

**Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) Terhadap Kejadian Hipertensi**

**ARTIKEL ILMIAH**

**Laporan Tugas Akhir**

**Puput Novriana**

**191FF04080**



**Universitas Bhakti Kencana**

**Fakultas Farmasi**

**Program Strata I Farmasi**

**Bandung**

**2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) Terhadap Kejadian Hipertensi**

**ARTIKEL ILMIAH**

**Laporan Tugas Akhir**

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Puput Novriana**

**191FF04080**

Bandung, 17 Juli 2021

Menyetujui,

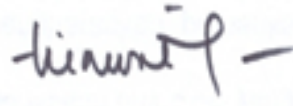
Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



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

NIDN. 0404106802



(Dr. apt. Marita Kaniawati, M.Si)

NIDN. 8842020016

## ABSTRAK

### **Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) Terhadap Kejadian Hipertensi**

Oleh :

**Puput Novriana**  
**191FF04080**

Hipertensi adalah tekanan darah arteri yang meningkat secara persisten disebut juga *silent killer* karena penderita sering tidak menampakkan tanda dan gejala. Rendahnya *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) menjadi faktor risiko dari hipertensi. Oleh karena itu, telah banyak upaya yang dilakukan dalam mengatasi hipertensi melalui peran SCFA. Review artikel ini dilakukan untuk melihat mekanisme SCFA terhadap kejadian hipertensi sehingga diharapkan dapat mencari tanaman obat yang dapat mencegah dan mengobati hipertensi. Artikel ini disusun berdasarkan review beberapa literatur yang terkait peran SCFA dalam hipertensi dari artikel yang diterbitkan di *electronic database*. Baru-baru ini, ditemukan bahwa SCFA memiliki efek dalam menurunkan tekanan darah tinggi dengan cara mengaktivasi *G-protein coupled receptors* (GPCRs). Asam asetat yang mengikat GPR43 dalam sel T didalam epitel diusut besar yang memicu polarisasi sel T ke dalam sel Treg memberikan efek vasodilatasi. Asam propionat mengaktivasi GPR43 dengan meningkatkan jumlah sel Treg. Asam butirat mengikat GPR109a dengan menggunakan sifat antiinflamasi dalam menurunkan tekanan darah tinggi. Peran SCFA dalam perkembangan hipertensi terjadi melalui mekanisme adanya difusi dan transport zat terlarut dari SCFA yang kemudian mengaktivasi GPCR termasuk GPR43, GPR41 dan GPR109a sehingga memberikan efek vasodilatasi dengan menurunkan inflamasi, memperbaiki permeabilitas usus, menurunkan aktivitas saraf simpatis dan meningkatkan sel Treg. Mekanisme utama peran SCFA dalam perkembangan hipertensi di atas, dapat menjadi acuan untuk pencarian tanaman obat dalam menurunkan tekanan darah.

**Kata kunci:** mikrobiota usus, SCFA, hipertensi

**ABSTRACT**

***The Role of Short Chain Fatty Acids (SCFA) in the Incidence of Hypertension***

**By :**

**Puput Novriana**

**191FF04080**

*Hypertension is a persistent increase in arterial high blood pressure and is referred to as the silent killer because people with hypertension often do not show symptoms. Low Short Chain Fatty Acids (SCFA) is a risk factor for hypertension. Therefore, many efforts have been made in overcoming hypertension through the role of SCFA. This article review was conducted to see the mechanism of SCFA on the incidence of hypertension so that it is expected to be able to find medicinal plants that can prevent and treat hypertension. This article is based on a review of some of the literature related to the role of SCFA in hypertension from articles published in the electronic database. Recently, it was found that SCFAs affect lowering high blood pressure by activating G-protein coupled receptors (GPCRs). Acetic acid binds to GPR43 in T cells in the large intestinal epithelium which triggers the polarization of T cells into Treg cells providing a vasodilating effect. Propionic acid activates GPR43 by increasing the number of Treg cells. Butyric acid binds to GPR109a by using its anti-inflammatory properties in lowering high blood pressure. The role of SCFA in the development of hypertension occurs through the mechanism of diffusion and transport of solutes from SCFA which then activates GPCRs including GPR43, GPR41, and GPR109a so as to give effect vasodilation by reducing inflammation, improving intestinal permeability, reducing sympathetic nerve activity and increase Treg cells.*

