

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Obesitas**

Menurut WHO (2020), obesitas diartikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebih yang dapat menimbulkan risiko bagi kesehatan. Indeks massa tubuh (*IMT*) lebih dari 25 dianggap sebagai kelebihan berat badan, sedangkan lebih dari 30 dianggap sebagai obesitas. Obesitas merupakan penyebab dari gangguan keseimbangan energi yang mengarah pada peningkatan berat badan dan gangguan metabolisme yang mengakibatkan stres dan disfungsi jaringan. Manifestasi klinis dari gangguan yang mendasari ini sering muncul sebagai parameter sindrom metabolik (*MetS*), suatu kondisi yang ditandai dengan 3 atau lebih komponen sebagai berikut: adipositas sentral, peningkatan glukosa darah, triglicerida (TG) , tekanan darah, dan penurunan kolesterol HDL (Andersen dkk., 2016). Kelebihan adipositas dalam menginduksi dapat memengaruhi perubahan sistemik dalam metabolisme, kekebalan, dan sistem endokrin yang menghasilkan konsentrasi abnormal dan sinyal insulin (Sanchez-Pino dkk., 2021).

#### **2.1.1. Epidemiologi**

Pada tahun 2015 sampai 2016, prevalensi obesitas mengalami peningkatan lebih dari dua kali lipat yang memengaruhi 39,8% dari populasi orang dewasa, sementara obesitas yang parah memengaruhi 7,7% dari populasi orang dewasa. Kecepatan peningkatan prevalensi obesitas tampaknya agak menurun dalam beberapa tahun terakhir, namun pencegahan obesitas tetap menjadi prioritas kesehatan masyarakat karena prevalensinya yang tinggi.

Anak-anak dan remaja yang obesitas memiliki risiko kematian dini dan morbiditas yang lebih tinggi saat dewasa. Saat kanak-kanak dan menuju dewasa merupakan periode intervensi kritis untuk pencegahan obesitas pada generasi berikutnya serta memerlukan komitmen dan investasi jangka panjang. Prevalensi obesitas menggunakan titik potong  $30 \text{ kg/m}^2$  bervariasi menurut jenis kelamin dan ras/etnis di Amerikan Serikat. Pria Asia non-Hispanik (10,1%) dan wanita (14,8%) memiliki prevalensi obesitas terendah dibandingkan dengan kelompok etnis lain. Prevalensi obesitas tertinggi diamati di antara wanita kulit hitam non-Hispanik sebesar 54,8% dibandingkan dengan 36,9% pada pria kulit hitam non-Hispanic. Disparitas gender juga dikaitkan dengan tingkat pendidikan. Wanita kulit hitam tanpa berpendidikan berisiko lebih besar mengalami obesitas dibandingkan dengan pria kulit hitam. Hal ini karena prestasi pendidikan yang dikaitkan dengan status sosial ekonomi yang mengalami obesitas (Dipiro dkk., 2020).

### **2.1.2. Etiologi**

Obesitas terjadi ketika ada peningkatan penyimpanan energi akibat ketidakseimbangan antara energi yang masuk dan energi yang dikeluarkan dari waktu ke waktu. Etiologi spesifik untuk ketidakseimbangan ini pada sebagian besar individu adalah multifaktorial dengan faktor genetik dan lingkungan berkontribusi pada berbagai derajat. Pada sebagian kecil individu, kelebihan berat badan dapat dikaitkan dengan kondisi medis yang mendasarinya atau efek yang tidak diinginkan (Dipiro dkk., 2020).

