

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Obesitas**

##### **2.1.1 Definisi Obesitas**

Obesitas berasal dari bahasa latin yang berarti makan berlebihan. Obesitas merupakan istilah yang digunakan dalam menunjukkan adanya kelebihan berat badan (Rahmawati, 2009). Istilah obesitas sendiri menurut kamus kedokteran Dorland (2012), adalah peningkatan berat badan melampaui batas kebutuhan fisik dan skeletal, akibat penimbunan lemak tubuh yang berlebihan. Sedangkan menurut World Health Organization (WHO), Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (WHO, 2015).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Peningkatan prevalensi obesitas terus meningkat di United States. Data dari The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) II (1976-1980) memperkirakan prevalensi overweight di United States sekitar 25,4% pada pasien dewasa, mewakili 34 juta individu. Selama NHANES II (1988-1991), prevalensi meningkat sampai 33,3%, mewakili 55 juta individu Amerika, sehingga menjadikan obesitas sebagai salah satu masalah publik yang utama. Hal ini diperbesar dengan keamanan dan terapi jangka panjang untuk obesitas (Fauci dkk, 2012). Obesitas sebagai epidemi global yang angkanya terus meningkat dari tahun ke tahun menunjukkan gambaran masalah kesehatan global yang mulai meresahkan dunia, tidak hanya itu obesitas yang menetap juga menjadi masalah klinis dengan meningkatkan resiko terjadinya berbagai penyakit degeneratif yang merupakan penyebab kematian urutan pertama di Indonesia. Penyakit degeneratif yang terjadi dapat berupa diabetes melitus tipe-2, hipertensi, dislipidemia dan penyakit kardiovaskular lainnya (Hamid, 2008).

### 2.1.3 Etiologi

Banyak hal yang dapat menyebabkan seseorang memiliki berat badan berlebih atau obesitas (CDC, 2009). Diantaranya adalah:

- a. Ketidakseimbangan antara asupan kalori dari makanan dengan penggunaan kalori sebagai energi pada aktivitas fisik.
- b. Lingkungan tempat tinggal dan tempat bekerja.
- c. Faktor genetik.
- d. Faktor lain seperti obat-obatan.

Orang yang menggunakan steroid jangka panjang akan mengalami penambahan berat badan. Pendapat yang sama juga dikemukakan oleh beberapa ahli fisiologi, dimana salah satu faktor yang dapat menyebabkan kegemukan adalah dikarenakan kurangnya olahraga.

Faktor-faktor lainnya adalah karena gangguan emosi dengan makan berlebihan yang mengantikan rasa puas lainnya, pembentukan sel-sel lemak dalam jumlah berlebihan akibat pemberian makan yang berlebihan pada saat usia anak-anak, gangguan endokrin tertentu seperti hipotiroidisme, gangguan pusat pengatur kenyakselera makan (satiety-apetite centre) di hipotalamus dan kelezatan makanan yang tersedia (Sherwood, 2001). Selain itu, Sherwood (2001) juga mengatakan bahwa, makanan yang dimakan sebelum tidur lebih besar kemungkinannya akan disimpan sebagai cadangan makanan atau biasa disebut glikogen. Dalam hal ini, makanan yang dimakan sebelum tidur lebih menyebabkan seseorang menjadi gemuk jika dibandingkan dengan makanan yang dimakan lebih awal.

#### 2.1.3.1 Faktor Genetik

Studi menunjukkan hubungan yang jelas antara berat badan orang tua dan anak serta hubungan antara saudara kembar. Pada kembar monozigot, BMI selalu identik, dan dikorelasikan secara kuat dalam akumulasi lemak viseral. Pengaruh relatif genetik versus faktor lingkungan bervariasi diantara individu. Pada beberapa individu, faktor genetik merupakan faktor utama kejadian obesitas, dimana pada individu lainnya obesitas dipicu oleh faktor lingkungan. Variasi lemak tubuh individu terkait dengan genetik masih belum diketahui secara pasti, diperkirakan rentang variasi ini sekitar 20%-80%. Kerentanan mengalami obesitas merupakan

