

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

Kelebihan lemak atau obesitas merupakan penyakit yang dapat mempengaruhi pada kesehatan. Golongan obesitas telah diketahui dengan cara memeriksa data longitudinal *research* yang menghubungkan bobot tertentu dengan dampak pada kesehatan yang merugikan di waktu yang akan datang. Ukuran pengganti lemak tubuh yang sampai saat ini digunakan adalah indeks massa tubuh (IMT) yang dinyatakan berat (kg) dibagi dengan tinggi badan (m^2) (Anawalt dkk, 2018). Obesitas adalah suatu kondisi di mana substansi jaringan adiposa berlebih. Meski sering dianggap sebanding dengan meningkatnya berat badan. Oleh karena itu, obesitas lebih efektif didefinisikan dengan melihat hubungannya dengan mortalitas atau morbiditas (Jameson Jl, 2013).

2.1.1. Etiologi

Obesitas disebabkan oleh beberapa faktor seperti budaya genetik, dan social yang bersifat umum. Penyebab lain dari obesitas adalah kebiasaan makan, penurunan aktivitas fisik, insomnia, gangguan endokrin, metabolisme energi, obat-obatan (Panuganti dkk, 2020).

2.1.2. Patofisiologi

Penyakit dislipidemia, kardiovaskular, resistensi insulin dikaitkan dengan obesitas yang pada jangka waktu tetentu dapat menimbulkan batu empedu, diabetes, perlemakan hati, stroke, sindrom hipoventilasi obesitas, kanker, dan *sleep apnea*. Obesitas dan hubungan genetika sudah di uji dengan berbagai studi. Gen FTO dihubungkan dengan adipositas. Gen ini mungkin dapat membawa beberapa mutan yang menambah risiko obesitas. Leptin adalah hormon adiposit yang mengurangi berat badan karena makan yang dikonsumsi. Resistensi leptin seluler dihubungkan dengan obesitas. Peradangan sistemik, resistensi insulin serta peningkatan kadar trigliserida, yang kemudian berkontribusi terhadap obesitas diakibatkan oleh adipokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa. Peningkatan endapan asam lemak dalam otot jantung yang menyebabkan adanya komponen yang tidak berfungsi secara normal di ventrikel kiri juga dapat disebabkan oleh obesitas. Hal tersebut dapat mengubah sistem renin-angiotensin, yang mengakibatkan kenaikan retensi garam dan hipertensi. Adapun faktor yang dapat meningkatkan prevalensi obesitas diantaranya lingkar pinggang, distribusi lemak, tekanan intraabdomen, dan umur.

Adanya obesitas distribusi lemak tubuh penting dalam menimbang resiko kardiometabolik. Distribusi lemak visceral yang berlebihan akan mengarah pada peningkatan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular. Konsep subjek obesitas dengan berat badan atau IMT normal yang menderita komplikasi metabolik yang pada biasanya ditemukan pada individu gemuk dikenalkan oleh ruderman dkk. Seseorang yang mengalami obesitas dengan metabolisme yang sehat memiliki $IMT > 30 \text{ kg/m}^2$ tetapi tidak memiliki ciri-ciri dislipidemia atau resistensi insulin. Adiposit telah terbukti memiliki 8 aktivitas prothrombotik dan inflamasi yang dapat meningkatkan risiko stroke. Sitokin yang diproduksi oleh adiposit dan preadiposit, adipokin juga diproduksi oleh makrofag yang menyerang jaringan. Perubahan sekresi adipokin menyebabkan peradangan kronis ringan, menyebabkan perubahan glukosa dan metabolisme lipid serta bekerjasama pada risiko kardiometabolik terhadap obesitas visceral. Adiponektin memiliki sensitivitas terhadap insulin dan efek anti-inflamasi, serta obesitas visceral yang berbanding terbalik dengan tingkat sirkulasi (Panuganti dkk, 2020).

