

Daun dadap serep mengandung senyawa bioaktif yang berkontribusi dalam mengurangi kerusakan hati akibat akumulasi lemak.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Resistensi Insulin**

##### **2.1.1. Definisi Resistensi Insulin**

Resistensi insulin yaitu kondisi dimana sel-sel tubuh terutama di lemak, hati dan otot tidak merespons insulin secara efektif. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berperan penting dalam membantu glukosa masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai energi. Ketika sel-sel tubuh mengalami resistensi terhadap insulin, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dengan efisien, sehingga kadar gula dalam darah meningkat. Resistensi insulin tidak menunjukkan gejala yang signifikan pada tahap awal, sehingga individu tidak menyadari bahwa mereka mengalaminya. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko resistensi insulin yaitu kurangnya aktivitas fisik sehingga menyebabkan penumpukan lemak di sekitar organ yang dapat mengganggu respons tubuh terhadap insulin, faktor genetik, nutrisi yang tidak seimbang dan memiliki riwayat keluarga dengan diabetes tipe 2. DMT2 merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya (Mustika *et al.*, 2024).

##### **2.1.2. Epidemiologi**

Dari tahun 2003 berdasarkan data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan bahwa resistensi insulin mempengaruhi sekitar 22% orang dewasa di Amerika Serikat (AS) yang berusia lebih dari 20 tahun. Analisis terbaru menurut (NHANES) pada tahun 2021 menemukan bahwa 40% orang dewasa AS yang berusia 18 hingga 44 tahun memiliki resistensi insulin berdasarkan pengukuran

HOMA-IR. Sementara tingkat obesitas telah meningkat secara signifikan selama dua dekade terakhir, peningkatan cepat dalam prevalensi ini tidak hanya terkait dengan peningkatan lemak tubuh tetapi pada hipertensi, dislipidemia dan aktivitas fisik yang terbatas yang meningkatkan terjadinya resistensi insulin (Parcha *et al.*, 2022)

### **2.1.3. Etiologi**

Resistensi insulin disebabkan oleh sel-sel tubuh tidak merespon insulin secara efektif. Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan terjadinya resistensi insulin, yaitu

#### **1. Pola makan dan aktivitas fisik**

Konsumsi makanan tinggi lemak jenuh, gula serta gaya hidup yang tidak seimbang dapat menurunkan sensitivitas insulin. Kurangnya aktivitas fisik mengurangi penggunaan glukosa oleh otot dan meningkatkan kadar glukosa darah.

#### **2. Faktor genetik dan usia**

Beberapa individu memiliki predisposisi genetik terhadap resistensi insulin. Selain itu, seiring bertambahnya usia sensitivitas insulin cenderung menurun (Ogawa *et al.*, 2022).

### **2.1.4. Patofisiologi**

Patofisiologi resistensi insulin melibatkan gangguan pada jalur persinyalan insulin yang mengakibatkan penurunan efektivitas insulin dalam mengatur metabolisme glukosa. Pada kondisi normal, insulin berikatan dengan reseptor pada permukaan sel yang memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel melalui GLUT4. Tetapi pada saat resistensi insulin, terjadi penghambatan transpor GLUT4 ke membran sel, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel secara efektif. Tiga organ utama resistensi insulin yaitu otot skeletal, hati, dan jaringan adiposa. Dalam keadaan surplus kalori kronis, jaringan di dalam tubuh menjadi resistensi terhadap sinyal insulin. Otot skeletal merupakan reservoir besar untuk glukosa yang beredar menyumbang hingga 70% dari pembuangan glukosa seperti yang diukur dengan clamp

hiperinsulinemik – euglikemik. Dari hasil resistensi insulin otot mengalami penurunan penyerapan glukosa oleh jaringan otot. Glukosa dialihkan dari otot ke hati, dimana lipogenesis de novo (DNL) terjadi. Dengan peningkatan substrat glukosa, hati juga mengembangkan resistensi insulin. Tingkat DNL yang lebih tinggi meningkatkan kandungan trigliserida plasma dan menciptakan lingkungan substrat energi yang berlebih, yang meningkatkan resistensi insulin di seluruh tubuh, berkontribusi pada deposisi lipid ektopik di dalam dan sekitar organ visceral (Samuel & Shulman, 2016)

### **2.1.5 Tatalaksana**

#### **1. Terapi Non Farmakologi**

Penanganan secara non farmakologi bisa dilakukan dengan merubah gaya pola hidup yang baik merupakan dasar dari pengobatan untuk resistensi insulin, meliputi peningkatan aktivitas fisik untuk meningkatkan pengeluaran kalori maupun sensitivitas insulin di jaringan otot, dan diet rendah lemak karbohidrat (Yaribeygi *et al.* , 2019).

