *et al.*, 2013).

a. Berhenti Merokok

Menurut Handelsman *et al.*, (2011) Berhenti merokok mampu mengurangi sebesar 50% risiko kematian akibat penyakit jantung koroner karena rokok merupakan salah satu faktor risiko penyebab kardiovaskular.

b. Melakukan Aktivitas Fisik

Menurut AACE (*American Association Of Clinical Endocrinologists*) penyakit jantung koroner dapat dicegah dengan melakukan aktivitas fisik berupa *fitness*. *Fitness* disarankan karena merupakan program

latihan fisik dengan durasi sekitar 30 menit dalam satu sesi. Namun pada wanita aktivitas fisik yang berlebihan dapat menyebabkan gangguan pada hormon (Arum et al., 2019).

c. Melakukan Diet Rendah Lemak

Diet rendah lemak bermaksud mengurangi asupan makanan dengan kandungan asam lemak jenuh dan mengandung kolesterol. Dengan anjuran AHA asupan lemak jenuh yang dikonsumsi adalah 2,5-49,7 gram/hari atau 96,6%. Sedangkan asupan kolesterol harian adalah sekitar 4,1-638,1 mg atau 89,9% (Orviyanti, 2012).

d. Mengonsumsi sayur dan buah

Sayuran dan buah-buahan merupakan salah satu makanan yang bergizi dan mampu mengatasi masalah gizi klinis. Sayuran dan buah-buahan diketahui kaya akan antioksidan dan serat yang dianggap memiliki efek perlindungan terhadap oksigen reaktif sehingga mampu mencegah kanker dan penyakit kronik terutama penyakit kardiovaskular termasuk penyakit jantung koroner (Puspita & Rahayu, 2011; Yu *et al.*, 2014; Alissa & Ferns, 2017).

e. Mengontrol berat badan

Obesitas merupakan ketidakseimbangan antara tinggi badan dengan berat badan seseorang. Hal tersebut diakibatkan oleh jumlah berlebihan dari lemak tubuh sehingga lemak akan ditimbun kedalam jaringan subkutan atau bahkan terjadi infiltrasi kedalam organ tubuh (Aulia *et al.*, 2013). Seseorang dikategorikan obesitas jika IMT (Indeks Massa Tubuh) $> 30 \text{ kg/m}^2$ (Qi *et al.*, 2015; Riediger *et al.*, 2015).

2.1.6.2 Penanganan Farmakologi

Penanganan secara farmakologi melibatkan penggunaan obat untuk menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida. Beberapa obat-obatan hipolipidemik antara lain (Williams, 2008):

a. Statin

Golongan statin memiliki profil lipid yang baik secara keseluruhan karena ditunjukkan pada studi klinik obat golongan statin mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL pada pasien wanita, lanjut usia dan diabetes sehingga sangat efektif dalam mencegah risiko kardiovaskular. Adapun golongan obat statin antara lain: simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, pravastatin, pitavastatin (Sterrett *et al.*, 2013; Williams, 2008). Meskipun statin sangat efektif dalam menurunkan profil lipid namun penggunaan statin harus segera dihentikan karena pengobatan dalam jangka panjang akan menyebabkan efek samping peningkatan kadar enzim hati pada 5 bulan pertama terapi terutama pada pasien hepatitis B dan C, sedangkan 5% munculnya miopati dan CK (*Creatinin Kinase*) atau gagal ginjal (Williams, 2008; Djala. L *et al.*, 2016).

b. Fibrat/*Fenofibrate*

Fibrat merupakan turunan asam fibrate yang mampu menurunkan kadar trigliserida, kolesterol dan LDL terutama pada pasien dengan hipertrigliserida. Adapun obat golongan fibrate antara lain: fenofibrate, gemfibrozil, asam fenofibrat (Handelsman *et al.*, 2011; Sterrett *et al.*, 2013). Pada pasien dengan gangguan saluran cerna, dan pasien dengan miopati penggunaan golongan fibrat harus dipertimbangkan efek samping dan risikonya sebelum memberikannya sebagai terapi kombinasi golongan statin (Williams, 2008).

