

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindroma Metabolik

Definisi sindroma metabolik menurut WHO adalah gangguan metabolisme glukosa atau resistensi insulin ditambah 2 atau kelainan antara lain obesitas, dislipidemia, hipertensi, dan mikroalbuminuria. Menurut *The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP:ATP III) tahun 2001 sindroma metabolik adalah sekelompok kelainan metabolik baik lipid maupun non-lipid yang merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner yang terdiri atas obesitas sentral, dislipidemia aterogenik (kadar Trigliserida tinggi dan kadar kolesterol high density lipoprotein(HDL) rendah, hipertensi dan kadar glukosa plasma abnormal (Rahman, 2009) keadaan tersebut berkaitan erat dengan suatu kelainan sistemik yang dikenal sebagai resistensi insulin (Trisnohadi, 2009).

Sindroma metabolik dapat terjadi apabila seorang pasien memiliki tiga kriteria dari lima ciri berikut ini (Dipiro *et al.*, 2008).

- a. obesitas pada perut dengan lingkar pinggang lebih dari 40 inci pada pria dan lebih dari 35 inci pada wanita
- b. peningkatan trigliserida (≥ 150 mg/dL atau menerima pengobatan untuk meningkatkan trigliserida)

- c. kolesterol lipoprotein densitas tinggi yang rendah (<40 mg/dL pada pria, <50 mg/dL pada wanita atau yang menerima pengobatan lipoprotein densitas tinggi yang rendah)
- d. peningkatan tekanan darah ($\geq 130 / \geq 85$ mm Hg atau menerima terapi obat untuk meningkatkan tekanan darah)
- e. peningkatan glukosa dara puasa (≥ 100 mh/dL atau menerima pengobatan untuk meningkatkan glukosa darah)

Sebagian orang Amerika dewasa asal Asia dengan peningkatan sedikit di atas nilai batas mendapatkan manfaat dari perubahan gaya hidup. sehingga mereka dipergunakan nilai batas yang lebih rendah, yaitu ≥ 90 cm pada laki-laki dan ≥ 80 cm pada perempuan. Pada konsensus International Diabetes Federation (IDF) dapat menggunakan kriteria yang berbeda untuk populasi Asia dan lainnya dari yang dipakai di negara-negara barat.

Pada populasi urban prevalensi beragam dari 8% (India) sampai 24% (Amerika Serikat) pada laki-laki, dan dari 7% (Perancis) sampai 43% (Iran) pada perempuan sindroma metabolik dapat terjadi pada semua tingkat usia, semakin tua semakin nyata. Di Taiwan dari 3 juta pelajar (usia 6-18 tahun) didapatkan bahwa pasien dengan Diabetes tipe 2 mempunyai rata-rata IMT, kolesterol dan tekanan darah yang lebih tinggi daripada mereka dengan glukosa puasa normal. Pada usia mudapun sudah ada ditemukan dengan sindroma metabolik. Hasil serupa yang dilaporkan di Hong Kong, dari studi NHANES III, dengan modifikasi kriteria NCEP:ATP-III untuk remaja, usia 12-19 tahun, dilaporkan prevalensi sindroma metabolik sebanyak 42% (Wei *et al.*, 2004).

2.2 Dislipidemia

Menurut WHO tahun 2007, penyakit kardiovaskular akibat aterosklerosis dinding pembuluh darah dan trombosis merupakan penyebab utama kematian di dunia . Dimana salah satu faktor resikonya yaitu dislipidemia. Dislipidemia adalah salah satu kumpulan gejala dari Sindroma Metabolik yang disebabkan oleh terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan. Sebagaimana dikemukakan oleh Dr. Peter Libby, disfungsi endotel memegang peran utama dalam patofisiologi aterosklerosis. Disfungsi endotel akan menimbulkan rangkaian kejadian yang akan menyebabkan terbentuknya plak yang diikuti dengan inflamasi, trombosis, gangguan tonus pembuluh darah dan interaksi biokimiawi yang kompleks. (Dupont, 2006).

