

**PENGARUH KOMBINASI SIMPLISIA RIMPANG BANGLE HITAM (*ZINGIBER
OTTENSII VAL*) DENGAN SIMPLISIA DAUN KATUK (*SAUROPUS ANDROGYNUS L.
MERR*) TERHADAP TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR JANTAN OBES**

Laporan Tugas Akhir

**ADITYA SETIAWATI
11161062**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH KOMBINASI SIMPLISIA RIMPANG BANGLE HITAM (*ZINGIBER OTTENSII VAL*) DENGAN SIMPLISIA DAUN KATUK (*SAUROPUS ANDROGYNUS L. MERR*) TERHADAP TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR JANTAN OBES

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

ADITYA SETIAWATI
11161062

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dr. Agus Sulaeman, M.Si., Apt)



(Dr. Patonah, M.Si., Apt)

ABSTRAK

PENGARUH KOMBINASI SIMPLISIA RIMPANG BANGLE HITAM (*ZINGIBER OTTENSII VAL*) DENGAN SIMPLISIA DAUN KATUK (*SAUROPLUS ANDROGYNUS L. MERR*) TERHADAP TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR JANTAN OBES

Oleh :

Aditya Setiawati

11161062

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak dalam tubuh yang abnormal yang dapat mengganggu kesehatan. Obesitas menjadi faktor risiko berbagai penyakit, antara lain adalah hipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi rimpang bangle hitam dan daun katuk terhadap *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) dan tekanan darah pada model hewan obes. Pada penelitian ini hewan uji terbagi menjadi 7 kelompok, yaitu Normal, Obesitas, captopril, orlistat, senyawa kombinasi 5%, 10%, dan 15%. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($\text{Sig} < 0,05$) pada tekanan darah rata-rata arteri (MAP) antara hewan yang diberi perlakuan. Kandungan pati didalam rimpang bangle hitam serta flavonoid dan serat yang terkandung pada daun katuk diduga mampu mempengaruhi konsentrasi SCFA yang dihasilkan dalam tubuh.

Kata Kunci : Daun Katuk, Hipertensi, Obesitas, Rimpang Bangle Hitam, SCFA

ABSTRACT

THE COMBINATION EFFECT OF BLACK BANGLE RHIZOME SIMPLICIA (ZINGIBER OTTENSION VALUE) WITH A KATUK LEAVES SIMPLICIA (SAUROPUS ANDROGYNUS L. MERR) ON BLOOD PRESSURE IN OBESE MALE WISTAR RATS

By :

ADITYA SETIAWATI

11161062

Obesity is defined as an abnormal accumulation of fat in the body that can interfere with health. Obesity is a risk factor for various diseases, including hypertension. This study aims to determine the effect of the combination of black bangle rhizome and katuk leaves on Short Chain Fatty Acid (SCFA) and blood pressure in obese animal models. In this study, test animals were divided into 7 groups, namely Normal, Obesity, Captopril, orlistat, a compound combination of 5%, 10%, and 15%. The results showed there were significant differences (Sig <0.05) in mean arterial blood pressure (MAP) between treated animals. The content of starch in the black bangle rhizome and flavonoids and fibers contained in katuk leaves is thought to be able to influence the concentration of SCFA produced in the body.

Keywords: Katuk Leaves, Hypertension, Obesity, Black Bangle Rhizome, SCFA

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan tugas akhir yang berjudul “Pengaruh Kombinasi Simplisia Rimpang Bangle Hitam (*Zingiber Ottensi Val.*) Dengan Simplisia Daun Katuk (*Sauropus Androgynus L.Merr*) Terhadap Tekanan Darah Pada Tikus Wistar Jantan Obes” dengan baik. Pada proses penyelesaian tugas akhir ini penulis banyak mendapat bantuan dan dukungan dari beberapa pihak, maka dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua yang selalu memberikan semangat, doa dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan baik.
2. Dr. Agus Sulaeman, M.Si., Apt selaku pembimbing Utama
3. Dr. Patonah, M.Si., Apt selaku pembimbing serta
4. Teman-teman seperjuangan angkatan 2016 yang telah membantu dalam pengerjaan tugas akhir ini
5. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam pengerjaan tugas akhir

Pada penulisan tugas akhir penulis menyadari masih banyak kekurangan yang harus diperbaiki sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dalam tugas akhir ini. Penulis juga berharap sekiranya tugas akhir ini bermanfaat bagi penulis dan para pembaca sehingga dapat menambah ilmu pengetahuan. Terimakasih.

Bandung, Agustus 2020



Aditya Setiawati

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian.....	3
1.4. Hipotesis penelitian	3
1.5. Tempat dan waktu Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. OBESITAS	4
2.2. EPIDEMIOLOGI.....	4
2.3. ETIOLOGI.....	5
2.4. PATOFISIOLOGI	5
2.5. PRESENTASI KLINIS	9
2.6. PENGOBATAN	9
2.6.1. TERAPI FARMAKOLOGI.....	9
2.6.2. TERAPI NON FARMAKOLOGI	10
2.7. SCFA (<i>Short Chain Fatty Acid</i>)	11
2.8. HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN OBESITAS DAN SCFA	12
2.9. TANAMAN.....	13
2.9.1. BANGLE HITAM (<i>ZINGIBER OTTENSII VAL</i>).....	13
2.9.2. DAUN KATUK (<i>SAUROPIUS ANDROGYNUS L.Merr.</i>).....	15
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	17
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	18
I. Pembuatan Kode Etik	18
II. Pengumpulan bahan	18
III. Determinasi Tanaman	18