**Keyword:** *gut microbiota, SCFA, hypertension*

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta kekuatan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal Tugas Akhir berupa review artikel dengan judul “Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) terhadap Kejadian Hipertensi” ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Dr. Apt. Entris Sutrisno, MH.Kes sebagai Rektor Universitas Bhakti Kencana.
2. Bapak Dr. Apt. Agus Sulaeman, M.Si dan Ibu Dr. Apt. Marita Kaniawati, M.Si sebagai dosen pembimbing atas segala bimbingan, saran dan nasehatnya selama proses awal penulisan review artikel, penelitian hingga selesainya review artikel ini.
3. Orang tua, kakak, keluarga dan teman-teman yang selalu memberi do’a serta dukungan dalam proses penyusunan review artikel ini.
4. Bapak/Ibu dosen pengajar Fakultas Farmasi yang telah banyak membimbing dan memberikan ilmu yang sangat bermanfaat.
5. Teman-teman mahasiswa/mahasiswi ekstensi Fakultas Farmasi angkatan 2019 yang tercinta yang selalu memberi semangat serta motivasi dalam penyelesaian review artikel ini.

Besar harapan penulis agar Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi penulis dan bagi para pembaca.

Bandung, 17 Juli 2021

Penulis

Puput Novriana

**DAFTAR PUSTAKA**

<b>ABSTRAK</b> .....	ii
<b>ABSTRACT</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	v
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	viii
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG</b> .....	ix
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	2
I.3 Tujuan dan Manfaat .....	2
I.4 Hipotesis.....	2
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	3
II.1 Hipertensi.....	3
II.2 <i>Short Chain Fatty Acid</i> (SCFA).....	7
II.3 Hubungan SCFA dengan Hipertensi.....	9
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	10
A. Waktu Penelitian.....	10
B. Subyek Penelitian .....	10
C. Metode Pengumpulan Data.....	10
D. Bahan Penelitian .....	11
E. Analisa Data .....	11
<b>BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN</b> .....	12
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	13
V.1 Hasil Kajian Literatur .....	13
V.2 Pembahasan .....	15
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	20
VI. Simpulan.....	21
VI. Saran.....	21
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	22
<b>LAMPIRAN</b> .....	27

**DAFTAR TABEL**

Tabel II.1 Klasifikasi Tekanan Darah .....	4
Tabel II.2 Obat Antihipertensi Oral .....	5
Tabel III.1 Hasil Temuan Literatur yang Diperoleh .....	10
Tabel V.1 Jurnal yang Melaporkan Peran SCFA terhadap Hipertensi .....	13

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar II.1 Patofisiologi Hipertensi .....	2
Gambar III.1 Skema Tahapan Pencarian Artikel Ilmiah .....	11
Gambar IV.1 Skema Prosedur Penelitian .....	12
Gambar V.1 Mikrobiota Usus dan Mekanisme Hipertensi .....	16
Gambar V.2 Mekanisme Asam Butirat dalam Menurunkan Tekanan Darah Tinggi ...	18



**LAMPIRAN**

Lampiran 1 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi .....	27
Lampiran 2 Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media online .....	28

**DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG**

<b>SINGKATAN</b>	<b>MAKNA</b>
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
CCB	Calcium Channel Blocker
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
GCMS	Gas Chromatography Mass Spectroscopy
GPCR	G-protein-coupled receptors
GPR	G-protein receptor
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
H <sub>2</sub> O	Air
JNC	Joint National Committee
LA	Long Acting
LDL	Low-densitylipoprotein
LPS	Lipopolisakarida
NO	Nitric Oxide
Na	Natrium
NLR	Narrative Literatur Review
mmHg	Milimeter Merkuri Hydrargyrum
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RT-PCR	Real time polymerase chain reaction
SCFA	Short Chain Fatty Acids
TDD	Tekanan Darah Diastolik
TDS	Tekanan Darah Sistolik
TPR	Total Peripheral Resistance

## BAB I . PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang

Hipertensi disebut juga “*silent killer*” karena terjadi tanpa adanya gejala sehingga banyak menyebabkan penyakit lanjutan atau komplikasi. Hipertensi dapat terjadi karena faktor lingkungan, seperti asupan garam berlebih, konsumsi alkohol dan kurang olahraga. Hipertensi dapat menyebabkan serangan jantung, stroke, edema paru, kebutaan, gagal ginjal, dan pendengaran menurun (Manurung & Wibowo, 2016; Yan et al., 2017).

Pada tahun 2015 orang dewasa dengan hipertensi meningkat dibandingkan tahun 1975 yakni dari 594 juta jiwa menjadi 1,3 miliar (WHO, 2015). Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), penduduk usia  $\geq 18$  tahun dengan hipertensi meningkat dibandingkan tahun 2013 yakni sebesar 25,8% menjadi 34,1% (Kemenkes RI, 2018).