Dengan terbentuknya plak dan disfungsi endotel, akan terjadi penurunan produksi NO (Nitric Oxide) , EDRF (Endothelial Derived Relaxation Factor) dan peningkatan aktivasi platelet sehingga meningkatkan agregasi platelet dan vasokonstriksi. Platelet juga mensekresi PDGF (Platelet Derived Growth Factor), yang merupakan mitogen yang kuat. Proses ini selanjutnya akan menyebabkan peningkatan kadar lipoprotein (a) dan C-reactive protein yang terjadi akibat berlanjutnya proses inflamasi (Dupont, 2006).

Beberapa jenis dislipidemia campuran yang berhubungan dengan terbentuknya lipid aterogenik dapat menimbulkan penyakit kardiovaskular prematur. Termasuk di sini adalah meningkatnya kolesterol VLDL yang dimanifestasikan dengan peningkatan TG, meningkatnya small, dense LDL, dan berkurangnya kolesterol HDL. Kolesterol VLDL berkorelasi tinggi dengan lipid aterogenik sehingga

masuk akal untuk digunakan dalam memprediksi risiko kardiovaskular bersama dengan kolesterol LDL (Robinson *et al.*, 2009).

Kadar adiponektin juga menurun pada diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung koroner dan dislipidemia (An *et al.*, 2007). Keadaan dislipidemia kadang-kadang tidak menimbulkan gejala, dan hanya diketahui pada saat pemeriksaan kesehatan rutin. Komplikasi yang bisa terjadi pada dislipidemia adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK), stroke (Choi,2007).

Tabel 2.1. Kadar Lipid menurut NCEP:ATP-III tahun 2011

KOLESTEROL LDL	
<100 mg/dL	Optimal
100-129 mg/dL	Mendekati Optimal
130-159 mg/dL	<i>Borderline</i>
160-189 mg/dL	Tinggi
≥190 mg/dL	Sangat Tinggi
KOLESTEROL TOTAL	
<200 mg/dL	Optimal
200-239 mg/dL	<i>Borderline</i>
≥240 mg/dL	Tinggi
KOLESTEROL HDL	
<40 mg/dL	Rendah
≥60 mg/dL	Tinggi
TRIGLISERIDA	
<150 mg/dL	Optimal
150-199 mg/dL	<i>Borderline</i>
200-499 mg/dL	Tinggi
≥500 mg/dL	Sangat Tinggi

2.3 Hiperglikemia

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah melebihi batas normal yang disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal (hiperglikemia) menjadi salah satu dasar diagnosis dari penyakit diabetes melitus. Manifestasi utamanya adalah gangguan pada metabolisme karbohidrat yang kemudian memicu kondisi hiperglikemia (Guyton & Hall, 2007).

Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dan menyumbang hingga 80% dari kematian pada pasien dengan gangguan ini (Doria,2010). Hal ini diyakini bahwa pasien diabetes memiliki 3 kali lipat lebih berisiko daripada individu non diabetes berkembang menjadi aterosklerosis dan komplikasi klinis, seperti penyakit pembuluh darah perifer, penyakit arteri koroner (CAD) dan stroke (Ferrarezi *et al.*, 2007).

Faktor risiko untuk aterosklerosis, seperti obesitas sentral, hipertensi arteri, dan dislipidemia, sering hidup berdampingan dengan diabetes dan berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi CAD. Namun, DMT2 tetap merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular. Mekanisme antara DMT2 dan aterosklerosis sebagian besar tetap tidak jelas, namun beberapa disfungsi metabolik yang berhubungan dengan percepatan terjadinya aterosklerosis (Doria,2010).

Dalam konteks ini, protein, terutama mereka yang disekresi oleh jaringan adiposa, yang dikenal sebagai adipokines (misalnya: adiponektin, leptin, resistin dan visfatin / Nampt) dan produk sekretori lain yang dikenal dari jaringan adiposa, memiliki peran dalam interaksi penyakit yang kompleks dan ciri-cirinya seperti obesitas, resistensi insulin, T2DM dan CVD (Saadi-Rosa,2010).

Mirip dengan banyak penyakit yang sangat umum lainnya, DMT2 dan CVD diyakini multifaktorial dan ditentukan oleh interaksi antara faktor-faktor lingkungan banyak dan gen predisposisi. Studi Asosiasi Genome (GWAS) telah mengidentifikasi gen yang mempengaruhi risiko kedua pengembangan CVD dan T2DM . Pendekatan gen kandidat juga mengungkapkan bahwa varian beberapa gen yang terlibat dalam patofisiologi DMT2 dan CVD sebenarnya terkait dengan prevalensi dan insiden penyakit ini (Fumeron *et al.*, 2006).