IV.	Karakterisasi simplisia.....	18
i.	Penetapan kadar abu total	18
ii.	Penetapan kadar sari larut air.....	18
iii.	Penetapan kadar sari larut etanol	19
V.	Skrining Fitokimia	19
a.	Identifikasi Flavonoid	19
b.	Identifikasi Alkaloid	20
c.	Identifikasi Saponin	20
d.	Identifikasi Tanin.....	20
e.	Identifikasi steroid/triter	20
f.	Identifikasi Kuinon	21
VI.	Persiapan Bahan Uji	21
	Pembuatan Larutan Obat Pembanding	21
VII.	Penyiapan dan Perlakuan Hewan Uji.....	21
VIII.	Pengukuran Tekanan Darah dengan Alat CODA	22
IX.	Induksi Hewan Uji.....	26
X.	Pemeriksaan SCFA.....	26
BAB V.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	29
1.	Skrining dan Karakterisasi Simplisia.....	29
2.	Pengukuran Obesitas Pada Hewan Uji	30
3.	Pengaruh Kombinasi Rimpang Bangle Hitam dan Daun Katuk terhadap Tekanan Darah Rerata Arteri (MAP).....	33
4.	Hubungan <i>Short Chain Fatty Acid</i> dengan Tekanan Darah.....	34
5.	Hubungan <i>Short Chain Fatty Acid</i> dengan Senyawa Kombinasi Rimpang Bangle Hitam dan Daun Katuk.....	36
BAB VI.	SIMPULAN DAN SARAN	38
	DAFTAR PUSTAKA.....	39
	LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Etiologi Obesitas	6
Tabel 4.1 Perlakuan Hewan.....	22
Tabel 4.2 Formula Pakan Tinggi Lemak Karbohidrat.....	26
Tabel 5.1 Kandungan metabolit sekunder rimpang bangle hitam dan daun katuk	29
Tabel 5.2 Karakterisasi rimpang bangle hitam dan daun katuk	30
Tabel 5.3 Hasil Pengukuran Tekanan Darah Rata-rata Arteri (MAP)	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Rimpang Bangle Hitam.....	14
Gambar 2. 2 Daun Katuk	15
Gambar 5. 1 Perkembangan Berat Badan Tikus Selama 26 Hari Perlakuan	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Bobot Badan	43
Lampiran 2 Analisis MAP	44
Lampiran 3 Analisis MAP	46
Lampiran 4 Komposisi Formulasi Pakan	48
Lampiran 5 Kode Etik	49

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
SCFA	Short Chain Fatty Acid
OxLDL	Oxidized Low Density Lipoprotein
BMI	Body Mass Index
GLP	Glucagon Like Peptide
PPY	Pankreas Polipeptida Y
FFAR	Free Fatty Acid Receptors
GPR	G-Protein Receptors
OlfR	Olfactory Receptor
GFR	Growth Factor Receptor
5-HT	5-Hydroxytryptamine
REE	Resting Energy Expenditure
BMR	Basal Metabolic Rate
WC	Wairst Circumference
BP	Blood Pressure
LPS	Lipopolysaccharides
MMI	Materia Medika Indonesia
WAT	White Adipose Tissue
PGC	Peroxisome Proliferator Coaktivator Gamma Reseptor
AMPK	AMP- activated protein kinase
NO	Nitrit Oksid
MAP	Mean Arterial Pressure

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak dalam tubuh yang abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. Pada tahun 2016, lebih dari 650 juta orang dewasa berusia ≥ 18 tahun mengalami obesitas yaitu 11% laki-laki dan 15% wanita. Di perkirakan pula 41 juta anak usia ≤ 5 tahun kelebihan berat badan atau obesitas (WHO,2018). Di Indonesia angka prevalensi untuk penyakit Obesitas terus mengalami kenaikan, pada kategori dewasa usia >18 tahun di tahun 2007 sebanyak 10,5 % penderita obesitas, hal ini mengalami peningkatan pada tahun 2018 angka prevalensi semakin meningkat menjadi 21,8 % (Kesehatan, Penelitian and Kesehatan, 2018). Kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa dapat berkontribusi pada peningkatan risiko kematian dan dapat menimbulkan adanya hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, stroke, sleep apnea, penyakit kandung empedu, osteoarthritis, dan kanker tertentu (Chisholm-Burns M.A.,et al, 2016). Studi sebelumnya menyatakan bahwa ada hubungan antara mikrobiota usus dengan penyakit obesitas dan hipertensi, yang dimana kadar *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) yang lebih tinggi dalam tinja dikaitkan dengan indikator keanekaragaman mikrobiota usus yang lebih rendah, dan permeabilitas usus yang lebih tinggi, peradangan sistemik, glikemia, dislipidemia, obesitas, obesitas sentral, dan hipertensi (De la Cuesta-Zuluaga *et al.*, 2019).