### **2.1.3. Patologi**

Patofisiologi obesitas memiliki berbagai faktor yang mengatur nafsu makan dan keseimbangan energi. Gangguan fungsi homeostatis ini mengakibatkan ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi (Dipiro dkk., 2020)

### **2.1.4. Pengaruh Genetik**

Genetik memainkan peran penting dalam menentukan obesitas dan distribusi lemak tubuh. Pada beberapa individu, faktor genetik merupakan determinan utama dari obesitas. Pada orang lain, obesitas dapat disebabkan oleh faktor lingkungan. Kontribusi genetik terhadap varian aktual dalam indeks massa tubuh dan distribusi lemak tubuh diperkirakan antara 40% dan 70%. Sejumlah mutasi gen tunggal yang menghasilkan obesitas ekstrem telah diidentifikasi, tetapi mutasi semacam itu jarang terjadi dan merupakan jumlah yang relatif kecil dari total kasus obesitas. Jumlah total dan identitas gen yang berkontribusi masih ditentukan, seperti cara banyak potensi yang disebut gen “obesitas” berinteraksi satu sama lain dengan lingkungan untuk menghasilkan fenotipe obesitas (Dipiro dkk., 2020).

### **2.1.5. Presentasi**

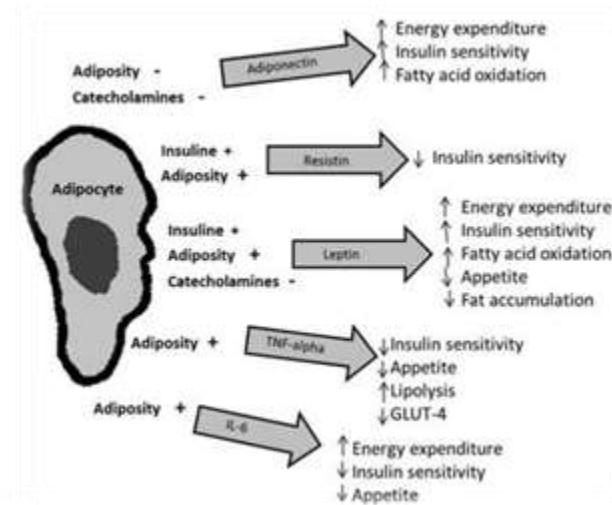
Kebanyakan pasien dengan obesitas mencari perawatan kesehatan hanya ketika komorbiditas terkait obesitas menjadi masalah. Tingkat kelebihan berat badan ini ditentukan oleh IMT, yaitu ukuran berat badan total relatif terhadap tinggi badan menggunakan satuan metrik, IMT ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) didenifisikan sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Orang dewasa dengan IMT 25 hingga 29,9 dianggap “kelebihan berat badan”. Istilah obesitas dan obesitas ekstrem diterapkan untuk mereka yang memiliki IMT masing-masing 30 hingga 39,9 dan 40 dan lebih.

Pedoman praktik klinis masyarakat endokrin saat ini mengklasifikasikan anak-anak dan remaja yang berusia lebih dari 2 tahun dengan IMT 120% atau lebih dari persentil ke-95 atau IMT pada 35  $\text{kg}/\text{m}^2$  atau lebih sebagai obesitas ekstrem, IMT pada persentil ke-95 dianggap sebagai obesitas, dan mereka yang memiliki IMT antara persentil 85 dan 94 dianggap sebagai kelebihan berat badan. Penggunaan nilai IMT kadang kala tidak tepat untuk beberapa situasi klinis

(misalnya, keadaan edema, otot yang ekstrim, pengecilan otot, status hidrasi, tumor besar, dan perawakan pendek), penilaian komposisi tubuh dalam kasus tersebut sering memerlukan penilaian klinis. IMT adalah ukuran obesitas yang dapat diterima dan merupakan metode praktis untuk mendefinisikan obesitas di klinik dan studi epidemiologi. Namun, itu tidak selalu sesuai dengan kelebihan lemak. Ada perbedaan dalam hubungan antara IMT dan risiko terkait obesitas di antara kelompok ras, jenis kelamin, dan etnis yang berbeda (Dipiro dkk., 2020).