c. *Bile acid sequestrant*

Obat golongan ini diketahui mampu menurunkan kadar LDL hingga 15-30% dan meningkatkan kadar HDL hingga 5%. Golongan *bile acid sequestrant* antara lain: kolestiramin, kolestipol dan kolesevelam (Handelsman *et al.*, 2011). Namun penggunaan *bile acid sequestrant*

dihindari pada pasien dengan kadar trigliserida tinggi. Masalah utama pada pasien dengan pemberian terapi obat ini yaitu rasa obat yang kurang dapat diterima. Ditambah efek samping konstipasi dan rasa tidak nyaman pada bagian abdomen yang sering terjadi pada pemberian dosis maksimum (Williams, 2008).

d. Ezetimibe

Mekanisme kerja obat dengan menutup absorpsi kolesterol pada usus halus dan menghambat mekanisme transport sel epitel usus halus (Sterrett *et al.*, 2013). Penurunan kadar LDL akibat obat Ezetimibe diketahui sebesar 18%. (Sterrett *et al.*, 2013). Penggunaan jangka Panjang ezetimibe akan menimbulkan efek samping berupa nyeri abdomen, sakit kepala dan diare (Williams, 2008).

e. Turunan asam nikotinat/*Nicotinic acid*

Mekanisme kerja dalam menurunkan kolesterol adalah terjadinya penghambatan pembentukan trigliserida, VLDL dan LDL dari pelepasan asam lemak bebas pada jaringan adiposa. Namun efek samping obat golongan asam nikotinat adalah terjadi palpitasi/ jantung berdebar-debar dan kemerahan pada wajah, leher, serta sakit kepala (Handelsman *et al.*, 2011).

2.1.7 Screening Dislipidemia

Pasien dengan manifestasi penyakit kardiovaskular dan pasien dengan risiko tinggi diindikasikan untuk melakukan *screening* penyakit dislipidemia. Adapun kategori pasien risiko tinggi adalah:

- a. Perokok aktif
- b. Diabetes Melitus
- c. Hipertensi
- d. Riwayat keluarga dislipidemia
- e. Penyakit ginjal kronik
- f. Penyakit inflamasi kronik
- g. Lingkar pinggang >90cm untuk laki-laki atau >80cm untuk wanita
- h. Disfungsi ereksi

- i. Adanya aterosklerosis atau abdominal aneurisma
- j. Laki-laki usia >40 tahun atau wanita dengan usia 50 tahun (menopause)

2.2 Klasifikasi Lipid

Tiga jenis lipid dalam tubuh yaitu kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid berfungsi sebagai sumber vitamin larut lemak, menjaga suhu tubuh, dan melindungi organ tubuh (Kandinasti & Farapti, 2018; Wongkar *et al*, 2013).

2.2.1 Kolesterol

Tubuh menghasilkan senyawa lemak yang kompleks berupa kolesterol dengan fungsi sebagai pembentuk dinding sel, pelindung syaraf dan memproduksi hormon tertentu. Selain itu kolesterol juga merupakan lipid yang terdapat di membrane sel dan disirkulasikan kedalam plasma darah, jika dalam plasma darah jumlah kolesterolnya berlebih maka akan terbentuk plak dan penebalan pembuluh arteri sehingga menghambat aliran darah ke jantung (Ma & Shieh, 2006).

Salah satu penyebab utama penyakit jantung koroner adalah kadar kolesterol tinggi. Gaya hidup yang tidak sehat, seperti kurangnya aktivitas fisik dan pola makan yang tidak sehat, memengaruhi produksi kolesterol tubuh, yang akan meningkat seiring bertambahnya usia (Kartasurya *et al.*, 2017; Prakoso *et al.*, 2017). Kolesterol dalam tubuh berasal dari asetat yang diproduksi oleh nutrient, energi dan hasil metabolisme lainnya. Asetat berperan dalam enzim hidroksimetil-glutaril- CoA reductase (HMG-CoA reductase) untuk selanjutnya mengubah mevalonate menjadi kolesterol. Ketika HMG-CoA mengalami penghambatan maka sintesis kolesterol di hati akan menurun (Lairin. D *et al.*, 2016; Lucius, 2013).