Asam lemak rantai pendek (SCFA) merupakan biomarker penyebab penyakit Kardiovaskular. Faktor-faktor yang melatarbelakangi penyakit kardiovaskular seperti umur, tingkat obesitas, pola makan, dan olahraga yang dapat mempengaruhi mikrobiota usus yang menimbulkan disbiosis usus (Battson *et al.*, 2017). Disbiosis merupakan suatu keadaan ketidak seimbangan dari ekosistem dimana bakteri yang menguntungkan tidak mampu mengendalikan bakteri yang merugikan didalam usus (Lebba,V.,et al. 2015). Disbiosis usus berkontribusi dalam perkembangan hipertensi. Hipertensi dapat dikatakan terjadinya penurunan kecil pada lumen arteri yang menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer sehingga tekanan darah menjadi tinggi. Secara khusus, dysbiosis usus turut serta pada timbulnya hipertensi dengan jalur vasokonstriksi yang diinduksi oxLDL (Lau,K.,*et al.*2017). Kemudian pada studi sebelumnya, menyatakan bahwa dysbiosis usus dalam induksi makanan pada tikus yang obesitas

secara genetik mendorong peradangan jaringan adiposa, stres oksidatif, intoleransi glukosa, dan diabetes tipe2 (Battson *et al.*, 2017). Pada penelitian Cuesta-Zuluaga, J.,dkk, hasil yang didapat menyatakan ekskresi *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) yang lebih besar dalam tinja adalah penanda kesehatan usus yang buruk dan disregulasi kardiometabolik (De la Cuesta-Zuluaga *et al.*, 2019). Kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa dapat berkontribusi pada peningkatan risiko kematian dan dapat menimbulkan adanya hipertensi (Chisholm-Burns M.A.,et al, 2016). Sehingga pada penderita obesitas dengan prevalensi yang semakin meningkat maka dilakukan pencarian upaya pengobatan, salah satunya pengobatan tradisional dengan tanaman herbal.

Tanaman herbal seperti daun katuk (*Sauropus Androgynus* L. Meer) dan rimpang bangle (*Zingiber Ottensii* Val) dapat digunakan sebagai terapi obesitas, kombinasi tanaman tersebut dapat mencegah kenaikan berat badan, dan mencegah perubahan jaringan adiposa sebagai pencegahan terhadap penyakit obesitas. Kombinasi dosis yang sama juga menunjukkan untuk mencegah peningkatan enzim aspartat aminotransferase (AST) dan alanin transaminase (ALT) pada hati, Diketahui pula senyawa curcumin dan minyak atsiri yang terdapat pada ekstrak tanaman secara sinergis mampu mengatur metabolisme lipid (Sulaeman and Negara, 2018). Kandungan flavonoid dalam daun katuk juga telah terbukti dapat dapat menurunkan bobot badan dengan cara menurunkan asupan makanan, dan mengurangi akumulasi lipid pada hati (Patonah., Susilawati, E., Riduan, A, 2017) .

Berdasarkan latar belakang, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang efek dari kombinasi tanaman herbal seperti rimpang bangle (*Zingiber Ottensii* Val) dan daun katuk (*Sauropus Androgynus* L. Meer) untuk melihat tekanan darah pada model hewan yang diinduksi pakan tinggi lemak dan karbohidrat.

1.2 . Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka penulis merumuskan beberapa rumusan masalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi simplisia rimpang bangle hitam (*Zingiber Ottensi Val.*) dan simplisia daun katuk (*Saraoupus Androgynus* L.Merr) terhadap tikus wistar jantan obes?
2. Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi simplisia rimpang bangle hitam (*Zingiber Ottensi Val.*) dan simplisia daun katuk (*Saraoupus Androgynus* L.Merr) terhadap tekanan darah pada tikus wistar jantan obes?

1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi simplisia rimpang bangle hitam (*Zingiber Ottensii Val*) dengan simplisia daun katuk (*Sauropus Androgynus L. Meer*) terhadap tikus wistar jantan obes
2. Mengetahui pengaruh kombinasi simplisia rimpang bangle hitam (*Zingiber Ottensii Val*) dengan simplisia daun katuk (*Sauropus Androgynus L. Meer*) terhadap tekanan darah pada tikus wistar jantan obes

1.4. Hipotesis penelitian

1. Senyawa uji kombinasi simplisia rimpang bangle hitam (*Zingiber Ottensii Val*) dengan simplisia daun katuk (*Sauropus Androgynus L. Meer*) memiliki pengaruh penurunan berat badan terhadap tikus wistar jantan obes
2. Senyawa Uji kombinasi simplisia rimpang bangle hitam (*Zingiber Ottensii Val*) dengan simplisia daun katuk (*Sauropus Androgynus L. Meer*) dapat mempengaruhi tekanan darah rata-rata arteri pada tikus wistar jantan obes

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Bhakti Kencana pada bulan Februari hingga Bulan Maret 2020.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. OBESITAS

Obesitas didefinisikan suatu simpanan lemak tubuh yang berlebihan yang dapat dibedakan dari berat badan yang berlebih (misalkan kelebihan berat badan yang relatif terhadap tinggi badan) (ISO Farmakoterapi 2., 2011). Menurut organisasi kesehatan dunia (WHO., 2018), “Indeks massa tubuh (BMI) adalah indeks sederhana yang melibatkan berat dan tinggi badan yang biasanya digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. Dapat didefinisikan sebagai berat badan seseorang dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam satuan meter persegi (kg / m^2). Pada orang dewasa kelebihan berat badan ditandai dengan nilai BMI ≥ 25 , sedangkan untuk obesitas nilai BMI ≥ 30 . Namun, BMI memberikan ukuran tingkat kelebihan berat badan dan obesitas untuk kedua jenis kelamin dan untuk semua usia orang dewasa. Tetapi, hal ini hanya sebagai panduan dasar karena hasil yang didapat mungkin tidak sesuai dengan tingkat kegemukan yang sama pada individu yang berbeda.

Obesitas ditandai dengan adanya gangguan metabolisme kronis., termasuk resisten insulin diabetes tipe 2, penyakit hati berlemak, aterosklerosis, hipertensi, dan hiperkolesterolemia. Studi terbaru menunjukkan mikrobiota usus menjadi faktor lingkungan yang terlibat dalam pengendalian berat badan dan homeostasis energi. Pada penelitian (Kotzampassi, Giamarellos-bourboulis and Stavrou., 2014) terdapat perbedaan dari fermentasi kolon dimana adipositas dapat dikaitkan dengan mikrobiota usus dan konsentrasi SCFA dalam feses pada manusia yang sehat (Fernandes *et al.*, 2014).