## 2.2 Jaringan Adiposa & Homeostatis Metabolik

Jaringan adiposa merupakan organ yang berperan aktif dalam endokrin dan sistem imun yang dibentuk oleh adiposit, fibroblas, sel endotel, dan berbagai sel imun (makrofag jaringan adiposa, neutrofil, sel mast, eosinofil, sel T dan sel B yang dapat mempertahankan homeostatis jaringan pada individu kurus). Penyebaran adiposit dalam keseimbangan energi positif mengakibatkan hipoksia adiposit, apoptosis, dan sel stres yang akhirnya menghasilkan molekul kemoatraktan dan infiltrasi sel inflamasi. Adipokin memiliki peran penting dalam metabolisme energi, peradangan, dan kekebalan. Selain itu, adipokin dapat meningkat pada keadaan obesitas dan berkontribusi dalam kondisi inflamasi tingkat rendah (Francisco dkk., 2018).



Gambar 2. 1 Adipokin dan perannya (Fernández-Sánchez dkk., 2011)

### 2.2.1. Leptin

Leptin merupakan suatu hormon yang dihasilkan dalam jaringan adiposa. Leptin memiliki peranan penting dalam pengaturan berat badan, fungsi endokrin, reproduksi, respon imun, dan inflamasi. Leptin dapat memodulasi imunitas dengan memperpanjang kelangsungan hidup sel T dan menstimulasinya agar memproduksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan jumlah sel B dalam darah (Manaeck dan Kambayana, 2017).

### **2.2.2. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$  merupakan sitokin yang terlibat dalam respon inflamasi sistemik, dikaitkan pula dengan terjadinya resistensi insulin, obesitas, dan diabetes. TNF- $\alpha$  dihasilkan oleh monosit, limfosit, jaringan adiposa, dan otot. Peran TNF- $\alpha$  dalam resistensi insulin ialah dapat meningkatkan pelepasan asam lemak bebas (FFA) di adiposit, memblokir sintesis adiponektin, dapat menganggu aktivitas fosforilasi residu tirosin di substrat pertama reseptor insulin yang diperlukan untuk pertumbuhan sinyal intraselular. Hormon TNF- $\alpha$  dapat meningkatkan faktor nuklear B (NF- $\kappa$  B) yang menghasilkan peningkatan ekspresi molekul adhesi di permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah hingga pada akhirnya kondisi inflamasi timbul di jaringan adiposa, disfungsi endotel, dan dapat menimbulkan aterogenesis (Fernández-Sánchez dkk., 2011).

### **2.2.3. Interleukin 6 (IL-6)**

*Interleukin 6 (IL-6)* merupakan sitokin yang memberikan efek terhadap pertahanan, peradangan, dan kerusakan jaringan. *IL-6* dihasilkan oleh makrofag, adiposit, sel sistem imun, fibroblas, sel endotel, dan otot rangka. Kerja IL-6 berkaitan dengan IMT, resistensi insulin, dan intoleransi pada karbohidrat (Fernández-Sánchez dkk., 2011).

### **2.2.4. Adiponektin**

Eksresi dan sekresi adiponektin memiliki peran dalam pengaturan homeostatis energi, metabolisme glukosa dan lipid, serta berperan sebagai anti-inflamasi. Berbeda dari adipokin lain, ekskresi adiponektin dan konsentrasi di dalam plasma tidak meningkat, namun terjadi penurunan di berbagai penyakit yang menunjukkan resistensi insulin dan obesitas. Meningkatnya kadar adipokin berhubungan dengan penurunan berat badan, selain itu adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin. Adiponektin berperan sebagai antiinflamasi dan antiatherogenik, melalui inhibisi adhesi monosit ke sel endotel, perubahan makrofag menjadi sel busa, serta menghambat ekskresi TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  dan IL-6 merupakan inhibitor kuat dari ekskresi dan sekresi adiponektin (Fernández-Sánchez dkk., 2011).

## **2.3 Sistem Imun**

### **2.3.1 Definisi Sistem Imun**

Sistem imun merupakan kumpulan sel yang bekerja dalam tubuh untuk memproteksi diri dari infeksi dengan mengidentifikasi serta membunuh substansi patogen (Priyani, 2020). Sel yang terlibat dalam sistem imun tubuh adalah sel B dan sel T. Sel B dihasilkan di sumsum tulang belakang, sedangkan sel T dihasilkan di timus. Untuk membedakan sel B dan sel T dapat dilihat dari permukaan molekulnya dan untuk melihat perbedaannya digunakan marker protein pada permukaan sel yaitu *Cluster of Differentiation* (CD) (Sukmayadi dkk., 2014).