Peningkatan aktivitas saraf simpatis ke usus dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas usus inflamasi dan disbiosis (Toral et al., 2019). Disbiosis mikrobiota usus telah dikaitkan dengan penyakit kardiovaskuler, sindrom metabolik, aterosklerosis, obesitas, hipertensi, gagal jantung, penyakit ginjal kronis, diabetes melitus tipe 2 dan ginjal kronis (Callejo et al., 2018). Mikrobiota usus penting untuk hipertensi, penyakit jantung dan aterosklerosis. Mikrobiota usus menghasilkan metabolit yang berperan sebagai mediator yang memediasi dengan inang, melalui resorpsi dan distribusi dan mempengaruhi kesehatan usus, sistem kekebalan tubuh, pembuluh darah dan penyakit jantung koroner (Bartolomaeus et al., 2019). Metabolit utama yang diproduksi oleh mikrobiota usus adalah *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) sebagai hasil fermentasi bakteri dari polisakarida (serat) yang tidak dapat dicerna oleh usus (Bartolomaeus et al., 2019).

Baru-baru ini, telah dibuktikan adanya ketidakseimbangan mikrobiota usus dapat mempengaruhi tekanan darah tinggi tinggi, dalam Mell et al., (2015) ditemukan komposisi bakteri yang berbeda pada hewan uji sensitif garam dan tahan garam.

Review artikel yang spesifik membahas terkait peran SCFA terhadap hipertensi belum banyak dilakukan di Indonesia. Berdasarkan pertimbangan tersebut, penulis termotivasi untuk menulis review artikel tentang peran SCFA terhadap perkembangan hipertensi, yang akan menjadi studi berharga untuk pertimbangan dasar dalam perawatan hipertensi di masa depan dengan melihat mekanisme SCFA sehingga diharapkan dapat mencari tanaman obat yang dapat menurunkan tekanan darah.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana mekanisme SCFA dalam menurunkan tekanan darah tinggi?

## **I.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan**

Untuk melihat mekanisme SCFA terhadap perkembangan hipertensi sehingga diharapkan dapat mencari tanaman obat yang dapat mencegah dan mengobati penyakit hipertensi.

### **I.3.2 Manfaat**

Hasil review artikel diharapkan dapat memberikan informasi mengenai terobosan baru dengan memanfaatkan mikrobiota usus penghasil SCFA terhadap perkembangan hipertensi sehingga bermanfaat bagi bidang kesehatan terutama farmasi.