2.2.2 Trigliserida

Jaringan adiposa merupakan cadangan makanan yang terbentuk dari sel-sel adiposa yang berkumpul dan biasanya terdapat di bawah permukaan kulit dan diantara organ-organ. Trigliserida dapat dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang selanjutnya akan dimetabolisme menjadi LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang terletak di jaringan perifer dan sering disebut dengan istilah kolesterol jahat (Anugrah. R.M *et al*, 2017). Menurut WHO kadar normal trigliserida dalam darah adalah <150 mg/dL (Jellinger *et al.*, 2017). Penumpukan lemak dapat terjadi pada

seseorang dengan asupan gizi serta pola makan yang kurang baik, selain itu faktor usia, aktivitas fisik dan jenis kelamin mampu mempengaruhi peningkatan kadar trigliserida dalam darah (Sonego et al., 2016).

2.2.3 Fosfolipid

Fosfolipid (glukolipid, kolesterol, dan protein) adalah golongan lipid yang berasal dari makhluk hidup dan sering dimanfaatkan dalam industri farmasi, kosmetik, makanan, dan bidang lainnya (Estiasih et al., 2012). Fosfolipid dan trigliserida biasanya memiliki bentuk yang mirip. Kedua jenis lipid ini merupakan bagian dari membran lipoprotein (Jim, 2013).

Selain lipid yang berperan terdapat juga fraksi-fraksi lipoprotein. Lipoprotein dapat diklasifikasikan menjadi beberapa antara lain:

1) Kilomikron

Kilomikron membawa triasil gliserol yang berasal dari makanan dan telah dicerna oleh usus untuk dihidrolisis menjadi residu kolesterol menuju ke hati.

2) VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*)

Lipoprotein VLDL memiliki berat jenisnya sangat rendah dan membawa kolesterol dari lemak endogenous hati sebanyak 20%. Trigliserida dari hati diangkut ke seluruh tubuh oleh VLDL untuk kemudian VLDL akan diubah menjadi IDL oleh enzim lipase.

3) IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*)

IDL merupakan lipoprotein hasil hidrolisis dari VLDL untuk kemudian dihidrolisis kembali menjadi bentuk LDL.

4) LDL (*Low Density Lipoprotein*)

Lipoprotein LDL memiliki berat jenis rendah dengan komposisi LDL rendah protein dan tinggi lemak serta mengandung kolesterol yang tinggi. LDL bertugas untuk membawa kolesterol dari hati ke seluruh jaringan tubuh. Sifat aterogenik dari LDL menyebabkan LDL sering disebut kolesterol jahat karena mudah melekat pada dinding bagian dalam pembuluh darah dan memicu terjadinya plak.

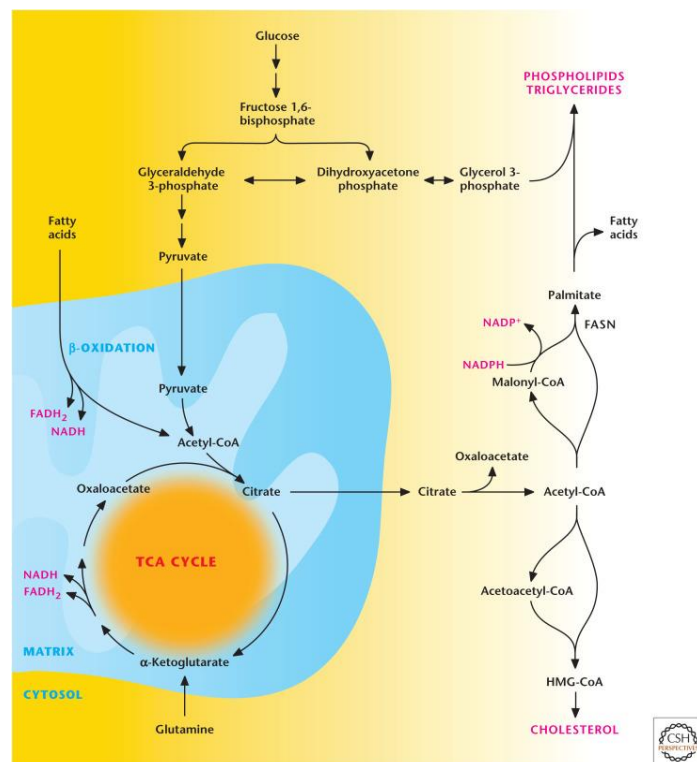
5) HDL (*High Density Lipoprotein*)

Lipoprotein HDL memiliki berat jenis tinggi. HDL terdapat dalam plasma darah dan mengikat kolesterol bebas maupun ester kolesterol yang berlebih dari seluruh

jaringan tubuh menuju hati untuk selanjutnya dipecah. Kadar HDL yang tinggi mampu menurunkan kejadian atherosklerosis karena akan mempercepat proses pengangkutan kolesterol ke hati (Sutrisno *et al.*, 2015; Syafitri & Arnelis, 2015).