### 2.3.2 Sistem Imun Bawaan

Sistem imun bawaan bekerja di dalam tubuh bagian terluar atau di permukaan tubuh, seperti di kulit, saluran pernafasan, saluran kemih, dan saluran genital. Sistem imun bawaan memberikan respon yang cepat terhadap mikroba dan pada sel yang mengalami cedera, serta eksposur berulang yang menimbulkan respon imun bawaan spesifik. Komponen dari sistem imun bawaan yaitu :

1. Penghalang fisik dan kimia.
2. Sel fagosit (neutrofil dan makrofag), sel dendrit, sel mast, sel NK, dan sel limfoid.
3. Protein darah, termasuk komponen sistem komplemen dan mediator peradangan.

### 2.3.3 Sistem Imun Adaptif

Pada sistem imun adaptif, limfosit mengekspresikan reseptor yang beragam yang dapat mengenali banyak antigen. Terdapat dua populasi pada limfosit, yaitu limfosit B dan limfosit T, yang menghubungkan berbagai jenis respon adaptif. Terdapat dua jenis imun adaptif, yaitu imunitas humoral dan imunitas seluler.

Imunitas humoral dihubungkan oleh molekul yang terdapat dalam darah dan antibodi. Imunitas humoral diproduksi oleh limfosit B, mekanisme imunitas humoral adalah sebagai pertahanan pertama untuk melawan mikroba dan toksin yang terletak di luar sel karena antibodi yang disekresikan dapat mengikat mikroba dan toksin, serta membantu mengeleminasi. Pada imunitas seluler, banyak mikroba yang tertelan, namun tetap bertahan hidup dalam fagosit, dan beberapa mikroba tidak dapat dijangkau oleh antibodi dalam sirkulasi (Widiastuti, 2020).

## 2.4 Hubungan Obesitas dan Sistem Imun

Obesitas terjadi pada jaringan adiposa yang ditandai dengan tingginya leptin yang menyebabkan adanya proinflamasi. Proinflamasi ini dapat meningkatkan ekskresi adipokin dan sitokin. Selain itu, terdapat disregulasi pada ekskresi leukosit jaringan dan makrofag yang berfungsi dalam respon inflamasi serta limfoid alami (*innate lymphoid*) yang dapat mengganggu respon imun. Gangguan respon imun akibat obesitas menimbulkan respon sel sitotoksik menurun pada sel imunokompeten yang berperan sebagai antiviral (Rahayu dkk., 2021).

## 2.5 Profil Hematologi

Hematologi merupakan ilmu yang mempelajari darah serta komponennya. Nilai hematologi (profil darah) berfungsi untuk melihat gambaran kesehatan dan dapat dijadikan parameter awal (*baseline*) atau kontrol dari suatu penelitian pada gangguan metabolisme, penyakit, kerusakan struktur atau fungsi organ, pengaruh agen atau obat, dan stres dapat dilihat dari perubahan profil darah. Nilai hematologi dipengaruhi oleh jenis kelamin, perbedaan umur, serta konteks

geografis seperti lokasi, iklim, suhu, kelembapan, ketinggian, dan pencahayaan sehingga nilai hematologi tidak dapat digeneralisir karena bersifat spesifik untuk suatu tempat (Fitria dan Sarto, 2014).

### **2.5.1. Leukosit**

Sel darah putih atau leukosit dibedakan menjadi eosinofil, limfosit, monosit, basofil, dan neutrofil. Leukosit dihasilkan dari sel induk myeloid atau limfoid. Sel induk myeloid menghasilkan neutrofil, eosinofil, basofil, dan monosit yang akhirnya menghasilkan makrofag. Pada sel induk, limfoid menghasilkan limfosit meliputi sel B, sel T, dan sel pembunuh alami. Leukosit memiliki fungsi dalam mekanisme pertahanan tubuh dan kekebalan sehingga memiliki peran penting dalam modulasi kekebalan perbaikan jaringan (Marathe dkk., 2021).