2.2. EPIDEMIOLOGI

Kelebihan berat badan dan obesitas berdasarkan Jenis kelamin dan umur secara global, diperkirakan kelebihan berat badan dan obesitas pada tahun 2015 memiliki total 1,9 miliar dan 609 juta orang dewasa mewakili sekitar 39% dari populasi dunia. Kelebihan berat badan pada wanita sedikit rendah dibandingkan pada laki-laki di antara kaum muda (usia antara 20 dan 44 tahun) tetapi masalah ini terbalik setelah wanita usia 45 hingga 49 tahun, mungkin bertepatan dengan menopause pada wanita. Obesitas umumnya lebih tinggi pada wanita dari pada laki-laki pada semua kelompok

umur, tingkat kelebihan berat badan dan obesitas meningkat dari 20 tahun ke atas, mencapai puncaknya antara usia 50 hingga 65 tahun, dan sedikit menurun setelahnya (Chung, Ding and Magkos., 2019).

Di Amerika, Prevalensi obesitas meningkat dari 12,9% pada 1980 menjadi 28,3% pada 2015. Di wilayah Eropa, prevalensi obesitas dari 14,5% pada 1980 menjadi 22,9% pada 2015. Turki dan Amerika Serikat memiliki peningkatan prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas pada tahun 2015. Sedangkan Perancis dan Kolumbia memiliki tingkat prevalensi terendah. Di wilayah Mediterania Timur, prevalensi obesitas dari 11,8% pada 1980 menjadi 19,6% pada 2015. Di wilayah Afrika, prevalensi obesitas meningkat dua kali lipat dari 1980 hingga 2015, dari 6,2% hingga 12,7% (Chung, Ding and Magkos., 2019). Di Indonesia angka prevalensi untuk penyakit obesitas terus mengalami kenaikan, pada kategori dewasa di tahun 2007 sebanyak 8,6 % menjadi 11,5 % pada tahun 2018 (Kesehatan, Penelitian and Kesehatan., 2018).

2.3. ETIOLOGI

Etiologi obesitas tidak diketahui dengan pasti, namun biasanya cenderung multifaktorial dan berhubungan dengan faktor genetik, lingkungan, dan fisiologis (ISO Farmakoterapi 2., 2011)

2.4. PATOFISIOLOGI

Patofisiologi obesitas melibatkan banyak faktor yang mengatur nafsu makan, penyimpanan energi, dan pengeluaran energi. Gangguan fungsi-fungsi homeostatis ini menghasilkan ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi.

NAFSU MAKAN

Nafsu makan adalah proses kompleks dalam jaringan saraf yang melibatkan hipotalamus, sistem limbik, batang otak, hipokampus, dan elemen korteks. Dalam jaringan saraf ini, banyak neurotransmitter dan neuropeptida telah diidentifikasi dapat menstimulasi atau menekan jaringan nafsu makan pada otak dan dengan demikian memengaruhi total asupan kalori (Dipiro J.T et.al., 2011).

Tabel 2 1 Etiologi Obesitas

Faktor	Keterangan
Genetika	Gen spesifik mengkode obesitas belum diketahui, mungkin lebih dari satu gen yang terlibat
Lingkungan	Penurunan aktivitas fisik atau kerja, suplai makanan yang berlimpah, makanan cepat saji, meningkatnya asupan lemak, dan gula sederhana yang dimurnikan serta menurunnya konsumsi buah-buahan dan sayuran.
Asupan Kalori	Asupan kalori yang berlebih berkontribusi dalam peningkatan berat badan dan obesitas.
Neurontransmitter dan neuropeptida	Neurontransmitter dan neuropeptida menstimulasi atau menekan selera makan dari otak sehingga akan berdampak pada asupan kalori
Aktivitas Fisik	Peningkatan Aktivitas Fisik menghasilkan hasil yang tidak tetap.
Kondisi medis	Pada kondisi medis tertentu dapat menyebabkan peningkatan berat badan hingga obesitas seperti pada kondisi medis Hipotiroidisme, Cushing's syndrome, lesi hipotalamik atau sindrom genetik seperti Prader-Willi's syndrome
Pengaruh Obat	Pengobatan yang mempengaruhi peningkatan berat badan seperti insulin, sulfonilurea, tiazolidindion, antidepressan, antipsikotik, dan beberapa anti konvulsi.

AMINE BIOGENIK

Sistem reseptor pertama yang ditemukan untuk mengubah asupan makanan pada hewan dan manusia adalah amina biogenik. Neurotransmitter ini adalah dasar dari intervensi farmakologis yang paling kuat untuk obesitas. Serotonin, juga dikenal sebagai 5-hydroxytryptamine (5-HT), dan sel-sel yang dikenal merespon 5-HT yang ditemukan di seluruh sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Saat ini, dua subtipe reseptor noradrenergik utama dikenali sebagai α dan β . Stimulasi langsung 5-HT 1A dan noradrenergic α 2-reseptor akan meningkatkan asupan makanan (Dipiro J.T., et.al.2011).