Data eksperimen menunjukkan bahwa adiponektin memberikan sebuah efek protektif langsung pada pembuluh, mungkin karena sifat anti-inflamasi dan anti-aterosklerosis nya, memiliki beberapa efek menguntungkan pada glukosa dan metabolisme lipid (Ferrarezi *et al.*, 2007).

2.4 Patofisiologi Sindroma Metabolik

Penyebab sindrom adalah genetik dan lingkungan seperti kurangnya aktifitas, kelebihan berat badan, obesitas, dan fisik, yang menyebabkan resistensi insulin, hiperinsulinemia, disfungsi endotel, dan peradangan. Ada perubahan fungsi sel lemak disertai dengan sekresi beberapa hormon dan sitokin, yang berpuncak

pada akumulasi lemak tidak sehat di jaringan seperti otot, khususnya otot jantung (Lan, 2010).

Obesitas yang diikuti dengan meningkatnya metabolisme lemak akan menyebabkan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) meningkat baik di sirkulasi maupun di sel adiposa. Meningkatnya ROS di dalam sel adipose dapat menyebabkan keseimbangan reaksi reduksi oksidasi (redoks) terganggu, sehingga enzim antioksidan menurun di dalam sirkulasi. Keadaan ini disebut dengan stres oksidatif. Meningkatnya stres oksidatif menyebabkan disregulasi jaringan adiposa dan merupakan awal patofisiologi terjadinya SM, hipertensi dan aterosklerosis. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, biasanya terjadi peningkatan stress oksidatif, terutama akibat hiperglikemia. Stres oksidatif dianggap sebagai salah satu penyebab terjadinya disfungsi endotel–angiopati diabetic, dan pusat dari semua angiopati diabetic adalah hiperglikemia yang menginduksi stress oksidatif melalui 3 jalur, yaitu; peningkatan jalur poliol, peningkatan auto–oksidasi glukosa dan peningkatan protein glikosilat. Dari beberapa penelitian diketahui bahwa akumulasi lemak pada obesitas dapat menginduksi keadaan stress oksidatif yang disertai dengan peningkatan ekspresi Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphatase (NADPH) oksidase dan penurunan ekspresi enzim antioksidan (Staels ,2005)

Obesitas merupakan komponen utama kejadian SM, namun mekanisme yang jelas belum diketahui secara pasti. Obesitas yang diikuti dengan meningkatnya metabolisme lemak akan menyebabkan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) meningkat baik di sirkulasi maupun di sel adiposa. Meningkatnya ROS di dalam sel adipose dapat menyebabkan keseimbangan reaksi reduksi oksidasi (redoks)

terganggu, sehingga enzim antioksidan menurun di dalam sirkulasi. Keadaan ini disebut dengan stres oksidatif. Meningkatnya stres oksidatif menyebabkan disregulasi jaringan adiposa dan merupakan awal patofisiologi terjadinya SM, hipertensi dan aterosklerosis (Azhari,2007)

Stress oksidatif dianggap sebagai salah satu penyebab terjadinya disfungsi endotel-angiopati diabetic, dan pusat dari semua angiopati diabetik adalah hiperglikemia yang menginduksi stress oksidatif melalui 3 jalur, yaitu; peningkatan jalur polioliol, peningkatan auto-oksidasi glukosa dan peningkatan protein glikosilat (Sartika *et al.*, 2006).