2.3 Metabolisme Lipid

Selain memproduksi ATP, lipid diperlukan untuk pembuatan garam empedu, vitamin, hormon, eikosanoid, dan membran sel. Mereka juga mengontrol sinyal seluler. Fosfolipid dan kolesterol merupakan bagian penting dari membran sel. Lipid dikategorikan secara anabolik dan katabolic (Chandel, 2021).



Gambar 2. Metabolisme Lipid (Chandel, 2021).

Gliserol 3-fosfat dan asetil-KoA, diproduksi selama sintesis lipid melalui perantara glikolitik dihidroksiaseton fosfat dan perantara siklus TCA sitrat. Asetil-KoA diubah oleh sintase asam lemak (FASN) menjadi palmitat, yang bila dikombinasikan dengan gliserol 3-fosfat menghasilkan lipid seperti fosfolipid dan trigliserida. Kolesterol juga diproduksi oleh asetil-KoA. Asam lemak, yang dihasilkan oleh pemecahan lipid, digunakan oleh mitokondria untuk produksi ATP melalui oksidasi β (Chandel, 2021).

2.4 Obesitas

Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan atau tidak normal yang dapat mengganggu kesehatan. Ini disebabkan oleh ketidakseimbangan antara jumlah energi yang masuk dan yang dibutuhkan tubuh untuk melakukan berbagai aktivitas biologis, seperti pertumbuhan & perkembangan fisik, aktivitas, dan pemeliharaan kesehatan (WHO dalam Qowiyyah, et al., 2021). Obesitas adalah hasil dari kondisi ketidakseimbangan dalam asupan dan pengeluaran energi yang menyebabkan peningkatan penyimpanan energi. Banyak faktor, termasuk genetika dan lingkungan, bertanggungjawab atas ketidakseimbangan asupan energi sebagian besar orang (Sartika dalam Qowiyyah, et al., 2021).

Prevalensi yang tinggi menjadikan pencegahan obesitas masih menjadi prioritas kesehatan masyarakat. Anak-anak dengan berat badan yang tidak normal cenderung lebih susah menurunkan berat badan saat dewasa, berisiko tetap berlebihan berat badan, dan berisiko lebih tinggi terhadap morbiditas dan kematian dini saat dewasa. Oleh karena itu, masa anak-anak dan dewasa awal sangat penting untuk intervensi untuk mencegah obesitas pada generasi berikutnya, dan ini membutuhkan pengawasan jangka panjang dari semua pihak. Menurut ras atau etnis, perempuan (14,8%) memiliki risiko obesitas lebih tinggi daripada laki-laki (10,1%) (Kemenkes, 2018).

Beberapa cara untuk menurunkan berat badan yang berlebihan adalah dengan mengurangi jumlah asupan makanan, melakukan latihan fisik, mengubah gaya hidup, berkonsultasi dengan psikoterapi, menjalani operasi, dan pemberian obat-obatan antiobesitas (Battista & Simatupang dalam Qowiyyah, et al., 2021). Manajemen obesitas adalah terapi nonfarmakologis, yang mencakup pengurangan asupan kalori, peningkatan aktivitas fisik, dan perubahan perilaku. Semua orang yang menderita obesitas atau kelebihan berat badan disarankan untuk menggunakan kombinasi ini, yang juga disebut sebagai terapi gaya hidup (Qowiyyah, et al., 2021).