NEUROPEPTIDA

Banyak neuropeptida yang memengaruhi nafsu makan di dalam hipotalamus. Dengan demikian, dalam beberapa tahun terakhir penelitian telah berfokus pada proyeksi saraf

antara bagian-bagian hipotalamus dan nukleus arkuata yang mengirim sinyal ke nukleus paraventricular. Peptida kunci dalam proyeksi ini dan dianggap sebagai neuropeptida Y dan hormon perangsang α -melanosit, yang melibatkan reseptor melanokortin dalam inti paraventricular. Neuropeptide Y adalah stimulator makan paling kuat, dan aksi hormon perangsang α -melanosit di reseptor melanocortin 3 dan 4 adalah salah satu penghambat penting dalam makan (Dipiro J.T et.al., 2011).

Hipotalamus lateral telah disebut sebagai pusat "lapar" di dalam otak. Yang paling menonjol dari peptida hipotalamus lateral ini, orexin, meningkatkan rangsangan asupan makanan di dalam hipotalamus lateral. Stimulator neuropeptida penting lainnya dari makan yang terutama berasal dari hipotalamus lateral adalah hormon pemekat melanosit. Neuron di hipotalamus lateral menggunakan orexin dan hormon konsentrat melanosit untuk berkomunikasi dengan neuron lain di seluruh otak dan dengan demikian mempengaruhi sejumlah fungsi di luar nafsu makan (Dipiro J.T et al., 2011).

NAFSU MAKAN PERIFER- SINYAL TERKAIT OTAK

Sinyal nafsu makan perifer juga secara dramatis mempengaruhi asupan makanan. Sel-sel adiposa mensekresikan hormon leptin, yang bekerja pada nukleus arkuata hipotalamus dan merespon bagian lain pada otak untuk mengurangi nafsu makan, dan meningkatkan pengeluaran energi. Studi yang dilakukan pada tikus yang kekurangan leptin dan manusia mengungkapkan bahwa pemberian leptin eksogen menghasilkan penurunan berat badan yang signifikan. Namun, terapi penggantian leptin rekombinan pada manusia gemuk yang tidak kekurangan leptin belum terbukti berhasil, karena manusia gemuk tampaknya resisten leptin. Leptin memberi sinyal pada sistem saraf pusat tentang status massa sel lemak. Leptin juga telah ditemukan untuk mengatur berbagai fungsi di luar sistem saraf pusat, termasuk sekresi insulin dan glukokortikoid, reproduksi, dan transportasi glukosa dalam usus kecil (Dipiro J.T et al., 2011).

Sinyal perifer lain yang penting untuk pemrosesan nafsu makan otak termasuk beberapa hormon usus, terutama yang dikeluarkan oleh usus sebagai respons terhadap berlalunya makanan yang dicerna seperti glukagon yang terkait peptida-1, oxyntomodulin, dan peptida YY. Ghrelin merupakan hormon usus penting lainnya yang dilepaskan dari perut bagian distal dan duodenum yang merangsang nafsu makan. Disfungsi pada faktor-faktor ini dapat mengganggu fungsi homeostatis yang mengatur keseimbangan energi. Manipulasi eksogen sinyal saraf dan hormon perifer terkait dapat

memberikan pendekatan farmakoterapi masa depan untuk manajemen obesitas (Dipiro J.T et al., 2011).

KESEIMBANGAN ENERGI

Keseimbangan energi total yang dikonsumsi relatif terhadap energi yang dikeluarkan oleh seseorang dari waktu ke waktu menentukan derajat obesitas. Tingkat metabolisme individu adalah penentu terbesar pengeluaran energi. Pengeluaran energi istirahat (REE) didefinisikan sebagai energi yang dikeluarkan oleh seseorang saat istirahat dalam kondisi netralitas termal. Tingkat metabolisme basal (BMR) didefinisikan sebagai REE yang diukur segera setelah bangun di pagi hari, setidaknya 12 jam setelah makan terakhir. Tingkat metabolisme meningkat setelah makan, berdasarkan pada ukuran dan komposisi makanan, hal ini mencapai maksimum sekitar 1 jam setelah makan dikonsumsi dan kembali ke tingkat basal 4 jam setelah makan. Peningkatan laju metabolisme ini dikenal sebagai efek termogenik dari makanan. REE mengukur biaya energi dari keadaan sadar dan mungkin termasuk efek termogenik residual dari makanan sebelumnya; dengan demikian biasanya lebih tinggi dari tingkat metabolisme yang diukur selama tidur tenang. Aktivitas fisik adalah faktor utama lainnya yang mempengaruhi pengeluaran energi total dan merupakan komponen yang paling bervariasi (Dipiro J.T et al.,2011)..

PENYIMPANAN PERIPHERAL DAN TERMOGENESIS

Jaringan adiposa terbagi menjadi dua yaitu putih dan coklat. Fungsi utama jaringan adiposa putih adalah pembuatan, penyimpanan, dan pelepasan lipid. Jaringan adiposa coklat, yang dulu diyakini hanya ditemukan pada bayi, sekarang diketahui ada pada kebanyakan orang dewasa. Hal ini diidentifikasi pada individu kurus daripada individu yang gemuk. Penyimpanan lipid terjadi sebagai respons terhadap insulin, sedangkan pelepasan lipid terlihat selama periode pembatasan kalori. Jaringan adiposa coklat terkenal karena kemampuannya untuk membuang energi melalui respirasi mitokondria yang tidak terpisahkan. Kedua jaringan adiposa putih dan coklat sangat dipersarafi oleh sistem saraf simpatik, dan stimulasi adrenergik melalui reseptor β -adrenergik (β 1, β 2, dan β 3) dikenal untuk mengaktifkan lipolisis dalam sel-sel lemak serta meningkatkan pengeluaran energi dalam adiposa jaringan dan otot rangka. Polimorfisme genetik telah diidentifikasi dalam sistem reseptor β 2 - dan β 3 yang dikaitkan dengan obesitas atau penambahan berat badan berlebih. Dengan demikian, kerentanan genetik untuk status

kelebihan berat badan sebagian mungkin terkait dengan disfungsi adrenergik (DiPiro J.T et al., 2011).