## **I.4 Hipotesis**

Terdapat hubungan antara peran SCFA dalam menurunkan tekanan darah tinggi

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

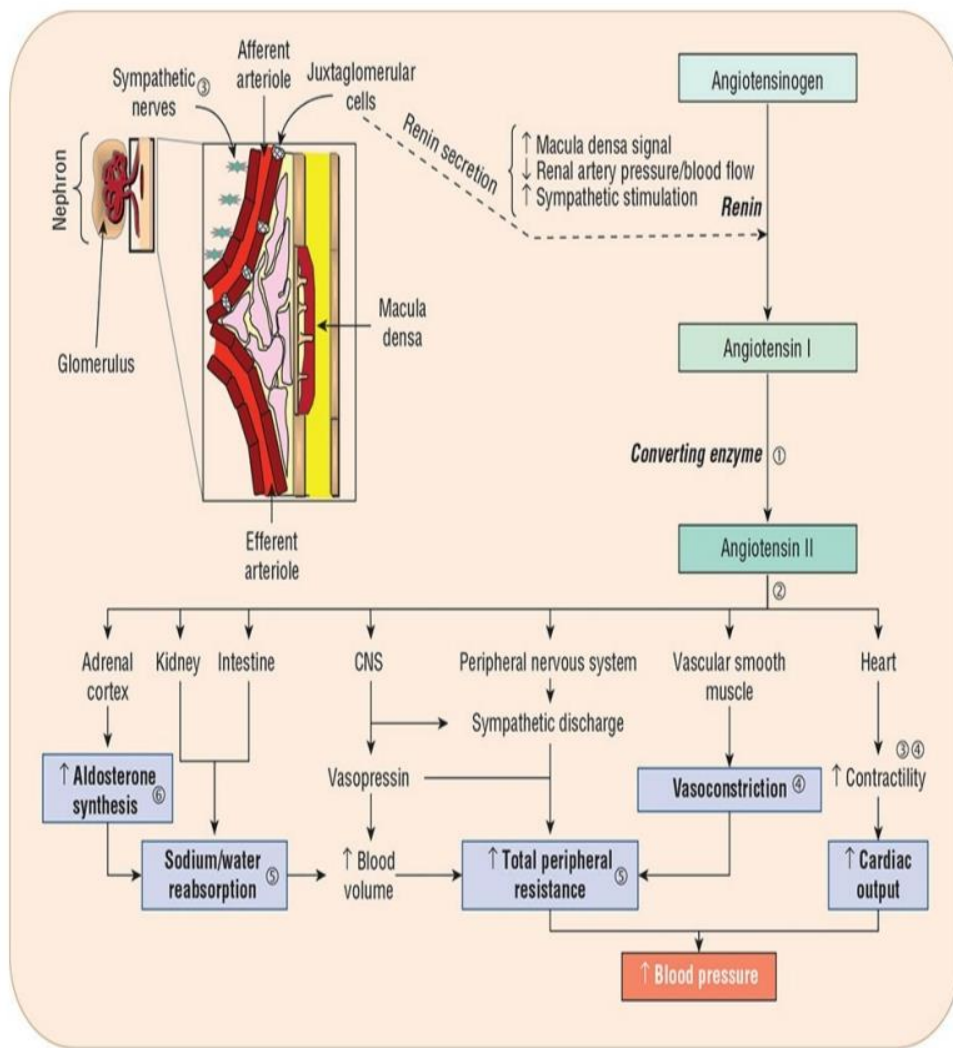
### II.1 Hipertensi

#### II.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi termasuk penyakit tidak menular dan menjadi masalah kesehatan dunia. Tanda hipertensi salah satunya yakni meningkatnya tekanan darah secara persisten (Roshifanni, 2016). Hipertensi adalah tekanan darah arteri yang mengalami peningkatan secara persisten yang ditandai dengan tekanan darah sistolik  $\geq 130$  mmHg peningkatan tekanan darah diastolik  $\geq 80$  mmHg (DiPiro et al., 2020).

#### II.1.2 Patofisiologi Hipertensi

Berikut ini adalah gambar mengenai patofisiologi hipertensi.



Gambar II.1 Patofisiologi Hipertensi

Hipertensi terjadi karena adanya gangguan pada ginjal yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal, sehingga mengaktivasi saraf simpatis dan sel juxtaglomerular sehingga terjadi pelepasan renin (Ku et al., 2019). Peningkatan aktivitas saraf simpatis dan aktivasi sel juxtaglomerular menyebabkan pelepasan renin. Renin mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I kemudian oleh *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II yang terbentuk menyebabkan vasokonstriksi, stimulasi katekolamin pada pelepasan renin dari medula adrenal dan peningkatan tekanan darah tinggi yang dimediasi oleh aktivitas sistem saraf simpatik. Angiotensin II merangsang aldosteron dari korteks adrenal dan menyebabkan reabsorpsi Na dan H<sub>2</sub>O sehingga terjadi peningkatan volume darah, *Total Peripheral Resistance* (TPR) dan tekanan darah (DiPiro et al., 2020).

### II.1.3 Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan pengukuran tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik, hipertensi dibedakan sesuai dengan tabel II.1 berikut.

**Tabel II.1 Klasifikasi Tekanan darah tinggi Klinik** (Konsensus, 2019)

Kelas	Tekanan darah sistolik (TDS) (mmHg)	Dan/atau	Tekanan darah diastolik (TDD) (mmHg)
Optimal	<120		<80
Normal	120-129		80-84
Normal tinggi	130-139		85-89
Hipertensi 1	140-159		90-99
Hipertensi 2	160-179		100-109
Hipertensi 3	≥180		≥110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥140		< 90

Berdasarkan etiologinya, hipertensi dibedakan menjadi dua yaitu:

1. Hipertensi primer (*esensial*), merupakan kondisi orang dengan tekanan darah tinggi yang tidak diketahui penyebabnya, dimana terdapat 95% kasus didunia. Faktor genetik dan lingkungan dapat mempengaruhi tekanan darah. Faktor lingkungan termasuk kelebihan asupan garam, obesitas dan aktivitas yang kurang. Beberapa faktor yang terkait secara genetik dapat mencakup aktivitas yang tinggi pada saraf simpatis (Weber et al., 2014).
2. Hipertensi sekunder berkaitan dengan jumlah kasus lebih sedikit sebesar 5% dimana penyebab tekanan darah tinggi dapat diidentifikasi termasuk penyakit ginjal kronis dan sekresi aldosteron yang berlebih (Weber et al., 2014). Adanya interaksi antara faktor gaya hidup dan genetik disebabkan karena kurangnya kegiatan fisik, merokok, pola makan tidak seimbang dan berlebihan dalam konsumsi alkohol (Calderón-pérez et al., 2020).