2.5 Tanaman Pegagan

2.5.1 Morfologi Tanaman



Gambar 3. Tanaman Pegagan (Rohmawati & Mukti,2015)

Tanaman Pegagan, juga dikenal sebagai *Centella asiatica*, berasal dari Asia tropik dan dapat ditemukan tumbuh di banyak negara, termasuk Cina, Filipina, India, Sri Lanka, Madagaskar, Afrika, dan Indonesia (Gray dkk., 2018). Menurut Dalimarta (2008), pegagan adalah tumbuhan menahun yang tidak memiliki batang. Akar serabut berasal dari buku-buku stolon, sedangkan akar tunggangnya bercabang dan satu daun terdiri dari 2-10 helai. Daun memiliki bentuk yang mirip dengan ginjal (reniformis), dan bagian dalam tangkai daun berlubang. Pangkal daun dapat dilihat melalui tangkai daun yang melekok ke dalam dan melebar seolah-olah pelepah.

2.5.2 Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Apiales</i>
Family	: <i>Apiaceae</i>
Genus	: <i>Centella</i>
Jenis	: <i>Centella asiatica</i> (L.)

2.5.3 Khasiat Tanaman

Khasiat dan manfaat utama dari pegagan adalah mampu meningkatkan sistem imun dalam tubuh dan sering digunakan sebagai obat tradisional dari berbagai penyakit antara lain:

- a. Antilepra dan antilupa, antidepresi.
- b. Menurunkan tekanan darah dan menghambat terbentuknya keloid, mencegah varises.
- c. Mengatasi gangguan pencernaan dan membersihkan darah.
- d. Membantu mengobati wasir dan konstipasi.
- e. Obat flu dan sinusitis.
- f. Mengatasi gigitan ular, dan bisul.
- g. Meningkatkan daya ingat, kecerdasan, dan konsentrasi.
- h. Meningkatkan fungsi sistem saraf pada otak.
- i. Membantu penyembuhan penyakit TBC (Sutardi, 2016).

2.5.4 Kandungan Senyawa & Aktivitas

Asiatikosida, isotankunisida, tankunisida, brahminosida, asam brahmik, madekasosida, brahmosida, asam madasiatik, meso-inositol, sentelosida, karotenoid, hidrokotilin, vellarin, tanin serta garam mineral seperti kalium, natrium, magnesium, kalsium, dan besi adalah beberapa komponen bioaktif dalam tanaman pegagan (Wijayakusuma et al. 1994; Lasmadiwati *et al.* 2004).

Asiatikosida berkhasiat meningkatkan vitalitas dan daya ingat serta mengatasi pikun yang berkaitan erat dengan asam nukleat. Glikosida dan triterpenoid adalah triterpenoid asiatikosida turunan α -amirin (Brotosisworo, 1979). Kandungan lain pegagan selain asiatikosida, yaitu resin, tanin, minyak atsiri, sitosterol (gliserida, asam oleat, linoleat, palmitat, stearat, sentoat dan sentelat) berguna untuk meningkatkan sistem imun tubuh. Pada bagian daun dan tangkai mengandung senyawa glikosida madekosida yang berkhasiat sebagai antiinflamasi dan antikeloid. Senyawa vallerin terdapat dalam daun dan resin ditemukan dalam akar memberikan rasa pahit atau mengandung asam pekat (Pramono 1992). Beberapa khasiat lain tanaman pegagan adalah sebagai obat lemah syaraf, demam, bronkhitis,

kencing manis, psikoneurosis, ambeien, dan hipertensi, penambah nafsu makan, dan untuk menjaga vitalitas (Soerahso *et al.*, 1992).

2.6 Tanaman Kunyit

2.6.1 Morfologi Tanaman

Tanaman kunyit merupakan tanaman yang hidup berkelompok dengan bentuk rumpun. Morfologi kunyit sebagai berikut:

- a. Batang, batang tegak berwarna hijau kekuningan dengan ketinggian antara 75-100 cm dan terdiri dari beberapa daun pelepah.
- b. Daun, daun yang berbentuk lenset (bulat telur) dengan panjang 10-40 cm dan lebar mencapai 8-13 cm (Cahyani, 2012).
- c. Bunga, tumbuh dari rimpang, ibu tangkai bunga berambut kasar dan rapat, panjang 16-40 cm, daun kelopak berambut berbentuk lanset panjang 4-8 cm, lebar 2-3 cm, makin ke atas makin menyempit dan memanjang (Hudayani, 2008).
- d. Rimpang, kunyit memiliki dua jenis rimpang yaitu rimpang utama (ibu kunyit) dan rimpang cabang (tunas). Rimpang biasanya memiliki panjang sampai 20 cm dengan ketebalan 1,5- 4 cm. Rimpang diselimuti oleh kulit yang berwarna coklat kehitaman dengan daging yang berwarna kuning sampai jingga kemerahan (Cahyani, 2012).