### **2.5.2. Eosinofil**

Eosinofil dalam sirkulasi darah cukup jarang, hanya 1-6% eosinofil dari total leukosit. Eosinofil dikenal sebagai respon dalam reaksi alergi dan infeksi parasit. Hal ini menunjukkan perannya dalam respon inflamasi, imunomodulasi, dan penyembuhan. Eosinofil dapat mengeluarkan dan mempunyai reseptor untuk seluruh host sitokin proinflamasi dan reseptor MHC-II yang menunjukkan fungsi sebagai sel penyaji antigen (Marathe dkk., 2021).

### **2.5.3. Basofil**

Basofil merupakan sel darah putih yang tidak lazim, yang hanya memiliki jumlah kurang dari 0,5% dari total sel darah putih. Basofil berperan dalam menanggapi alergen dan antigen dengan melepaskan bahan kimia yang menyebabkan pelebaran pembuluh darah (Marathe dkk., 2021).

### **2.5.4. Monosit**

Monosit merupakan leukosit terbesar yang berfungsi sebagai fagosit dalam respon imun primer. Peran aktif monosit dalam penyembuhan luka karena disfungsi makrofag yang terlihat pada luka yang tak kunjung sembuh. Monosit dalam proses homeostatis dan diferensiasi dapat berdiferensiasi menjadi dua fenotipe utama makrofag. Fenotipe pertama yaitu proinflamasi M1 yang tujuan utamanya adalah membunuh patogen, sedangkan fenotipe kedua yaitu anti inflamasi M2 yang dapat membantu dalam perbaikan jaringan (Marathe dkk., 2021).

### **2.5.5. Neutrofil**

Neutrofil merupakan sel darah induk yang paling umum. Neutrofil sering dikaitkan dengan respon inflamasi dan dapat bertahan melawan infeksi bakteri serta jamur. Neutrofil juga bekerja dalam fungsi proinflamasi lainnya dan diperkirakan dapat meningkatkan efek katabolik melalui pelepasan sitokin inflamasi dan matriks metaproteinase. Selain memiliki fungsi dalam proinflamasi, neutrofil juga berfungsi untuk mendorong pertumbuhan otot dan regenerasi jaringan setelah sakit atau cedera melalui aktivitas IL-6 (Marathe dkk., 2021).

### **2.5.6. Limfosit**

Limfosit menyumbang 30% dari leukosit dari darah utuh dan menghasilkan sel B, sel pembantu, sel T sitotoksik, dan sel pembunuh alami. Sel-sel tersebut memiliki peran penting dalam imunitas adaptif yang menghubungkan sel dengan patogen. Sel-sel ini memainkan peran tidak langsung dalam proses penyembuhan jaringan (Marathe dkk., 2021).

### **2.6 Tanaman Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr)**



Gambar 2. 2 Daun Katuk

Sumber : Google

#### **2.6.1 Klasifikasi Tanaman**

Kingdom	:	Plantae
Divisi	:	Magnoliophyta
Kelas	:	Magnoliopsida
Ordo	:	Euphorbiales
Famili	:	Euphorbiaceae
Genus	:	Sauropus
Spesies	:	<i>Sauropus androgynus</i> (L.) Merr

#### **2.6.2 Identifikasi Simplisia**

Tanaman katuk tingginya mencapai 2-3 m. Cabang tanaman katuk bertekstur agak lunak dan terbagi. Daunnya tersusun berliku-liku pada satu tangkai, berbentuk lonjong hingga bundar dengan panjang 2,5 cm dan lebar 1,25-3 cm. Tanaman katuk memiliki bunga tunggal dan berkelompok tiga serta berwarna merah tua atau kuning dan bercak merah tua. Selain itu, tanaman katuk memiliki buah yang bertangkai panjang 1,25 cm. (PMK No.06., 2016)