2.5.PRESENTASI KLINIS

- 1) Obesitas dikaitkan dengan risiko kesehatan yang serius dan penyebab peningkatan angka kematian. Obesitas sentral meyakini tingginya kadar lemak intraabdominal atau visceral yang berkaitan dengan perkembangan resiko penyakit seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes tipe 2, dan penyakit kardiovaskular. Komorbiditas obesitas lainnya seperti penyakit osteoarthritis dan perubahan sistem reproduksi wanita.
- 2) Indeks massa tubuh (BMI) dan lingkar pinggang (WC) sebagai penanda dari kelebihan lemak tubuh yang dapat diterima secara independen untuk memprediksi risiko penyakit.
- 3) BMI dihitung sebagai berat (kg) dibagi dengan kuadrat tinggi (m²).
- 4) Lingkar Pinggang (WC), metode yang sangat mudah untuk mengkarakterisasi adipositas sentral, yaitu lingkar tersempit antara tulang rusuk terakhir dan bagian atas puncak iliac (DiPiro J.T et al., 2015).

2.6. PENGOBATAN

2.6.1. TERAPI FARMAKOLOGI

Obat anti-obesitas harus dipertimbangkan hanya untuk mereka yang memiliki BMI 30 kg / m², di mana perubahan pola makan, olahraga dan perilaku gagal mencapai penurunan berat badan yang realistis. Di hadapan faktor-faktor risiko yang terkait, mungkin tepat untuk meresepkan obat anti-obesitas untuk individu dengan BMI 28 kg / m². Suplemen vitamin dan mineral juga dapat dipertimbangkan jika ada kekhawatiran tentang asupan gizi yang tidak memadai, terutama untuk kelompok rentan seperti pada pasien usia lanjut dan yang lebih muda.

Orlistat adalah obat yang direkomendasikan khusus untuk manajemen obesitas. Mekanisme kerjanya dengan mengurangi penyerapan lemak makanan. Pengobatan dengan orlistat juga dapat digunakan untuk mempertahankan penurunan berat badan. Penghentian pengobatan dengan orlistat harus dipertimbangkan setelah 12 minggu jika penurunan berat badan tidak melebihi 5% sejak dimulainya pengobatan (BNF., 2019).

2.6.2. TERAPI NON FARMAKOLOGI

Terapi nonfarmakologis termasuk pengurangan asupan kalori, peningkatan aktivitas fisik, dan modifikasi perilaku adalah andalan manajemen obesitas.

- Pengurangan Kalori Mengurangi

Pedoman untuk orang dewasa direkomendasikan pengurangan asupan kalori melalui kepatuhan pada diet rendah kalori. Diet rendah kalori hanya membutuhkan defisit kalori harian 500 hingga 1.000 (kkal) (2.093-4.486 kJ), yang pada biasanya berkorelasi dengan asupan total 800 hingga 1.200 kkal / hari (3.349–5.024 kJ / hari). Individu yang memiliki berat badan yang besar akan membutuhkan lebih banyak energi, setidaknya pada awal pembatasan makanan.

- Peningkatan Aktivitas Fisik

Peningkatan aktivitas fisik dapat mencapai pengeluaran energi yang lebih besar daripada asupan energi yang diperlukan untuk menurunkan berat badan dan mempertahankan penurunan berat badan. Ketika peningkatan aktivitas fisik saja yang dilakukan untuk upaya penurunan berat badan dilaporkan penurunan berat badan yang dihasilkan hanya sederhana. Namun, ketika dikombinasikan dengan pengurangan asupan kalori dan modifikasi perilaku, dapat menambah penurunan berat badan dan memperbaiki komorbiditas terkait obesitas dan faktor risiko kardiovaskular.

- Modifikasi Perilaku

Program ini menggunakan pemantauan diri terhadap diet dan olahraga yang bertujuan untuk meningkatkan kesadaran pasien tentang perilaku dan sebagai langkah untuk menentukan kepatuhan pasien dan memotivasi pasien. Perilaku diperkuat oleh teknik termasuk perilaku kontrak, dukungan sosial, pencegahan kambuh, dan dalam beberapa kasus perawatan penguat. Kemudian dilakukan Kontrak perilaku dimana dibuat perjanjian tertulis yang disetujui bersama oleh pasien dan dokternya. Komponen perjanjian ini mencakup tujuan terapi, metode untuk mencapai tujuan terapi, dan adanya penghargaan bila mencapai tujuan terapi (Dipiro J.T et al., 2011).

- Bedah Bariatric

Operasi bariatrik dapat dipertimbangkan untuk pasien yang memiliki BMI 40 kg / m² (Obesitas III, obesitas morbid), atau antara 35-39,9 kg / m² (Obesitas II) dan penyakit

yang signifikan (seperti diabetes tipe 2 atau tekanan darah tinggi) yang dapat ditingkatkan dalam penurunan berat badan, dan jika semua tindakan non bedah yang tepat telah dicoba tetapi penurunan berat badan yang baik secara klinis belum tercapai atau dipertahankan maka bedah bariatrik di sarankan (BNF., 2019).