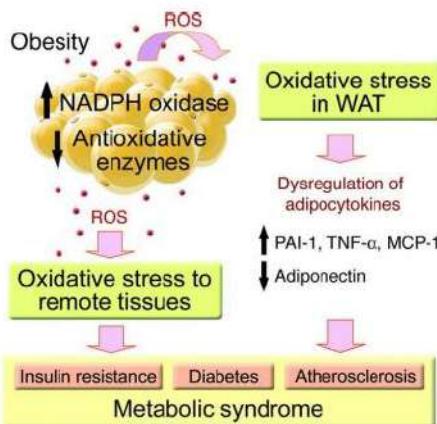
2.2. Stres oksidatif

Stres oksidatif merupakan keadaan di mana produksi dan penambahan spesies reaktif nitrogen (RNS) dan reaktif oksigen (ROS) dalam sel dan jaringan tidak seimbang, yang mampu membersihkan produksi ROS dalam tubuh oleh sistem biologis tubuh. Sel menggunakan sistem pertahanan antioksidan enzimatik, seperti katalase (CAT), *glutathione peroxidase* (GPX), dan *superoksid dismutase* (SOD) untuk melindungi diri dari rusaknya seluler yang disebabkan oleh sistem reaktif oksigen (ROS) (lepetsos and papavassiliou, 2016).

Penyebab adanya stress oksidatif yaitu sistem reaktif oksigen (ROS) yang paling utama yaitu *malondialdehyde* (MDA) dapat menyebabkan suatu penyakit, karena adanya ikatan silang dalam lemak, asam nukleat, dan protein, yang bisa mempengaruhi fungsi fisiologis tubuh. Terdapat bukti menyatakan bahwa stres oksidatif terlibat dalam pertumbuhan berbagai penyakit seperti penyakit kardiovaskuler, gangguan metabolisme, kanker, diabetes, dan aterosklerosis (Pizzino dkk., 2017).

2.3. Hubungan Obesitas Dengan Stres Oksidatif

Penumpukan lemak atau obesitas yang dialami oleh seseorang dapat menimbulkan keadaan stress oksidatif yang diikuti dengan meningkatnya reaksi nicotinamide adenine dinucleotide phosphatase (NADPH) oksidase dan menurunnya ekspresi antioksidan enzimatik.



Gambar 2.1 Produksi ROS pada tumpukan lemak

(Marceglia, I. Dkk, 2015)

Stres oksidatif sistemik dapat disebabkan oleh obesitas dan stress oksidatif, dihubungkan dengan produksi adipokin yang tidak teratur, yang bekerjasama dalam perkembangan sindrom metabolik. Sensitivitas CRP dan biomarker lain dari kerusakan oksidatif lebih tinggi pada seseorang dengan kelebihan berat badan yang secara langsung berkorelasi dengan BMI, kadar lemak tubuh, kadar triglicerida, dan oksidasi LDL. Begitu pun sebaliknya, antioksidan lebih rendah ditandai dengan jumlah lemak tubuh dan obesitas pusat (kelebihan lemak perut). Suatu studi menunjukkan bahwa diet tinggi karbohidrat dan lemak secara signifikan meningkatkan stres oksidatif dan peradangan pada individu obesitas (Sanchez dkk, 2011). Beberapa faktor mekanisme pembentukan radikal bebas di obesitas :

1. Jaringan adiposa

Penyebab adanya peningkatan obesitas terkait stress oksidatif yaitu karena adanya jaringan adiposa yang berlebih. Telah diidentifikasi bahwa adiposit dan preadiposit diketahui sebagai sumber sitokin yang mendukung terhadap inflamasi, termasuk IL-6, IL-1, TNF-α. Sitokin merupakan stimulator poten oleh makrofag dan monosit untuk memproduksi oksigen reaktif dan nitrogen. Maka peningkatan konsentrasi sitokin dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif. Selain itu, TNF-α juga dapat meningkatkan interaksi electron-oksigen untuk menghasilkan anion superokida. Juga pada jaringan adiposa yang memiliki jumlah sekresi

angiotensin II, dengan merangsang aktivitas oksidasi produksi reaktif oksigen species (ROS) dan nicotinamide adenine dinukleotida fosfat (NADPH) di adiposit (Sanchez dkk, 2011).