poligenik alami, dan sekitar 30-50% dari variabilitas dalam penyimpanan total lemak dipercaya sebagai faktor genetik yang menentukan obesitas. Penyebab monogenik dari obesitas adalah jarang, seperti mutasi heterozigot pada reseptor melanokortin 4 (MC4R) ditemukan pada obesitas anak dalam beberapa persen (Rasjad dkk. 2006; Fauci dkk, 2012). Sindrom PraderWilli, Simson-Goabi-Behmel, Cohen, dan Wilson-Turner dikaitkan dengan kejadian obesitas. Pada kasus ini Prader-Willi biasanya yang paling umum, dengan frekuensi sekitar 1 dalam 20000 pada kelahiran. Karena insidensi kejadian sindrom ini jarang, maka kontribusinya terhadap kejadian obesitas juga diperkirakan kecil (Dipiro dkk, 2008).

### **2.1.3.2 Faktor Lingkungan**

Faktor lingkungan dan asupan makanan memiliki peranan penting pada terjadinya obesitas. Penelitian pada individu kembar menunjukkan peran penting gen dalam menentukan indeks massa tubuh (BMI) (Liu, 2004). Pengendalian asupan makanan melibatkan proses biokimiawi yang menentukan rasa lapar dan kenyang termasuk penentuan selera jenis makanan, nafsu makan dan frekuensi makannya. Besar dan aktifitas penyimpanan energi, terutama di jaringan lemak dikomunikasikan ke sistem saraf pusat melalui mediator leptin dan sinyal transduksi lain. Tampaknya, alur leptin merupakan regulator terpenting dalam keseimbangan energi tubuh. Mutasi gen-gen penyandi leptin dan sinyal transduksi tersebut akan mempengaruhi pengendali asupan makanan dan menjuruske timbulnya obesitas (Clement, 1996).

Penyebab sekunder obesitas lainnya diantaranya injuri hipotalamus, hipotiroidism, Cushing syndrome, dan hipogonadism. Penggunaan obat-obatan tertentu juga dapat menginduksi kenaikan berat badan, diantaranya golongan fenotiazin (klorpromazin > tioridazine  $\geq$  trifluoperazine > mesodirazine  $\geq$  promazine  $\geq$  mepazine  $\geq$  perfenazin > haloperidol), antidepresan (amitriptiline > imipramin = doksepin = fenelzin  $\geq$  amoksapin = trazadon), antiepilepsi (valproat, karbamazepin), steroid (glukokortikoid), dan antihipertensi (terazosin) (Fauci dkk, 2012).

#### **2.1.4 Patogenesis**

Penyebab mendasar terjadinya kegemukan dan obesitas adalah ketidakseimbangan energi antara energi yang masuk dan energi yang keluar. Energi yang masuk adalah jumlah energi berupa kalori yang di dapatkan dari makanan dan minuman. Sedangkan energi yang keluar adalah jumlah energi atau kalori yang digunakan tubuh dalam hal seperti bernapas, digesti dan juga melakukan kegiatan fisik (NIH, 2012). Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi (energy expenditures) sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Asupan dan pengeluaran energi tubuh diatur oleh mekanisme saraf dan hormonal. Hampir setiap individu, pada saat asupan makanan meningkat, konsumsi kalorinya juga ikut meningkat, begitupun sebaliknya. Karena itu, berat badan dipertahankan secara baik dalam cakupan yang sempit dalam waktu yang lama. Diperkirakan, keseimbangan yang baik ini dipertahankan oleh internal set point atau lipostat, yang dapat mendeteksi jumlah energi yang tersimpan (jaringan adiposa) dan semestinya meregulasi asupan makanan supaya seimbang dengan energi yang dibutuhkan.