2.5 Adiponektin

Adiponektin adalah sitokin anti inflamasi yang diproduksi hanya oleh adiposit. adiponektin memperkuat kepekaan insulin (*insulin sensitivity*), yang juga menghambat banyak langkah dalam proses inflamasi, seperti di hepar menghambat ekspresi enzim-enzim glukoneogenesis hati dan laju produksi glukosa endogen, di otot meningkatkan angkutan glukosa dan memperkuat oksidasi asam lemak, pengaruh-pengaruh yang sebagian karena kerja AMP-kinase (Boucher *et al.*, 2004). Adiponektin adalah adipokin yang diproduksi oleh jaringan adiposa dan pengatur utama sensitivitas insulin, inflamasi, metabolisme lipid, dan fungsi endothel (Kim *et al.*, 2013). Meskipun adiponektin diproduksi jaringan adiposa, orang yang obesitas tidak memiliki kadar adiponektin yang lebih tinggi dari orang dengan berat badan normal. Pada penelitian yang dilakukan (Nayak *et al.*, 2010), orang yang obesitas

memiliki tingkat adiponektin yang lebih rendah ($p < 0,05$) dibandingkan dengan orang yang tidak obesitas. Kadar adiponektin rendah dikaitkan dengan peningkatan prevalensi penyakit kardiovaskular, termasuk arterosklerosis dan penyakit jantung iskemik (Shibata *et al.*, 2012).

Kadar adiponektin akan meningkat bila kandungan lemak tubuh menurun. Peningkatan kadar adiponektin memperbaiki sensitivitas insulin (Lee, 2010). Adiponektin menghambat produksi sitokin dan chemokin proinflamasi di sel endotel, mengurangi kemampuannya untuk menjadi aktif dalam menanggapi beberapa rangsangan inflamasi. Adiponektin juga ikut mengatur ekspresi reseptor. Sifat anti-inflamasi dari adiponektin dimediasi sebagian oleh aktivasi Adipor1 e Adipor2 reseptor di monosit, makrofag dan sel endotel, dan mengurangi akumulasi sel-sel inflamasi pada saat injury vascular (Hopkins *et al.*, 2007).

Reseptor Adipor1 yang terutama ditemukan pada otot rangka. Kebanyakan penelitian telah menggunakan ikatan dari adiponektin globular ini, yang tampaknya telah meningkatkan aktivitas biologis di otot rangka. Kepentingan Fisiologis in vivo dari isoform globular masih belum jelas, karena sebagian besar adiponektin yang beredar adalah dalam bentuk full-length (Turer *et al.*, 2012)

Globular adiponektin dapat bekerja, setidaknya pada bagian yang bergabung dengan protein kinase AMP-aktif (AMPK) dan kemudian dengan menghambat asetil-CoA karboksilase dan PPAR- α (Peroksisom proliferasi-activated receptor alpha) untuk menghasilkan efek metabolik pada otot. (Sharma,2009)

Hasil pengikatan adiponektin meningkatkan penyerapan glukosa (melalui GLUT4 translokasi) dan glikolisis non-oksidatif, sekaligus mengurangi kandungan trigliserida intramyocellular dan mendorong oksidasi asam lemak. Selanjutnya, adiponektin memiliki efek pada jumlah mitokondria dan jenis fibers oksidatif (Hollan *et al.*, 2011)

2.6 *Sargassum sp.*

Peningkatan pada adiponektin yang dipengaruhi oleh fucidan ini, kandungan yang tinggi fucoidan dapat kita jumpai pada salah satu tanaman laut yang keberadaannya melimpah di Indonesia. Rumput laut merupakan salah satu biota laut yang dapat ditemukan di berbagai perairan di seluruh dunia. Rumput laut merupakan komoditas andalan budidaya di Indonesia dan sudah menjadi komoditas ekspor. Rumput laut kaya akan mineral seperti Na, Ca, Mg, K, Cl, S, dan P (Ranti,2013).

Selain itu, jenis rumput laut, terutama jenis alga coklat atau *Sargassum sp.*, juga mengandung iodium sebesar 1500-8000 ppm (parts per million), dan kalsium sebesar 70 mg kalsium per gram—yang dapat disebut sumber kalsium terbesar pada produk non-susu. Na-Alginat (atau Natrium Alginat/Alginat/Algin) merupakan zat yang terdapat pada rumput laut coklat (Phaeophyceae). Habitat dan sebaran *Sargasssun* di Indonesia pada umumnya tumbuh di perairan yang terlindung maupun berombak besar pada habitat batu. Pengaruh alam yang banyak menentukan sebarannya adalah jenis substrat, cahaya matahari, kadar garam dan lain-lain. Substrat dasar tempat melekatnya adalah berupa batu karang, batu, lumpur, pasir, kulit kerang dan kayu. Penyebaran spesies ini banyak terdapat di

perairan Indonesia yaitu Sumatera, Jawa, Kep.Seribu, Sulawesi dan Aru (Indriani dan Sumarsih, 2001)

Rumput laut jenis *Sargassum* umumnya merupakan tanaman perairan yang mempunyai warna coklat, berukuran relatif besar, tumbuh dan berkembang pada substrat dasar yang kuat. Bagian atas tanaman menyerupai semak yang berbentuk simetris bilateral atau radial serta dilengkapi bagian sisi pertumbuhan. Umumnya rumput laut tumbuh secara liar dan masih belum dimanfaatkan secara baik.