2. Oksidasi asam lemak

Stres oksidatif menyebabkan berubahnya DNA mitokondria dari fosforilasi oksidatif yang terjadi di mitokondria sehingga menimbulkan kelainan struktural dan adenosin trifosfat (ATP), karena oksidasi asam lemak mitokondria dan peroksisom dapat menghasilkan radikal bebas di hati. Tetapi, tidak menutup kemungkinan bahwa kelainan pada mitokondria telah terjadi sebelumnya yang selanjutnya menyebabkan produksi ROS yang berlebih (Sanchez dkk,2011).

3. Konsumsi oksigen berlebih

Obesitas dapat meningkatkan beban mekanis dan metabolisme otot jantung, yang mengakibatkan peningkatan konsumsi oksigen. Salah satu efek negatif dari meningkatnya konsumsi oksigen yaitu peroksida radikal, produksi superoksida yaitu ros, dan hidrogen hidroksil. Hal ini disebabkan oleh peningkatan respirasi mitokondria dan dalam rantai transpor elektron, yang mengarah pada pembentukan radikal superoksida (Sanchez dkk,2011).

4. Akumulasi kerusakan seluler

Penumpukan lemak berlebih akan menimbulkan rusaknya sel yang diakibatkan oleh efek kompresi dari adiposit yaitu steatohepatitis non alkohol. Selanjutnya kerusakan sel menimbulkan produksi sitokin dengan jumlah besar seperti TNF- α , yang memproduksi reaktif oksigen spesies (ROS) di jaringan, dan meningkatkan lipid peroksidasi (Sanchez dkk,2011).

5. Jenis diet

Diet merupakan mekanisme lain yang mungkin dari pembentukan ROS pada obesitas. Perubahan metabolisme oksigen dapat dilakukan dengan diet tinggi lemak. Timbunan lemak peka pada timbulnya reaksi oksidatif. Ketika produksi reaktif oksigen spesies (ROS) ini melebihi kapasitas antioksidan sel, maka stres oksidatif menyebabkan peroksidasi lipid yang berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis. Mekanisme terjadinya inflamasi (Sanchez dkk,2011).

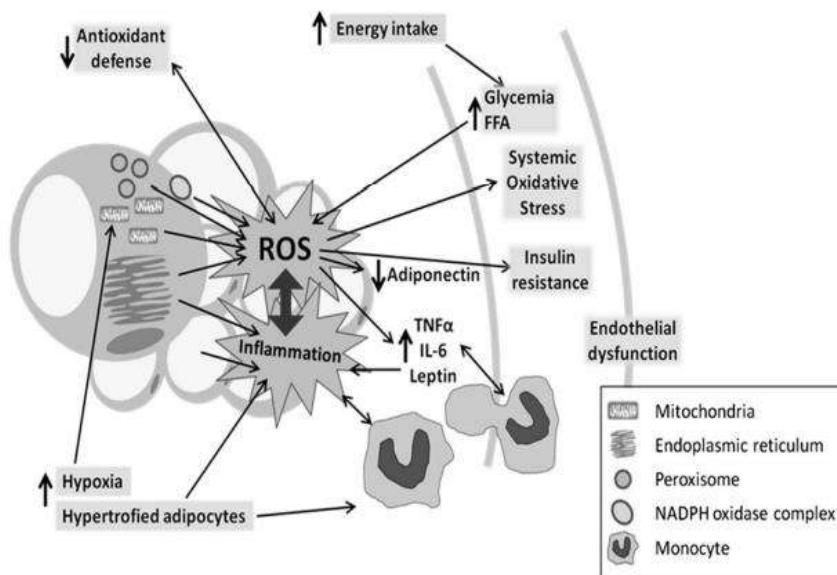
6. Peran mitokondria dalam perkembangan stres oksidatif

Dalam obesitas, energi yang diperlukan hampir semua proses seluler disediakan oleh mitokondria di mana akhirnya memungkinkan kinerja fungsi fisiologis, dan mitokondria

mempunyai peran utama dalam kematian sel melalui apoptosis. Tidak berfungsiya mitokondria dapat memicu berbagai penyakit neurodegenerative untuk penuaan dan diabetes. Metabolisme mitokondria, mendorong pembentukan ROS dan pengembangan stres oksidatif dipengaruh oleh obesitas. Namun, mekanisme lain termasuk efek dari trigliserida tinggi (TG) pada fungsi pernapasan mitokondria, di mana intraseluler TG, yang sama tinggi, menghambat perpindahan lokasi nukleotida adenin yang mengarah pada pembentukan superoksid (Sanchez dkk,2011).