## II.1.5 Penatalaksanaan Hipertensi

### II.1.5.1 Terapi Non Farmakologi

Penatalaksana hipertensi dilakukan dengan terapi non farmakologi yang penting untuk menjaga stabilitas tekanan darah agar tetap dalam batas normal, adapun upaya terapi non farmakologi antara lain:

1) Program diet

Program diet dilakukan untuk menurunkan berat badan secara bertahap (untuk penderita obesitas) dan membatasi asupan natrium serta mengurangi konsumsi alkohol. Pada penderita obesitas, mengurangi berat badan sekitar 5% secara signifikan menyebabkan penurunan tekanan darah tinggi. Keadaan hipertensi, diet sayuran dan buah-buahan serta rendah lemak jenuh telah terbukti menurunkan tekanan darah tinggi. Asupan natrium dikurangi dimana idealnya menjadi 1,5 g/hari (DiPiro et al., 2020). Tekanan darah sistolik menurun sebesar 2-4 mmHg dengan pembatasan konsumsi alkohol (Muhadi, 2016).

2) Adopsi pola makan DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

Diet tipe DASH dilakukan dengan diet tinggi sayuran, produk susu rendah lemak, konsumsi buah-buahan, pengurangan lemak jenuh dan total serta asupan kaya akan kalium. Dianjurkan untuk mengkonsumsi kalium sebanyak 4,7 g per hari (Shimbo, 2016).

3) Aktivitas fisik

Pada kegiatan yang memerlukan aktivitas fisik terbukti menyebabkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 4-9 mmHg (Muhadi, 2016).

4) Berhenti merokok juga dapat mengurangi resiko kardiovaskuler (Muhadi, 2016).

### II.1.5.2 Terapi Farmakologi

Penanganan hipertensi dapat dilakukan dengan pemberian obat antihipertensi oral seperti pada tabel II.2 berikut:

**Tabel II.2 Obat Antihipertensi Oral** (Konsensus, 2019)

Kelas	Obat	Dosis (mg/hari)	Frekuensi per hari
<b>Obat-obat lini utama</b>			
Tiazid atau <i>thiazide-type diuretic</i>	Hidroklorotiazid	25-50	1
	Indapamide	1,25-2,5	1
ACE inhibitor	Captopril	12,5-150	2 atau 3
	Enalapril	5-40	1 atau 2
	Lisinopril	10-40	1
	Perindopril	5-10	1
	Ramipril	2,5-10	1 atau 2

**Tabel II.2 Obat Antihipertensi Oral (Lanjutan)**

<b>Kelas</b>	<b>Obat</b>	<b>Dosis (mg/hari)</b>	<b>Frekuensi per hari</b>
ARB	Candesartan	8-32	1
	Eprosartan	600	1
	Irbesartan	150-300	1
	Losartan	50-100	1 atau 2
	Olmesartan	20-40	1
	Telmisartan	20-80	1
	Valsartan	80-320	1
CCB-dihidropiridin	Amlodipin	2,5-10	1
	Felodipin	5-10	1
	Nifedipin OROS	30-90	1
	Lercanidipin	10-20	1
CCB-nondihidropiridin	Diltiazem SR	180-360	2
	Diltiazem CD	100-200	1
	Verapamil	120-480	1 atau 2
<b>Obat-obat lini kedua</b>			
Diuretik loop	Furosemid	20-80	2
	Torsemid	5-10	1
Diuretik hemat kalium	Amilorid	5-10	1 atau 2
	Triamteren	50-100	1 atau 2
Diuretik antagonis aldosteron	Eplerenon	50-100	1 atau 2
	Spirolakton	25-100	1
Beta bloker-kardioselektif	Atenolo	25-100	1 atau 2
	Bisoprolol	2,5-10	1
	Metoprolol tartrate	100-400	2
Beta bloker-kardioselektif dan vasodilatasi	Nebivolol	5-40	1
	Propranolol IR	160-480	2
Beta bloker-nonkardioselektif	Propranolol LA	80-320	1
	Carvedilol	12,5-50	2
Beta bloker-kombinasi reseptor alfa dan beta			
Beta bloker-kombinasi reseptor alfa dan beta			
Alfa-1 bloker	Doxazosin	1-8	1
	Prazosin	2-20	2 atau 3
	Terazosin	1-20	1 atau 2
Sentral alfa-1 agonis dan obat sentral lainnya	Metildopa	250-1000	2
	Klonidin	0,1-0,8	2
Direct vasodilator	Hidralazin	25-200	2 atau 3
	Minoxidil	5-100	1-3