#### **2.1.5 Resiko Komplikasi Obesitas**

Dampak obesitas, meliputi faktor resiko kardiovaskular, sleep apneu, gangguan fungsi hati, masalah ortopedik yang berkaitan dengan obesitas, kelainan kulit serta gangguan psikiatrik. Berikut sejumlah masalah kesehatan yang terkait dengan obesitas, diantaranya mendengkur, sesak napas, nyeri sendi, nyeri punggung, aterosklerosis, kolesterol tinggi, hipertensi, sindrom metabolik, diabetes tipe 2, asma, penyakit asam lambung atau gastroesophageal reflux disease (GERD), apnea tidur, osteoarthritis, penyakit batu empedu, disfungsi ereksi, gangguan menstruasi, komplikasi kehamilan, gangguan ginjal, gangguan hati, kanker usus, kanker rahim, kanker payudara stroke, penyakit jantung.

### 2.1.6 Penentuan Obesitas

Obesitas di ukur berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) seseorang. IMT merupakan indeks sederhana dari tinggi dan berat badan yang biasa digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. IMT dinyatakan sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Seseorang dikategorikan kegemukan jika  $\text{IMT} > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  dan obesitas jika  $\text{IMT} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  (WHO, 2015).

Rumus menentukan IMT :



**Gambar 2.1** Status BMI (Sumber: Mayoclinic)

### 2.1.7 Terapi

#### 2.1.7.1 Terapi Farmakologi

Saat ini dijumpai banyak pilihan obat dari golongan yang berbeda untuk menurunkan berat badan. Tidak semua obat tersebut terdapat disemua negara termasuk Indonesia. Secara umum farmakoterapi obesitas dibagi atas obat yang bekerja didaerah sentral dan yang bekerja diperifer, sedangkan berdasarkan durasi penggunaannya dibagi atas penggunaan jangka pendek dan penggunaan jangka panjang. Kesemua golongan obat tersebut efektif dalam menurunkan berat badan tetapi akan lebih efektif apabila dikombinasi dengan terapi penrbahan pola hidup yang intensif (Caterson, 2009).

### a. Golongan Agonis Adrenergic

Beberapa obat yang masuk dalam golongan ini adalah *sympathomimetics drugs* seperti benzethamine, diethylpropion dan phentermin yang kesemuanya bersifat seperti norephinefrine. Beberapa obat pada golongan ini bekerja dengan mekanisme yang berbeda termasuk menghambat *reuptake norephinefrine* dari granul sinapnya sehingga mempunyai efek memperlama timbulnya rasa lapar atau pada saat makan menimbulkan rasa kenyang yang cepat (Bray, 2010). Kesemua obat ini diabsorbsi dengan cepat secara oral dan mempunyai waktu paruh yang pendek. Metabolisme obat terjadi dihepar dalam fraksi tidak aktif hingga fase eksresinya. Obat ini diindikasi penggunaannya dalam jangka pendek yang menurut Food Drugs Administrasision (FDA) didefinisikan sebagai penggunaan dibawah 12 minggu (Bray, 2010).

Beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan dalam penggunaan dibawah 12 minggu antara lain: mulut kering, asthenia, konstipasi dan hipertensi. Kesemua obat ini mempunyai sifat yang kecil untuk terjadinya adiktif walaupun hal tersebut masih dalam kontroversi apabila digunakan dalam jangka 12 minggu. Beberapa kondisi yang menjadi kontra-indikasi pemakaian golongan obat ini adalah Congestive Hearth Failurd (CHF), aritmia dan skoke, serta harus sangat hati-hati digunakan pada pasien hipertensi (Bray, 2010).

### b. Sibutramine

Obat ini merupakan golongan serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor yang dapat bekerja secara sentral dan perifer serta diizinkan oleh FDA dan agensi internasional lain unfuk digunakan dalam jangka panjang. Obat yang semula dikembangkan sebagai antidepresan ini bekerja menekan pusat lapar dan meningkatkan rasa kenyang. Obat ini dimetabolisme di hepar oleh enzim Cytocrome P450 3A4 dan sebagian besar dieksresi melalui ginjal. Sibutramine efektif digunakan dalam dosis 5-15 mg/hari dengan dosis awal biasa diberikan sebesar 10 mg/hari. Dosis biasanya akan ditingkatkan menjadi 15 mg/hari apabila tidak didapatkan penurunan 1,5 kg dari berat badan awal dalam 4-6 minggu terapi (Mayer, 2009).