2.4. Hubungan Stress Oksidatif Dan Inflamasi Pada Obesitas

Obesitas berhubungan dengan stres oksidatif melalui mekanisme yang saling menguntungkan. Hipotesis yang diajukan dimana stres oksidatif merupakan salah satu penghubung antara akumulasi lemak dan derivatnya dengan kelompok masalah kesehatan yang tampak seperti perubahan sekresi adipokin, inflamasi, dan resistensi insulin. (gambar 2.2) (Ruiz-ojeda dkk., 2018).



Gambar 2.2 Hubungan stres oksidatif dan inflamasi pada obesitas

(Ruiz-ojeda dkk., 2018).

Obesitas berhubungan dengan *intake* tinggi kalori, yang menyebabkan peningkatan kadar gula darah dan asam lemak bebas di sirkulasi. Peningkatan ROS di dalam sel karena aktivasi rantai transpor elektron mitokondria dan retikulum endoplasma yang berlebihan. Obesitas berhubungan dengan akumulasi lemak yang memicu inflamasi. Hipertrofi adiposit, dan hipoksia. Kemudian, stres oksidatif memperberat inflamasi dan perubahan sekresi adipokin. Beberapa fenomena tersebut mengaktifkan infiltrasi monosit di jaringan adiposa sehingga memperberat proses inflamasi. Hipoksia juga meningkatkan ambilan glukosa dan fungsi

mitokondria, dan berkontribusi pada pembentukan ROS. Melalui 34 mekanisme tersebut, ROS berkontribusi dalam menyebabkan resistensi insulin, stres oksidatif sistemik dan kerusakan endotel (Ruiz-ojeda dkk., 2018). ROS terlibat dalam proses adipogenesis (Proliferasi dan differensiasi). Hal ini menunjukkan bahwa ROS terlibat dalam perkembangan penyakit metabolik melalui berbagai mekanisme termasuk pada inflamasi adiposit kronik, oksidasi asam lemak, kelebihan konsumsi oksigen, diet, aktivitas mitokondria, dan akumulasi kerusakan sel (Savini dkk., 2013).

Obesitas dapat menyebabkan stres oksidatif melalui aktivasi intracellular pathway seperti nicotinamide adenine dinucleoside phosphate (NADPH), oxidase (NOX), fosforilasi oksidatif di mitokondria, glikoksidasi, protein kinase C dan polyol. Hal ini dapat mengganggu regulasi sintesis adipokin seperti adiponektin, leptin, resistin, visfatin, *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1), IL-6, dan TNF- α . IL-6 dan TNF- α dapat meningkatkan produksi anion superoksida dan aktivitas NOX. Tampaknya obesitas menjadi penghubung antara stres oksidatif dan inflamasi walaupun tidak mudah untuk dikonfirmasi yang mana yang lebih dahulu. Dari hasil observasi diketahui juga bahwa stres oksidatif mengontrol *intake* makanan dan berat badan dengan menghambat beberapa efek pada neuron hipotalamus yang mengatur lapar dan kenyang (Savini dkk., 2013). Penelitian lain melaporkan bahwa ditemukan kadar molekul antioksidan, oxidized-lld (OX-LDL), dan *thiobarbituric acid reactive substance* (TBARS) yang rendah pada subjek dengan obesitas sejalan dengan peningkatan enzim antioksidan. Kadar protein antioksidan yang tinggi berhubungan dengan adanya resistensi insulin dan inflamasi (Manna and jain, 2015).