## II.2 Short Chain Fatty Acids (SCFA)

Mikrobiota usus memiliki fungsi utama untuk memproses serat yang tidak dapat tercerna yang terelusi dari usus kecil yang meliputi komponen serat yang tidak tercerna dan bahan yang disekresikan ke dalam usus besar (yang tetap tidak tercerna) oleh inang termasuk sekresi



pankreas, asam empedu, musin dan bahan yang dikeluarkan dari usus kecil (Chambers et al., 2018).

Lingkungan mikrobiota usus yang mendukung pertumbuhan bakteri terdiri dari tujuh divisi utama (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Verrucomicrobia* dan *Fusobacteria*). Di antara ketujuh divisi ini, *Bacteroidetes* dan *Firmicutes* merupakan lebih dari 90% dari total populasi (Adak & Khan, 2019).

*Short Chain Fatty Acids* (SCFA) merupakan asam karboksilat lurus maupun bercabang yang terdiri dari satu sampai enam atom karbon yang dihasilkan dari proses fermentasi serat makanan seperti pati resisten yang tidak dapat dicerna oleh tubuh di usus besar (Cait et al., 2018; Juanola et al., 2019). Pati resisten secara alami terdapat dalam makanan seperti kentang, pisang, kacang-kacangan, dan biji (McNabney & Henagan, 2017). *Short chain fatty acids* (SCFA) utama yang dihasilkan termasuk asetat (C2), propionat (C3), dan butirrat (C4) (Venegas et al., 2019). Konsentrasi SCFA tergantung pada jenis serat yang dikonsumsi (Den Besten et al., 2013).

*Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dapat diekskresikan dalam tinja atau diambil oleh epitel usus untuk berpartisipasi dalam berbagai proses fisiologis. Penyerapan SCFA melibatkan protein pengangkut anion yang diekskresikan oleh epitel usus yang tujuannya adalah untuk memaksimalkan jumlah SCFA yang diserap dari lumen. Molekul lain memasuki reseptor SCFA di epitel vaskuler atau arterior afferen dan mengubah kesehatan kardiometabolik (Bartolomaeus et al., 2019).

Produksi SCFA dari karbohidrat yang tidak dicerna melibatkan langkah-langkah yang berbeda. Pertama, karbohidrat yang tidak tercerna dipecah menjadi monosakarida melalui hidrolisis mikroba. Kedua, monosakarida difermentasi menjadi fosfoenolpiruvat (PEP) melalui jalur Embden-Meyerhof-Parnas. Setelah produksi di usus besar, SCFA dengan cepat diserap oleh kolonosit (5%-10% yang diekskresikan ke dalam tinja) di mana sebagian dari SCFA khususnya asam butirrat dioksidasi. Dengan cara ini, SCFA menjadi substrat energi yang berkontribusi hingga 70% dari kebutuhan energi kolonosit (Boets et al., 2015).

Asam asetat adalah SCFA yang paling melimpah di usus besar terdapat lebih dari setengah dari total SCFA yang terdeteksi dalam tinja. Asam asetat dihasilkan dari bakteri enterik dan bakteri asetogenik sebagai hasil dari fermentasi karbohidrat. Asam propionat, dihasilkan melalui tiga jalur yaitu jalur suksinat, jalur akrilat dan jalur propanodiol. Jalur suksinat yang melibatkan bakteri *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* dengan menggunakan suksinat sebagai substrat dengan melibatkan deskarboksilasi metilmalonil-CoA. Jalur akrilat melibatkan

bakteri *Veillonellaceae* dan *Lachnospiraceae* menggunakan Lactoyl-CoA dehidratase dan reaksi enzimatis mengubah asam laktat menjadi asam propionat. Jalur propanodiol melibatkan bakteri *Proteobacteria* dan *Lachnospiraceae* pada propionaldehid dehidrogenase yang mengubah gula deoksi menjadi asam propionat. Asam butirat, dalam aksinya melibatkan bakteri *Faecalibacterium*, *Eubacterium* dan *Roseburia* yang memproduksi asam butirat melalui metabolisme CoA-transferase (Ríos-Covián et al., 2016). Rasio konsentrasi SCFA (asetat, propionat dan butirat) adalah 60:20:20 dalam lumen usus (Chambers et al., 2018).