Sibutramine dikatakan sangat ditoleransi baik dan efektif sebagai farmakoterapi obesitas tetapi dapat menaikkan tekanan darah (1-3 mmHg)

dan menaikkan denyut jantung (4-5 kali/menit) pada beberapa pasien sehingga dapat menaikkan tekanan darah pada pasien normotensi. Terdapat beberapa penelitian yang menilai keamanan sibutramine pada pasien hipertensi mendapatkan bahwa tekanan darah pasien-pasien tersebut biasanya akan terkontrol apabila pemakaiannya dikombinasi dengan antihipertensi golongan Calcium Chanel Blockers (CCB) dengan atau tanpa Beta Blockers atau thiazide. Hal menarik lain adalah dijumpai juga kondisi pasien yang tetap dengan hipertensi sebanyak 20 % walaupun penggunaan sibutramine pada pasien normotensi telah dihentikan. Beberapa efek samping lain yang sering dilaporkan adalah : nyeri kepala, mulut kering, insomnia dan konstipasi (Mayer, 2009).

c. Orlistat

Obat ini bekerja menghambat lipase gastrointestinal sehingga dapat menghidrolisis dan menghambat absorpsi trigliserida dari saluran cerna. Obat ini menunjukkan kemampuan dalam menghambat absorpsi lemak hingga 30 % dan kondisi ini bergantung dengan besarnya dosis yang digunakan. Karena penyerapannya yang kurang kedalam sirkulasi sistemik, membuat obat ini hanya mempunyai bioavabilitas dibawah 1% serta hampir keseluruhan diekresikan dalam bentuk yang tidak benar melalui feces. Orlistate secara umum digunakan dalam dosis 120 mg , tiga kali sehari sebelum makan. Hal penting yang harus diingatkan kepada pasien adalah untuk mengurangi jumlah asupan lemak dibawah 20 gram setiap makan untuk mencegah efek samping orlistate (Mayer,2009).

#### **2.1.7.2 Terapi Non Farmakologi**

a. Diet

Apabila sudah terjadi kelebihan berat badan atau mungkin kegemukan maka disarankan untuk melakukan diet (mengatur asupan makanan). Mengkonsumsi asupan harian yang sesuai, cukup vitamin dan mineral serta banyak mengandung serat yang bermanfaat dalam proses penurunan berat badan. Diet ini membatasi makanan padat energi, seperti kue-kue yang banyak mengandung karbohidrat sederhana dan lemak, serta goreng-gorengan (Budiyanto,2002). Tujuan diet energi rendah kalori adalah untuk mencapai dan mempertahankan status gizi sesuai dengan umur, gender, dan

kebutuhan fisik, mencapai IMT normal yaitu 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>, mengurangi asupan energi, sehingga tercapai penurunan berat badan sebanyak 0,5-1 kg/minggu. Pastikan bahwa yang berkurang adalah lemak dengan mengukur tebal lemak lipatan kulit dan lingkar pinggang (Budiyanto, 2002).

b. Aktivitas Fisik

Gerak atau aktivitas jasmani yang disarankan untuk menjaga kebugaran jasmani bagi anak adalah minimal tiga kali dalam satu Minggu dengan durasi waktu 60-90 menit dengan intensitas sedang. Melalui aktivitas jasmani yang terukur ini diharapkan dapat membantu menjaga kebugaran jasmani dan membantu penyaluran tenaga serta pembakaran lemak sehingga dapat mencegah terjadinya kegemukan (Djoko, 2000).