#### **2. Terapi Farmakologi**

Dapat digunakan obat-obatan untuk jangka panjang :

##### **a. Inhibitor Lipase (Orlistat)**

Menghambat enzim lipase lambung dan pankreas yang bertanggung jawab untuk memecah trigliserida menjadi asam lemak dan monogliserida. Dengan menghambat enzim ini. Orlistat dapat mencegah penyerapan lemak dari makanan sehingga lemak yang tidak dicerna akan dikeluarkan melalui feses.

##### **b. Agonis GLP-1 (Liraglutide)**

Liraglutide dapat memperlambat pengosongan lambung dan dapat meningkatkan rasa kenyang yang membantu mengurangi asupan makanan.

##### **c. Biguanid (Metformin)**

Mengurangi produksi glukosa oleh hati yang dapat membantu menurunkan berat badan dengan cara memperbaiki metabolisme glukosa dan lipid.

d. Inhibitor SGLT2 (Impragliflozin)

Penurunan kadar glukosa darah dan berat badan dapat membantu mengurangi akumulasi lemak di hati.

e. Tiazolidiendion (Pioglitazone)

Meningkatkan sensitivitas insulin dan pengendalian glukosa dengan meningkatkan pembuangan glukosa yang bergantung pada insulin di otot skeletal dan jaringan adiposa serta mengurangi glukosa hati (He *et al.* , 2019).

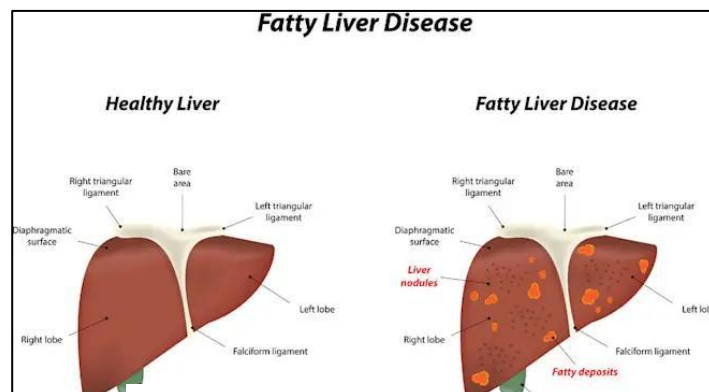
## 2.2 Fatty Liver

### 2.2.1. Definisi *Fatty Liver*

*Fatty liver* atau bisa disebut juga perlemakan hati *Non-Alcohol Fatty Liver Disease* (NAFLD) merupakan penyakit yang ditandai dengan akumulasi lemak pada hati tanpa konsumsi alkohol berlebih, yang ditunjukkan oleh steatosis yang lebih dari 5% hepatosit secara histologis. Kondisi ini sering dikaitkan dengan resistensi insulin, dan dapat terjadi pada orang tanpa konsumsi alkohol yang signifikan (Han *et al.* , 2023).

### 2.2.2. Patofisiologi

Patofisiologi *fatty liver* melibatkan akumulasi lemak di hati karena adanya ketidakseimbangan antara sintesis, pengambilan lemak, dan pengeluaran lemak. Faktor-faktor yang dapat timbul seperti obesitas,



**Gambar 2.1** Patofisiologi Fatty Liver (Han *et al.* , 2023).

gangguan metabolik yang berkontribusi pada peningkatan asam lemak bebas, trigliserida di hati dan resistensi insulin. Resistensi insulin yaitu hormon insuli tidak bekerja dengan baik dalam mengontrol gula darah. Akibat resistensi insulin, tubuh akan melepaskan lebih banyak asam lemak bebas dari jaringan lemak ke dalam darah, jika lemak terus menumpuk, hati akan kesulitan memproses dan membuang lemak, dan menyebabkan steatosis atau penumpukan lemak di hati. obesitas dan gangguan metabolik yang berkontribusi pada peningkatan asam lemak bebas dan trigliserida di hati (Han *et al.* , 2023).