*Short chain fatty acids* (SCFA) memiliki peran yang penting dalam kesehatan tubuh di luar pemulihan energi dari makanan yang tidak tercerna. Asam butirat memiliki peran penting dalam mengatur integrasi usus besar dan penghalang usus kecil dan memberikan energi ke sel epitel di usus besar. Selain itu, peran asam butirat dalam mengatur respon imun melalui perluasan populasi sel T-regulator. Asam propionat sebagian besar melewati lumen usus, meskipun penelitian terbaru menunjukkan peran asam propionat dalam glukoneogenesis usus yang dapat bertindak sebagai substrat glukoneogenik atau dioksidasi. Asam asetat sebagian besar tersedia di jaringan perifer di mana dapat digunakan untuk lipogenesis di jaringan adiposa atau dioksidasi oleh otot (Chambers et al., 2018).

### **II.3 Hubungan asam lemak rantai pendek (SCFA) dengan Hipertensi**

Kelimpahan bakteri penghasil SCFA yang rendah dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota usus yang menyebabkan perubahan imunologis, fisiologis dan metabolik pada inang yang dapat mempengaruhi homeostatis tekanan darah tinggi (Calderón-pérez et al., 2020). Mekanisme yang menghubungkan SCFA dengan perkembangan hipertensi masih belum sepenuhnya di jelaskan, namun pada reseptor GPCR mampu merespon SCFA di jaringan vaskuler atau ginjal yang dapat menyebabkan perubahan tingkat tekanan darah tinggi (Felizardo et al., 2019). *Short chain fatty acids* (SCFA) yang diproduksi oleh mikrobiota usus mempengaruhi tekanan darah tinggi yang berhubungan dengan saraf sensorik ginjal (Jose & Raj, 2016). *Short chain fatty acids* (SCFA) memberikan efek langsung pada hipertensi melalui efek asam asetat, asam propionat dan asam butirat atau tidak langsung melalui berbagai sitokin (Liu et al., 2020).

Beberapa bukti menunjukkan bahwa SCFA bermanfaat bagi kesehatan kardiometabolik. Asam butirat memiliki peran penting dalam pemeliharaan fungsi penghalang usus dengan mempertahankan anaerobiosis luminal melalui stabilisasi faktor transkripsi tertentu, pembentukan protein dan sekresi musin. Dengan memperkuat penghalang usus, asam butirat dapat memblokir translokasi lipopolisakarida (LPS). *Short chain fatty acids* (SCFA) juga

dapat terlibat dalam pengaturan nafsu makan dan berperan dalam respon imun usus dan perifer serta menginduksi diferensiasi sel T-regulator (Zuluaga et al., 2019).

*Short chain fatty acids* (SCFA) juga telah dikaitkan dengan modulasi tekanan darah tinggi melalui jaringan kompleks yang memiliki efek berlawanan pada tonus vaskuler, berkontribusi untuk mencegah perubahan tekanan darah tinggi dan memfasilitasi penyerapan nutrisi dari usus (Juanola et al., 2019).

### BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

#### A. Waktu Penelitian

Dilaksanakan penelitian pada bulan Februari-Maret tahun 2021.

#### B. Subjek Penelitian

Subyek penelitian pada review artikel yaitu SCFA dan hipertensi.

#### C. Metode Pengumpulan Data

##### 1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Pencarian data dimulai dari *elektronic database* seperti Google Scholar, PubMed, JAMA, *textbook* dan *website*. Pencarian dilakukan menggunakan kata kunci SCFA, “*hypertension and gut microbiota*”, “*SCFA and hypertension*”, “hipertensi”, “*SCFA and receptors*”, “*pathophysiology of hypertension*”, “*hypertension primary and hypertension secondary*”, “*prevalence of hypertension*”, untuk mendapatkan artikel yang sesuai dengan topik.

##### 2. Kriteria Literatur Review

Kriteria literatur review diklasifikasikan menjadi 2 yaitu kriteria inklusi berupa jurnal nasional/internasional, *textbook* serta *website* yang memuat informasi terkait topik seperti *hypertension, SCFA and hypertension, gut microbiota and hypertension*, terindeks *sinta/scopus* dan memiliki waktu publikasi jurnal dari tahun 2010-2020.