Gambar 4. Rimpang Kunyit (Asnia *et al.*, 2019)

2.6.2 Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Kelas	: <i>Monocotyledonae</i>
Ordo	: <i>Zingiberales</i>
Family	: <i>Zingiberaceae</i>
Genus	: <i>Curcuma</i>
Jenis	: <i>Curcuma Domestica</i> Val. (Hudayani, 2008).

2.6.3 Khasiat Tanaman

Pengobatan dengan rimpang kunyit secara empiris telah lama diterapkan di Indonesia seperti: antihipertensi, hepatoprotektor, antihiperlipidemia, antidiabetes, antikejang, antibakteri, antijamur, antiinflamasi, antitumor, antikanker, antikoagulan, analgesik, antelmintik, mengobati *dysmenorea*, batuk, sinusitis, rematik, bersifat kolagogum sehingga meningkatkan penyerapan vitamin A, D, E dan K dan antidiare (Amalraj *et al.*, 2017; Mutmainnah, 2015; Sari & Maulidya, 2016; Pittampalli *et al.*, 2021).

2.6.4 Kandungan Senyawa & Aktivitas

Komponen kimia pada rimpang kunyit menurut penelitian Li *et al* (2011) adalah komponen fenolik yaitu *diarylheptanoids* dan *diarylpentanoids*, kurkumin ($C_{21}H_{20}O_5$) termasuk golongan *diarylheptanoids* (fenol), rimpang kunyit mengandung kurkumin sebanyak 71,5%. Kandungan kimia berikutnya adalah fenilpropen dan komponen fenolik lain seperti terpen yaitu monoterpen, sesquiterpen, diterpen, triterpen, alkaloid, steroids, dan asam lemak (Aggarwal *et al.*, 2006). Struktur kimia kurkumin yang merupakan struktur terkonjugasi yang unik mencakup dua fenol termetoksilasi. Struktur tersebut merupakan ciri khas sebagai antioksidan pemutus rantai (Frankel, 2014).

2.7 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses penarikan zat aktif yang dapat larut menggunakan pelarut air atau cairan penyari. Sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif atau simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai disebut

dengan ekstrak untuk kemudian semua pelarut diuapkan dan massa serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 2000).

2.8 Orlistat

FDA atau Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat menyetujui Orlistat (*tetrahydrolipstatin*) sebagai obat anti-obesitas. Orlistat adalah obat yang disintesis dari turunan lipstatin endogen jenuh yang diisolasi dari *Streptomyces toxytricini*. Indikasi orlistat yang disetujui FDA meliputi:

- Penderita obesitas dengan indeks massa tubuh (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$
- Pasien dengan BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ dan adanya faktor risiko termasuk hipertensi, diabetes, dan dislipidemia
- Mengurangi risiko kenaikan berat badan kembali setelah penurunan berat badan sebelumnya.

Obat anti-obesitas ditujukan untuk mempermudah pengobatan, dengan patuh mengikuti prinsip utama pengobatan. Hindari penggunaan jangka panjang karena berisiko resistensi obat. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan obat anti-obesitas pada orang dewasa dengan “BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ”, atau mereka dengan “BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ”. Obat anti-obesitas yang umum diresepkan salah satunya adalah orlistat (Patonah *et al.*, 2017). Orlistat memiliki mekanisme penghambatan enzim lipase menyebabkan penghambatan absorpsi lemak yang bersumber dari hidrolisis trigliserida. Efek jangka panjang pemberian orlistat antara lain tinja berminyak, bercak berminyak, dan perut kembung (Yuniarto *et al.*, 2015; Hall, *et al.*, 2021).

2.9 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih *Rattus norvegicus* memiliki karakteristik dan struktur gen yang hampir sama dengan manusia. Hal tersebut menjadi alasan banyaknya penelitian mengenai profil lipid melibatkan hewan model ini, seperti penelitian mengenai keadaan patologis yang kompleks misalnya studi mengenai antikanker, antidiabetes, antidislipidemia dan antihipertensi (Widiartini *et al.*, 1991).