2.5. Adiponektin

Adiponektin merupakan protein yang secara struktur serupa dengan faktor sistem komplemen C1Q dan kolagen VIII dan X. Sekresi dan ekspresi adiponektin untuk membedakan adiposit yang mempunyai aktivitas pada homeostasis energi. Peningkatan sensitivitas insulin oleh adiponektin dapat menyebabkan pengurangan aliran asam lemak bebas dan mempertinggi oksidasi, menghambat enzim hati, pelepasan glukosa hepatis dan otot berkurang, serta meningkatkan penggunaan glukosa dan oksidasi asam lemak. Adhesi monosit ke sel endotel akan terhambat oleh adiponektin, konversi makrofag menjadi sel busa dan aktivasi sel endotel, memperlambat ekspresi TNF- α , munurunkan kadar CRP, dan produksi nitric oxide (NO) meningkat . Poliferasi sel dan produksi ros dihambat pada saat pembentukan plak ateromatosa oleh globular isoform yang diakibatkan oleh oksidasi *low-density lipoprotein* (LDL). Kebanyakan, defisiensi adiponektin mengakibatkan penurunan NO

pada dinding pembuluh darah dan peningkatan adhesi leukosit, serta menyebabkan inflamasi vaskuler kronis. Pada akhirnya, TNF- α dan IL-6 dapat memperlamat ekspresi adiponektin dan sekresi (Sanchez dkk, 2011).

2.6. Malondialdehid

Malondialdehid (MDA) merupakan senyawa aldehida yang dibentuk oleh peroksidasi lipid dalam tubuh dan digunakan sebagai indikator adanya reaksi oksidasi. Asam lemak ganda tak jenuh (PUFA) dan stress oksidasi pada membran plasma menghasilkan peroksidase lipid yang menyebabkan hilangnya integritas membran yang diproduksi dalam kondisi stress. Indikator dari beberapa penyakit degeneratif, seperti kanker, penuaan, penyakit jantung koroner, dan diabetes melitus dapat dilihat dari peningkatan kadar MDA. Senyawa MDA dihasilkan melalui 2 proses yaitu proses enzimatik dan non enzimatik, pada proses enzimatik MDA diproduksi dengan sintesis tromboksan A2. Sedangkan pada proses non enzimatik MDA diproduksi dengan peroksidasi lipid (Ayala dkk, 2014). Parameter stres oksidasi banyak digunakan menggunakan MDA, hal tersebut karena merupakan produk yang paling mutagenik dari peroksidasi lipid. Malondialdehid efektif karena parameter yang paling umum dan terpercaya untuk menentukan adanya stres oksidasi serta ketersediaan metode dan sensitivitas nya dalam mengukur peroksidasi lipid (Ayala dkk, 2014).

2.7. Tumbuhan Dadap Serep

2.7.1. Definisi Dadap Serep

Tanaman genus *Erythrina* terdiri dari 100 spesies yang tersebar luas di daerah tropis dan subtropis diseluruh dunia. Tanaman *Erythrina* tersebar di hampir setiap bagian di Indonesia, dari Sumatera sampai Irian dan tanaman umumnya dikenal sebagai “dadap”. Banyak dari spesies ini digunakan masyarakat sebagai obat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit seperti infeksi, obat malaria, radang dan asma. Genus ini telah terbukti menghasilkan sejumlah senyawa fenolik, terutama alkaloid, flavonoid, pterocarpans dan stelbenoids (Tjahjandarie dkk, 2015)



Gambar 2.3 Tanaman Dadap Serep

(Koleksi pribadi)

2.7.2. Klasifikasi Tumbuhan

- a. Dadap serep (*Erythrina subumbrans hassk*)

Nama indonesia : cangkring (jawa), thetheuk oleng (madura), dadap minyak (sunda).