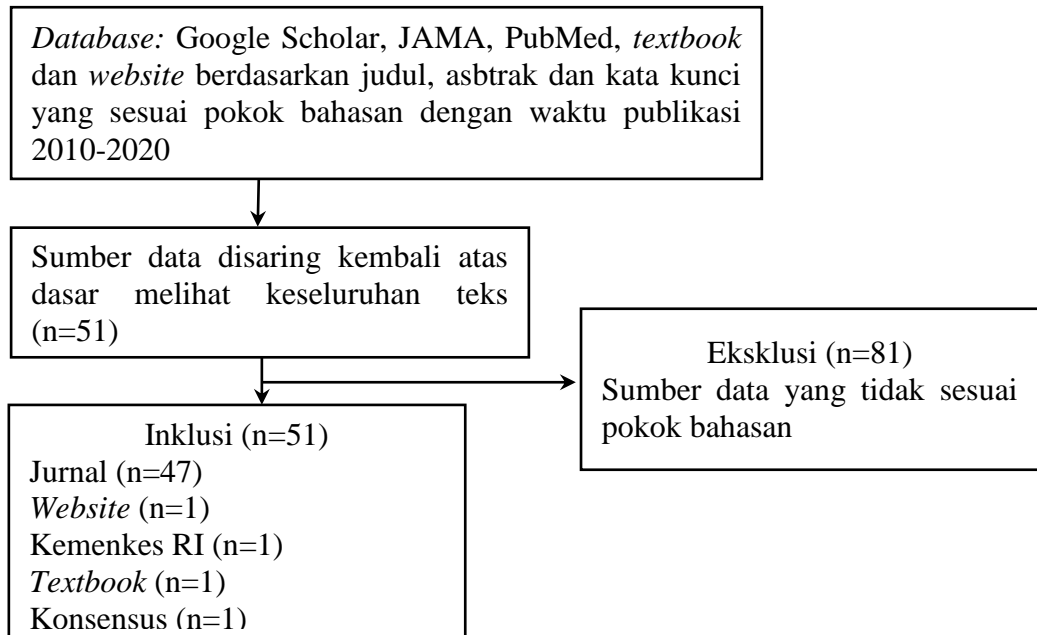
Kriteria eksklusi berupa jurnal nasional/internasional, *textbook* serta *website* yang memiliki waktu publikasi dari tahun 2010-2020 yang tidak spesifik untuk peran SCFA terhadap hipertensi, tidak terindeks *sinta/scopus* dan tidak memuat informasi yang diinginkan. Hasil temuan literatur yang diperoleh dicantumkan pada tabel III.1

**Tabel III.1 Hasil temuan literatur yang diperoleh**

<i>Data base</i>	Temuan	Literatur terpilih	Literatur (hasil)
Google Scholar	54	21	5
PubMed	73	25	7
JAMA	1	1	
<i>Website</i>	1	1	
Kemenkes RI	1	1	
<i>Textbook</i>	1	1	
Konsensus	1	1	
Jumlah	132	51	12

### 3. Tahapan Artikel Ilmiah

Hasil pencarian diperoleh sebanyak 132 literatur yang kemudian diseleksi berdasarkan keseluruhan teks menjadi sebanyak 51 literatur. Hasil pencarian yang tidak sesuai pokok bahasan sebanyak 81 literatur, dengan 47 artikel ilmiah yang memuat informasi terkait topik sedangkan 1 *website*, 1 *textbook*, 1 Kemenkes RI dan 1 konsensus. Proses setiap tahapan dalam pencarian literatur yang diuraikan pada gambar III.1.



**Gambar III.1. Skema Tahapan Pencarian Artikel Ilmiah**

### 4. Bahan

Bahan pada review artikel ini berupa sumber data terdiri atas data primer berupa jurnal ilmiah nasional maupun internasional dan data sekunder berupa *textbook* dan *website*.

### 5. Analisis Data

Analisa data pada hasil review artikel dilakukan dengan menggunakan metode pengambilan data *Narrative Literatur Review* (NLR) yang merupakan *review paper* dengan tujuan mengidentifikasi dan meringkas beberapa studi literatur yang telah diterbitkan sebelumnya, menghindari duplikasi, dan mencari studi baru (Ferrari, 2015). Pencarian data atau informasi dilakukan dengan pencarian artikel yang sesuai dengan topik, dengan kata kunci, kemudian mengkaji abstrak dan isi teks, membuat rangkuman serta sintesis data hasil *review paper*.