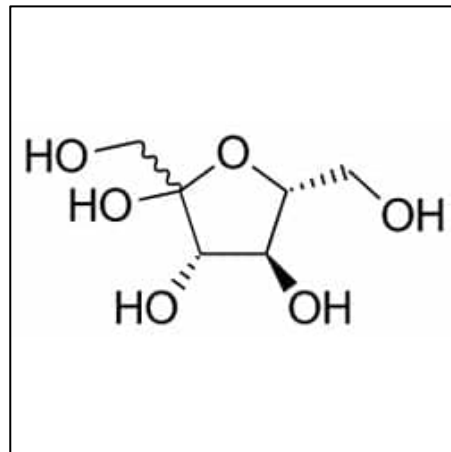
### **2.3 Hubungan Resistensi dengan NAFLD**

Resistensi insulin merupakan faktor utama dalam perkembangan penyakit hati berlemak *Non Alcohol Fatty Liver Disease* (NAFLD). Pada kondisi ini, tubuh tidak merespons insulin secara efektif sehingga terjadi peningkatan kadar insulin dan glukosa dalam darah. Resistensi insulin mendorong peningkatan liposisi di jaringan adiposa, menghasilkan asam lemak bebas yang berlebih yang masuk ke hati dan menyebabkan penumpukan lemak di sel-sel hati (Steatosis). Penumpukan lemak ini tidak hanya menandai awal terjadinya NAFLD, tetapi juga mengaktifkan proses inflamasi dan stres oksidatif yang memicu kerusakan sel hati dan progresi ke tahap yang lebih berat seperti *Steatosis Non Alcohol* (NASH) dan fibrosis hati (Khan *et al.*, 2019)

### **2.4 Fruktosa**

Fruktosa merupakan monosakarida (gula sederhana) yang memiliki rasa lebih manis dibandingkan dengan glukosa dan sukrosa. Secara alami, fruktosa sering ditemukan dalam buah – buahan, madu dan beberapa sayuran, tetapi fruktosa juga sering digunakan dalam bentuk tambahan seperti *High Fructose Corn Syrup* (HFCS). Fruktosa dimetabolisme terutama di hati melalui jalur khusus, berbeda dengan glukosa yang digunakan oleh sel – sel

tubuh sebagai sumber energi langsung. Tetapi, konsumsi fruktosa yang berlebih terutama dari sumber olahan telah dikaitkan dengan risiko obesitas, resistensi insulin dan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) (Rinaldi *et al.* , 2023).



**Gambar 2.2** Struktur Kimia Fruktosa

(Rinaldi *et al.* , 2023).

Fruktosa memiliki beberapa tahapan mekanisme yaitu melalui penyerapan dan transportasi. Fruktosa diserap di usus halus melalui transporter GLUT5 dan diangkut menuju ke hati melalui vena porta. Kemudian, fruktosa dipecah oleh enzim fruktokinase menjadi fruktosa-1-fosfat. Reaksi ini menghabiskan ATP dan bersifat tidak terkontrol, sehingga hati terus memetabolisme fruktosa meskipun sudah berlebihan (Softic *et al.* , 2020).

## 2.5 Dadap serep (*Erytherina subumbrans*)

### 2.4.1 Uraian Tumbuhan

Dadap serep merupakan tanaman lokal yang digunakan secara tradisional di Jawa Barat, Indonesia untuk mengurangi kadar glukosadarah, demam dan edema (Susilawati *et al.* , 2023).



**Gambar 2.3** Daun dadap serep (Wardani *et al.*, 2023)

#### **2.4.2 Klasifikasi Tumbuhan**

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub Kelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Fabales</i>
Famili	: <i>Fabaceae</i>
Genus	: <i>Erythrina</i>
Spesies	: <i>Erythrina subumbrans</i>

#### **2.4.3 Morfologi Tumbuhan**

Tanaman Dadap serep (*Erythrina subumbrans*) ditandai dengan batang tegak, bercabang, dan berduri. Daunnya tersusun secara berseling dan majemuk dengan berbentuk bulat seperti telur, sedangkan bunganya berbentuk tabung dan berwarna merah muda. Tumbuhan ini juga memiliki buah polong yang panjang dan datar dengan biji kecil di dalamnya (Sattler & Rutishauser, 2022).

#### **2.4.4 Kandungan Metabolit Sekunder Tumbuhan**

Daun dadap serep (*Erythrina subumbrans*) memiliki kandungan metabolit sekunder diantaranya flavonoid, alkaloid, tannin, dan polifenol (Wardani *et al.*., 2023).

#### **2.4.5 Manfaat Tumbuhan**

Daun dadap serep (*Erythrina subumbrans*) yang memiliki manfaat sebagai analgesik dan antipiretik, serta efektif dalam mengurangi pembengkakan dan rasa sakit payudara. Selain itu juga, daun ini memiliki antioksidan dan antibakteri.

Daun ini juga memiliki manfaat untuk menurunkan kadar gula darah, meredakan demam dan mengurangi pembengkakan atau edema (Susilawati *et al.*., 2023).