Nama latin : *Erythrina subumbrans hassk*, *erythrina lithosperma miquel*

Sinonim : erhytrina lithosperma miq, erythrina variegate

- b. Klasifikasi tumbuhan dadap serep menurut (USDA,2011)

Kingdom : plantae

Subkingdom : tracheobionta

Superdivisi : spermatophyta

Divisi : magnoliophyta

Kelas : magnoliopsida

Sub kelas : rosidae

Ordo : fabales

famili : fabaceae

Genus : erythrina

Spesies : *Erythrina subumbrans [Hassk.] Merr.*

Suku : leguminosae

2.7.3. Morfologi Tumbuhan

Tumbuhan dadap serep termasuk ke dalam leguminosa pohon, dengan pertumbuhan yang tinggi agak melengkung dengan tinggi mencapai 15 - 22 m, batang berdiameter 40 - 100 cm, memiliki 7 sistem perakaran dalam. Kulit batang berwarna hijau, pada batang tua dengan garis-garis kecoklatan, memiliki cabang yang tumbuh tegak ke atas membentuk sudut 45°. Memiliki daun beruntai tiga helai, berbentuk delta atau bulat gemuk yang ujungnya sedikit

meruncing, bagian bawah daun berbentuk bulat dan terasa lembut di tangan saat diremas. Panjang tangkai daun 10 - 20,5 cm, berdaun dengan panjang 9 - 19 cm dan lebar 6 - 17 cm. Daun bagian atas lebih besar dari kedua daun penumpu. Memiliki bunga yang tumbuh di antara ketiak daun, dan daun mahkota berbentuk terompet kuning-merah. Polongnya kecil, berbentuk sabit, berisi 4 - 8 biji per polong (Kristian, 2013).

Dadap serep tumbuh pada tempat terbuka dengan air yang mencukupi, seperti didaerah pegunungan dengan ketinggian 1500 m diatas permukaan laut. Tinggi pohon 5 m, berakar tunggang, batang dan ranting berwarna hijau yang berbentuk bulat, tegak, dan berduri. Memiliki daun lonjong memanjang dengan ujung agak runcing, serta tulangan daun menyirip dengan bunga yang tersusun di tepinya, memiliki cabang gundul pada rantingnya atau daun muda nya. Buah yang dimiliki berambut lebat dan memiliki tangkai. Panjang biji 2 cm. Dadap serep sering kali dijumpai di wilayah indonesia hingga filipina, yang merupakan tanaman yang bentuk batangnya tegak, licin berkayu, dan berwarna hijau berbintik putih. Daun dan bunganya berwarna hijau tipe majemuk dengan bentuk tulang daun menyirip. Tumbuhan dadap serep memiliki buah yang merupakan buah polong berwarna hijau muda (Rahman dkk., 2017).

2.7.4. Kadungan Dan Manfaat Dadap Serep

Dadap serep memiliki beberapa kandungan yang berkhasiat serta dapat dijadikan sebagai obat herbal, namun hanya sedikit masyarakat di indonesia yang mengetahui hal tersebut. Daun dadap serep berkhasiat sebagai obat sakit perut, pelancar asi, demam nifas, perdarahan pada bagian dalam, mencegah keguguran, serta kulit dan batang digunakan untuk mengencerkan dahak (Revisika, 2011). Pengujian fitokimia yang di uji pada bagian tanaman ini juga diketahui memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, dan polifenol, kandungan tersebut yang menjadikan tanaman dadap serep memiliki beberapa kegunaan yaitu sebagai antipiretik, antiinflamasi, antimikroba, dan antimalaria. Tanin dan flavonoid merupakan kandungan aktif yang dapat memperlambat metabolism pada bakteri, kemudian saponin dapat merusak protein yang terdapat pada dinding sel bakteri (Liana, 2016) terdapat kandungan pada daun dadap serep diantaranya phaseollin dan 8-prenyldaizein yang berperan sebagai antioksidan yang lebih efektif dari vitamin c, 4'-o-methyl licoflavanone, shinpterocarpin, dan alpinumisoflavone. Antioksidan berperan untuk menahan radikal bebas yang terdapat dalam tubuh dapat memperkuat sistem imun, mencegah penyakit saraf, mengurangi keriput, jantung koroner, kanker, dll. (Tjahjandarie & tanjung, 2015)