2.7. SCFA (*Short Chain Fatty Acid*)

Asam lemak rantai pendek atau yang sering disebut dengan SCFA merupakan hasil fermentasi oleh mikrobiota usus seperti asetat, butirat, dan propionat. *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) berkontribusi sebagai sumber energi inang dan molekul transduksi sinyal melalui *G-protein coupled receptors*. *Short chain fatty acid* (SCFA) adalah senyawa asam lemak rantai pendek dengan struktur lurus maupun bercabang dan memiliki 1 sampai 6 gugus karbon. *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) yang banyak terdapat di dalam pencernaan adalah asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, ketiga SCFA ini dihasilkan oleh berbagai jenis bakteri (Short *et al.*, 2019). SCFA dapat diekskresikan melalui tinja atau diambil oleh epitel usus yang berpartisipasi dalam berbagai proses fisiologis. Penyerapan SCFAs melibatkan protein pengangkut anion selektif yang buruk dan diekspresikan oleh epitel usus, yang tujuannya adalah untuk memaksimalkan jumlah SCFA yang diserap dari lumen (Stumpff., 2018).

Reseptor *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) menginduksi produksi berbagai jenis hormon yang berpengaruh pada mekanisme kerja organ, contohnya seperti meningkatkan sekresi insulin pada pankreas, mengurangi akumulasi lipid pada sel adiposa, menurunkan risiko asma pada paru-paru, dan meningkatkan sistem imun pencernaan (Short *et al.*, 2019).

Short Chain Fatty Acids (SCFA) diproduksi di bagian fermentasi usus dari degradasi bakteri terhadap karbohidrat dan protein. Pembentukan SCFA relatif konstan sekitar 60:25:15, (asetat, propionat, dan butirat) yang merupakan anion utama yang ditemukan di usus besar dan dalam rumen dengan konsentrasi total sekitar 100 mmol^{-1} , meskipun rasio dan jumlah absolut yang tepat tergantung pada sifat dan laju masuknya karbohidrat, kecepatan penyerapan, dan komposisi dan aktivitas mikrobiota usus (Stumpff., 2018).

Dalam studi sebelumnya diketahui bahwa kadar SCFA yang lebih tinggi dalam tinja dikaitkan dengan indikator keanekaragaman mikrobiota usus yang lebih rendah, dan

permeabilitas usus yang lebih tinggi, peradangan sistemik, glikemia, dislipidemia, obesitas, obesitas sentral, dan hipertensi. Kemudian di hasilkan bahwa ekskresi SCFA yang lebih besar dalam tinja sebagai tanda kesehatan usus yang buruk dan disregulasi kardiometabolik (De la Cuesta-Zuluaga *et al.*, 2019).

Asam lemak rantai pendek (SCFA) juga merupakan faktor alami penyebab penyakit Kardiovaskular. Faktor-faktor yang melatarbelakangi penyakit kardiovaskular seperti umur, tingkat obesitas, pola makan, dan olahraga yang dapat mempengaruhi mikrobiota usus yang menimbulkan disbiosis usus.

Disbiosis usus memicu terjadinya inflamasi usus, konsentrasi SCFA menurun dan integritas dinding pencernaan menjadi menurun, sehingga akan ada metabolit mikroorganisme yang lolos dan berkembang menjadi penyakit kardiovaskular seperti hipertensi. Namun Sebaliknya, apabila mikrobiota usus dan SCFA dalam keadaan homeostatis, maka SCFA yang dihasilkan seperti asetat dan propionat kemungkinan dapat menurunkan terjadinya penyakit kardiovaskular dengan cara memodulasi metabolisme lipid dan oksidasi asam lemak pada sel adiposa yang meningkat (Battson *et al.*, 2017) . Disbiosis usus dapat menyebabkan beberapa penyakit lainnya seperti resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2, obesitas, dan penyakit radang usus (Repository., 2017).

2.8. HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN OBESITAS DAN SCFA

Hasil penelitian Rohkuswara dan Syarif pada tahun 2016 menyatakan bahwa obesitas memiliki hubungan yang erat terhadap terjadinya hipertensi derajat 1 di Posbindu PTM KKP Bandung. Hasil analisis yang dilakukan menyatakan responden yang memiliki berat badan obesitas berisiko 2,008 kali untuk terjadinya hipertensi derajat 1 dibandingkan pada responden yang tidak mengalami obesitas (Dhika and Syarif., 2017).

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang dapat disebabkan karena obesitas. Hipertensi adalah penyakit kronis yang paling umum ditandai dengan nilai tekanan darah sistolik berkelanjutan (BP) ≥ 140 mmHg dan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg (140/90) pada orang muda. Sementara itu, tekanan darah meningkat dengan bertambahnya usia pada orang lanjut usia ≥ 60 tahun dengan tekanan di atas 150/90 mmHg yang memungkinkan memerlukan pengobatan (Dennison-himmelfarb, Handler and Lackland., 2014).

Dalam studi yang dilakukan oleh Sulastri, Elmatris, dan Ramadhani pada tahun 2012 dimana hasil penelitian ini menunjukkan responden yang mengalami obesitas berisiko 1,82 kali untuk terjadinya hipertensi apabila dibandingkan dengan responden yang tidak mengalami obesitas. Sehingga hasil menyatakan bahwa obesitas terbukti menjadi faktor resiko terjadinya hipertensi. Seseorang yang mengalami obesitas akan membutuhkan lebih banyak darah karena untuk membatu menyuplai oksigen dan makanan ke seluruh jaringan tubuh, yang mengakibatkan volume darah pada pembuluh darah akan meningkat, meningkatnya curah jantung dan pada akhirnya akan mengalami kenaikan tekanan darah. Selain itu, terdapat hal lain dimana kadar insulin dalam darah juga akan meningkat. Apabila terjadi peningkatan insulin maka akan menimbulkan retensi natrium pada ginjal yang mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan darah (Sulastri *et al.*, 2012).