Tidak banyak yang tahu bahwa *Sargassum sp* adalah salah satu jenis rumput laut yang saat ini permintaannya cukup tinggi. *Sargassum sp* adalah jenis rumput laut penghasil alginat yang cukup tinggi. Kandungan bahan kimia utama yakni alginat dan mengandung protein, vitamin C, tannin, iodine, phenol sebagai obat gondok, anti bakteri dan tumor. Asam alginik tersusun dari asam D-Manuronik dan asam L – Guluronik (Duarte *et al.*, 2001) melaporkan bahwa *Sargassum stenophyllum* mampu mensintesis 2 jenis fucoidan yang berbeda strukturnya :

1. fucoidan dengan persentasi GlcA yang lebih tinggi dan sulfat yang lebih rendah.
2. fucoidan dengan GlcA dan sulfat dalam jumlah besar yang terkonsentrasi pada residu fucoidan dengan fucosa dan galaktosa sebagai komponen mayor.

Rumput laut mengandung sedikit lemak, hanya 1-5% dari berat keringnya, juga mengandung serat yang tinggi, yaitu 32-50% dari berat keringnya, pada alga coklat, ditemukan 67-87% serat dari berat kering (Dharmananda, 2002). Karena serat dapat menurunkan kolesterol dan efek hipoglikemia, rumput laut merupakan bahan yang cocok untuk pengobatan dislipidemia.

2.7 Fucoidan

Rumput laut mengandung komponen unik yang kuat berupa fucoidan, alginates, dan polifenol (Airanthi *et al.*, 2011) . Fucoidan adalah polisakarida kompleks pada dinding sel rumput laut yang mengandung polisakarida sulfat yang terdiri dari kumpulan molekul polydispersi berdasarkan sulfat L-fucose. Zat ini terkandung dalam Phaeophyta atau alga coklat. Fucoidan memberikan berbagai macam efek farmakologis penting, seperti antikoagulan, antioksidan, antiproliferatif, antitumor, antiinflamasi, antivirus, dan aktivitas antiadhesif. Efek farmakologis tersebut mengindikasikan perlu adanya penerlitian untuk isolasi fucoidan dari alga coklat sebagai komponen bioaktif dan mekanisme molekuler yang terlibat (Wang *et al.*, 2015).

Berbagai penelitian modern membuktikan, fucoidan yang merupakan komponen terbesar di dalam tumbuhan laut mampu meningkatkan imunitas dengan merangsang produksi sel-sel imun. Ia juga membantu melawan virus dan bakteri, melawan alergi dan menghambat penggumpalan darah, sehingga memperkecil risiko stroke dan serangan jantung (Riyanto,2013).

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa ada hubungan antara asupan makanan dari rumput laut dan penurunan prevalensi penyakit kronis termasuk penyakit kardiovaskular, hiperlipidemia dan kanker (Brown *et al.*, 2014). Molekul bioaktif seperti asam lemak tak jenuh dan senyawa polifenol dalam rumput laut memiliki potensi untuk mencegah dan mengendalikan diabetes tipe 2 (Sharifuddin *et al.*, 2015). Ekstrak dari rumput laut coklat telah terbukti menghambat α -glukosidase dan dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) dan memiliki kemampuan untuk merangsang

sekresi hormon incretin (hormon yang disekresi pada saluran pencernaan) (Chin *et al.*, 2015). Fucoidan adalah agen aktif mirip dengan asam siliat yang dapat meningkatkan muatan negatif dari permukaan sel seperti menimbulkan efek pada agregasi kolesterol dalam darah, kemudian menurunkan kadar kolesterol serum (Wang *et al.*, 2008).