#### **2.6.3 Kandungan Kimia**

Tanaman katuk yang diekstrak menggunakan pelarut heksana menunjukkan senyawa alifatik dan tanaman katuk yang diekstrak menggunakan eter terdapat komponen utama monometil suksinat, asam benzoat dan asam 2-fenilmalonat, serta komponen minor meliputi: terbutol, 2-propagilosan, 4H-piran-4-on, 2-metoksi-6-metil, 3-peten-2on, 3-(2-furanil), dan asam palmiat. Komponen utama dari ekstrak etil asetat yaitu: sis-2-metil-siklipentanol asetat,

komponen minor meliputi protein, lemak, kalsium, fosfor, besi, vitamin A, B, dan C. Pirolodon, metil piroglutamat, serta P-dodesifenol (Kemenkes RI, 2017).

#### **2.6.4 Pola Kromatografi**

Fase gerak	: <i>Etil asetat P-asam format P-air (5:1:1)</i>
Fase diam	: <i>Silica gel 60 F<sub>254</sub></i>
Laturan uji	: 20% dalam <i>etanol P</i> , gunakan larutan uji KLT
Larutan pembanding	: Rutin 0,4% dalam <i>etanol P</i>
Volume penotolan	: 20 µl larutan uji dan 10 µl larutan pembanding
Detesksi	: <i>Sitroborat LP</i> , panaskan lempeng pada suhu 100°C selama 5-10 menit dan UV <sub>366</sub> (Kemenkes RI, 2017)

#### **2.6.5 Manfaat Tanaman Katuk**

Tanaman katuk mempunyai potensi yang besar. Daun katuk tidak hanya digunakan sebagai sayuran karena memiliki potensi sebagai tanaman obat, suplemen ransum ternak, dan pewarna makanan. Warna hijau dari daun katuk tidak akan hilang jika dimasak serta teksturnya tetap tegar. Sejak zaman dahulu, daun katuk sering digunakan untuk memperlancar air susu ibu (ASI). Daun katuk mengandung fenolik total dan flavonoid (quercetin dan kaempferol) tertinggi dibandingkan dengan sepuluh tanaman sayuran lokal lain dan nilainya setara dengan sayuran daun komersial (peterseli, bayam, dan selada/iceberg lettuce) dari daerah subtropis. Senyawa flavonoid dalam daun katuk mempunyai efek sebagai antioksidan yang tinggi. Tanaman katuk mengandung sembilan asam amino esensial dengan kandungan tertinggi berupa arginin dan delapan asam amino nonesensial dengan kandungan tertinggi berupa asam glutamat. (Rahayu dkk., n.d.)

### **2.7 Antioksidan**

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menghambat proses oksidasi dari radikal bebas, radikal bebas merupakan molekul yang memiliki elektron bebas. Sifat dari radikal bebas ini sangat reaktif dan tidak stabil. Radikal bebas biasanya akan bereaksi dengan atom atau molekul yang ada di sekitarnya agar elektron dapat berpasangan sehingga elektron stabil. Antioksidan bekerja dalam menetralisir radikal bebas, yaitu dengan cara berperan sebagai pendonor atom hidrogen atau proton pada senyawa radikal sehingga menghentikan reaksi berantai dari radikal bebas tersebut dan menjadikan radikal bebas menjadi stabil. Radikal bebas berasal dari produk metabolisme tubuh atau dari luar tubuh seperti makanan, sinar UV, polutan dan asap rokok (Tukiran dkk., 2020).

Antioksidan diklasifikasikan berdasarkan mekanismenya yaitu antioksidan primer dan antioksidan sekunder. Antioksidan primer menunjukkan aktivitas yang melibatkan penangkapan

radikal bebas pada konsentrasi sangat rendah, tetapi dalam konsentrasi tinggi antioksidan primer dapat berperan sebagai prooxidants, digolongkan ke dalam jenis vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) dan flavonoid. Antioksidan sekunder merupakan antioksidan yang tidak melibatkan penangkapan radikal bebas, jenis ini termasuk penangkapan oksigen dan agen pereduksi, agen penghelat, menyerap sinar UV dan mendeaktivasi oksigen singlet (Arifin dan Ibrahim, 2018).