Santisteban bersama dengan rekannya menemukan bahwa model hipertensi pada tikus murine ditandai oleh peradangan usus, permeabilitas, dysbiosis dan peningkatan pensinyalan usus terhadap hipotalamus, yang menunjukkan bahwa disfungsi antara komunikasi sistem saraf simpatis dan usus berperan dalam hipertensi (Santisteban *et al.*, 2016).

Usus adalah organ perifer yang banyak memiliki saraf, serabut motorik ke usus diidentifikasi sebagai sistem saraf simpatik. Aktivitas sistem saraf simpatis yang meningkat dapat sebagai pertanda dari hipertensi pada hewan dan manusia. Sedangkan Sistem saraf otonom dapat mempengaruhi permeabilitas usus, kondisi inflamasi, dan sekumpulan mikroba pada penyakit radang usus maupun penyakit lainnya. Produk mikroba usus seperti asam lemak rantai pendek (SCFA), *lipopolysaccharides* (LPS), dan neurotransmitter berkontribusi dalam mempengaruhi sistem kekebalan dan pembuluh darah. Studi ini menunjukkan adanya hubungan antara dysbiosis usus dan hipertensi (Santisteban *et al.*, 2016).

2.9. TANAMAN

2.9.1. BANGLE HITAM (*ZINGIBER OTTENSII VAL*)

Klasifikasi Tanaman

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Tracheophyta*
Kelas : *Liliopsida*
Ordo : *Zingiberales*
Famili : *Zingiberaceae*

Genus : *Zingiber*
Spesies : *ZingiberOttensi Val.*
(Sumber: Plantamor)



Gambar 2. 1 Rimpang Bangle Hitam

Sumber: Google

2.9.1.1. DESKRIPSI TANAMAN

Bangle tumbuh di daerah Asia tropik. Di Pulau Jawa, bangle ditanam ditempat yang cukup banyak memperoleh sinar Matahari. Tumbuhan ini dapat ditemukan mulai dari dataran rendah sampai daerah dengan ketinggian 1.300 m dpl.

Bangle merupakan tanaman herba semusim dengan tinggi 1-1,5 m, memiliki batang semu dari pelepah daun dan membentuk rumpun yang sedikit padat. Bangle memiliki daun tunggal, yang letaknya berseling, helaian daun berbentuk lonjong dan ujung yang runcing. Pertulangan daun yang menyirip dengan pajang 23 sampai 35 cm, lebar 20 sampai 30 mm, dan berwarna hijau, juga memiliki tangkai mencapai panjang 20 cm.

Bangle termasuk kedalam jenis rempah-rempah yang mempunyai khasiat untuk pengobatan. Bangle akan dipanen setelah berumur 12 bulan atau satu tahun, biasanya dilakukan perbanyakan dengan cara setek rimpang (Dalimartha,S., 2009).

2.9.1.2. PENGGUNAAN TRADISIONAL

Rimpang bangle digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati penyakit Demam, sakit kepala, batuk berdahak, perut nyeri, masuk angin, sembelit, sakit kuning, cacingan, pegal linu (Rheumatism), mengecilkan perut setelah melahirkan, Dan

kegemukan. Sedangkan daunnya digunakan untuk pengobatan tidak nafsu makan dan perut terasa penuh (Dalimartha,S., 2009).

2.9.1.3. KANDUNGAN KIMIA

Rimpang Bangle hitam mengandung senyawa dan kandungan minyak atsiri seperti terpinen-4-ol sebanyak 16,8%, alpha-humulene 10% dan sabinene 7,2% (Sri Nurestri.,et al. 2005). Rimpang Bangle juga mengandung damar, pati, dan tanin (Dalimartha,S., 2009).

2.9.2. DAUN KATUK (*SAUROPUS ANDROGYNUS L.Merr.*)



Gambar 2. 2 Daun Katuk

Sumber : Google

Klasifikasi Tanaman

Kingdom: *Plantae*

Divisi: *Magnoliophyta*

Kelas: *Magnoliopsida*

Ordo: *Euphorbiales*

Famili: *Euphorbiaceae*

Genus: *Sauropus*

Spesies: *Sauropusandrogynus (L.) Merr.*

(Sumber: Plantamor)

2.9.2.1. MORFOLOGI

Tanaman katuk merupakan tanaman yang tumbuh menahun, dengan bentuk semak perdu yang ketinggiannya mencapai 2,5m sampai 5m, dan tumbuh secara merumpun.

Susunan morfologi tanaman katuk terdiri dari akar, batang daun, bunga, buah, dan biji. Sistem perakaran menyebar ke segala arah juga dapat mencapai kedalaman antara 30cm sampai 50cm, memiliki batang berwarna hijau tegak dan berkayu. Sedangkan daunnya majemuk genap, yang tersusun dalam tangkai daun, daunnya berukuran kecil dan berbentuk bulat (Nusantari,M., 2015).

2.9.2.2. KANDUNGAN DAUN KATUK

Kelompok Kerja Nasional Tumbuhan Obat Indonesia menyatakan hasil penelitiannya bahwa tanaman katuk mengandung beberapa senyawa kimia diantaranya terdapat senyawa flavonoid (Nusantari,M., 2015) dimana senyawa ini lah yang diduga dapat sebagai antiobesitas.

Flavonoid komponen utamanya yaitu 3-glukosil-7-ramnosilkaemferol dan 3-diglukosilkaemferol, nukleosida komponen utama yaitu 5'-deoksi-5'- metilsulfinil adenosin dan uridin, asam amino dengan kadar relatif tinggi seperti lisin, metionin, dan triptofan (BPOM RI., 2004).