#### **2.1.7.3 Terapi Pembedahan**

Pembedahan juga harus dipertimbangkan pada pasien dengan obesitas parah  $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$  atau obesitas moderat  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  yang dikaitkan dengan masalah kesehatan serius serta kegagalan terapi. Pembedahan untuk penurunan berat badan merupakan restriktif (pembatasan jumlah makanan pada lambung dan memperlambat pengosongan lambung) seperti laparoskopi dengan silikon gastrik, atau restriktif malabsorpsi, seperti Roux-en-Y gastric. Prosedur ini secara umum menghasilkan sekitar 30-35% penurunan berat badan yang dapat dipertahankan sekitar 5 tahun. Prosedur dengan malabsorpsi ini membutuhkan suplement mikronutrient sepanjang hidup (besi, folat, kalsium, vitamin B12, dan vitamin D) dan dikaitkan dengan risiko hiperplasia sel islet dan hipoglikemia (Fauci dkk, 2012).

## **2.2 Resistensi Insulin**

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respon metabolismik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak dari normal untuk mempertahankan keadaan normoglikemik (euglikemik). Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah postreseptor sel target dijaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan reseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemia pada keadaan puasa maupun postprandial (Krenzt, A.J, 2007). Resistensi Insulin banyak dijumpai pada individu dengan

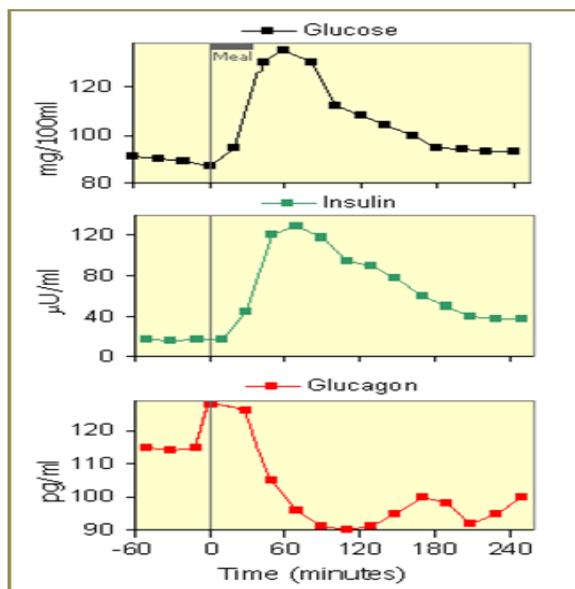
obesitas terutama abdominal obesity, hal ini karena jaringan lemak tersebut kurang sensitif terhadap penghambatan lipolisis hormon insulin sehingga menyebabkan tingginya asupan lemak bebas ke hati dan vena porta. Disamping resistensi insulin keadaan ini juga merangsang terjadinya perlemakan hati. Obesitas dan resistensi insulin termasuk ke dalam komponen sindrom metabolik yang merupakan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan diabetes mellitus (Mittal, 2008).

Resistensi insulin berhubungan dengan peningkatan sensitivitas sel  $\beta$  pankreas dan keadaan hiperinsulinemia merupakan suatu mekanisme kompensasi. Hal ini terjadi karena hipertropi sel  $\beta$  pankreas disebabkan oleh rangsangan radikal bebas dari mitokondria pada awalnya sedangkan akhirnya akan menyebabkan gangguan sekresi hormon insulin melalui percepatan terjadinya apoptosis (Bakker, 2001). Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai "resistensi insulin". Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik sertapenuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatis yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 2. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Fatimah, 2015).

### **2.2.1 Mekanisme Resistensi Insulin**

Mekanisme yang mendasari resistensi insulin ini adalah faktor genetik atau defek primer sel target, autoantibodi terhadap insulin dan degradasi insulin yang berlangsung cepat. Gangguan ini dapat terjadi pada tingkat prereseptor, reseptor, postreseptor dan GLUT. Insulin resisten dapat ditemukan pada DM tipe 2, obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan pada anak yang orang tuanya menderita DM. Diantara penyebab tersebut, obesitas adalah penyebab tersering resistensi insulin, yang diawali dengan berkurangnya jumlah reseptor insulin dan kegagalan reseptor untuk mengaktifkan tirozin kinase. Resistensi insulin ini tidak hanya ditemukan pada obesitas dengan diabetes maupun prediabetes, tetapi juga ditemukan pada obesitas yang relatif euglikemia. Resistensi insulin pada obesitas yang relatif euglikemia tidak berlanjut menjadi DM tipe 2 karena tidak

terjadi kelainan sekresi insulin oleh pankreas, sehingga kadar glukosa darah tetap normal walaupun terjadi hiperinsulinemia. Oleh karena itu, meskipun resistensi insulin adalah faktor risiko utama terjadinya intoleransi glukosa dan DM tipe 2, mayoritas individu dengan resistensi insulin tidak berlanjut menjadi DM tipe 2 tetapi tetap memiliki risiko tinggi terjadinya aterotrombosis/penyakit kardiovaskular walaupun tanpa disertai dislipidemia (Depres, 1999).



**Gambar 2.2** Kadar gluosa, insulin dan glukagon setelah makan

Pada keadaan normal, insulin merangsang transport glukosa dengan mekanisme sebagai berikut. Pada tahap awal, insulin berikatan dengan subunit reseptor tirosin kinase. Saat berikatan ini, insulin mengaktifasi subunit  $\beta$  tirosin kinase. Tirosin kinase yang telah teraktivasi memfosforilasi protein insulin receptor substrates (IRS) pada tirosin dan kemudian akan berikatan dengan subunit p85 dari Phosphatidil Inositol (PI) 3-kinase. Ikatan protein IRS dengan p85 merangsang aktivitas katalitik p110 dari PI 3-kinase. Insulin mendistribusikan PI 3-kinase yang telah teraktivasi ke glucose transporters (GLUT4) intrasel yang mengandung vesikel. PI 3 kinase ini diduga berperan dalam fusi vesikel dengan permukaan sel, sehingga terjadi up-take glukosa dari permukaan sel ke intrasel. PI 3-kinase ini juga berperan dalam merangsang fosforilasi endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) untuk membentuk NO (Depres, 1999).

Pada obesitas, terjadi kelainan jumlah dan fungsi reseptor insulin. Terjadinya resistensi insulin tidak terlepas dari peran TNF-alpa. Banyaknya jumlah sel lemak menyebabkan sekresi TNF-alpa dan leptin pada sirkulasi lokal meningkat. TNF-

alpa mengganggu kerja insulin dengan menghambat pemberian sinyal untuk reseptor insulin atau mengganggu aktivitas reseptor tirosin kinase sehingga IRS tidak terfosforilasi. Fosforilasi IRS yang kurang menyebabkan IRS tidak akan dapat bereaksi dengan PI 3- kinase. Aktivasi PI 3-kinase yang menurun menyebabkan vesikel pada GLUT4 tidak dapat berfusi dengan permukaan sel dan pembentukan NO berkurang. Fusi vesikel dengan permukaan sel tidak terjadi sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel.

### **2.3 Studi Literatur**

Penelitian kepustakaan dan studi pustaka/riset pustaka meski bisa dikatakan mirip akan tetapi berbeda. Studi pustaka adalah istilah lain dari kajian pustaka, tinjauan pustaka, kajian teoritis, landasan teori, telaah pustaka (*literature review*), dan tinjauan teoritis. Yang dimaksud penelitian kepustakaan adalah penelitian yang dilakukan hanya berdasarkan atas karya tertulis, termasuk hasil penelitian baik yang telah maupun yang belum dipublikasikan (Embun, 2012). Meskipun merupakan sebuah penelitian, penelitian dengan studi literatur tidak harus turun ke lapangan dan bertemu dengan responden. Data-data yang dibutuhkan dalam penelitian dapat diperoleh dari sumber pustaka atau dokumen. Menurut (Zed, 2014), pada riset pustaka (*library research*), penelusuran pustaka tidak hanya untuk langkah awal menyiapkan kerangka penelitian (*research design*) akan tetapi sekaligus memanfaatkan sumber-sumber perpustakaan untuk memperoleh data penelitian.