

Potensi *Hibiscus sabdariffa* Linn. Memodulasi GLP-1 dan Neuropeptide Y (NPY) di *Nucleus Arcuatus* pada Tikus Obes

Rickie^{1,3}, Neng Tine Kartinah², Minarma Siagian², Nurhadi Ibrahim², Suci Anggraini¹

¹Program Magister Ilmu Biomedis, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

²Departemen Fisiologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

Alamat Korespondensi: Neng Tine Kartinah: ntkalmuktabar@gmail.com

Abstrak

Gangguan pada pusat pengaturan nafsu makan dapat menyebabkan obesitas. *Glucagon like Peptide -1* (GLP-1) dan *Neuropeptide Y* (NPY) merupakan dua peptida penting yang terlibat dalam pengendalian nafsu makan. Beberapa penelitian menunjukkan *Hibiscus sabdariffa* Linn. memiliki potensi dalam pengendalian obesitas dengan memodulasi kadar GLP-1 dan NPY di perifer. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana potensi *Hibiscus sabdariffa* Linn.(HSL) dalam memodulasi kadar GLP-1 dan NPY di sentral khususnya di *Nucleus Arcuatus*. Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan yang menggunakan jaringan otak tikus tersimpan yang berasal dari 24 ekor tikus *Sprague Dawley* jantan umur 6 -10 minggu, berat badan antara 90 -160 gram, yang dibagi dalam 4 kelompok yaitu: Normal(C); Obes(Ob); Obes-Hib200(Ob-Hib200); Obes-Hib400(Ob-Hib400). Ekstrak HSL diberikan secara oral satu kali per hari selama 5 minggu. Sampel diperoleh dari hasil isolasi ARC, kemudian dilakukan pengukuran kadar GLP-1 dan NPY menggunakan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak HSL dosis 400mg/KgBB/hari dapat meningkatkan kadar GLP-1 paling tinggi, dibandingkan dengan kelompok tikus lainnya, sekaligus dapat menurunkan kadar NPY dibandingkan dengan kelompok tikus Obes(Ob) dan Obes-Hib(200), meskipun secara analisis tidak terdapat perbedaan bermakna. Dosis ekstrak HSL berperan penting dalam efektifitasnya memodulasi kadar GLP-1 dan NPY di ARC untuk membantu mengendalikan nafsu makan sehingga dapat mengurangi resiko terjadinya obesitas.

Kata Kunci: *Glucose like Peptide -1* (GLP-1), *Hibiscus sabdariffa* Linn. (HSL), *Neuropeptide Y* (NPY), *Nucleus Arcuatus*

The Potential of Hibiscus sabdariffa Linn. to Modulate GLP-1 and Neuropeptide Y (NPY) in the *Nucleus Arcuatus* in Obese Mice

Abstract

Disorders of the appetite regulation center can lead to obesity. *Glucagon-like Peptide -1*(GLP-1) and *Neuropeptide Y*(NPY) are two important peptides involved in appetite control. Several studies have shown *Hibiscus sabdariffa* Linn (HSL) has the potential to control obesity by modulating GLP-1 and NPY levels in the periphery. This study aims to determine how HSL modulates GLP-1 and NPY levels in the center, especially in the *Nucleus Arcuatus*(ARC). This experimental study used stored rat brain tissue from 24 male *Sprague Dawley* rats aged 6 -10 weeks, body weight between 90 -160 grams, which were divided into 4 groups: Normal(C); Obesity (Ob); Obes-Hib200(Ob-Hib200); Obes-Hib400(Ob-Hib400). The HSL extract was administered orally once daily for 5 weeks. Samples were obtained from the isolation of ARC, then the levels of GLP-1 and NPY were measured using the ELISA method. The results showed that the HSL extract 400mg/KgBW/day could increase GLP-1 levels the most compared to other groups of mice, and reduce NPY levels compared to Obes(Ob) and Obes-Hib(200) rats, although there was no difference in the analysis significant. HSL extract plays an important role in its effectiveness in modulating GLP-1 and NPY in ARC to help control appetite so as to reduce obesity.

Keywords: *Glucose like Peptide -1* (GLP-1), *Hibiscus sabdariffa* Linn., *Neuropeptide Y* (NPY), *Nucleus Arcuatus* (ARC)

How to Cite :

Rickie, Kartinah N. T., Siagian M., Ibrahim N., Anggraini S. Potensi *Hibiscus sabdariffa* Linn. Memodulasi GLP-1 dan Neuropeptide Y (NPY) di *Nucleus Arcuatus* pada Tikus Obes. *J Kdokt Meditek*, 2022; 28(2), 159–168. Available from:

<http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2346> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v28i2.2346>

Pendahuluan

Obesitas dan berat badan berlebih masih menjadi masalah kesehatan global yang terjadi hampir di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan, angka kejadian obesitas meningkat mendekati tiga kali lipat sejak tahun 1975. Pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa berusia 18 tahun keatas mengalami kegemukan, termasuk dengan 650 juta orang mengalami obesitas. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), pada tahun 2018 proporsi penderita berat badan berlebih dan obesitas di Indonesia pada dewasa usia > 18 tahun, mulai dari tahun 2007 hingga tahun 2018 jumlahnya semakin meningkat yaitu 8,6% (2007), 11,5% (2013), 13,6% (2018) untuk penderita berat badan berlebih, sedangkan untuk penderita obesitas pada tahun 2007 sebesar 10,5%, tahun 2013 sebesar 14,8%, dan tahun 2018 sebesar 21,8%.¹

Berat badan berlebih dan obesitas masih menjadi masalah yang serius karena sering kali menjadi faktor risiko berbagai penyakit seperti: penyakit *kardiovaskuler*, diabetes, gangguan *muskuloskeletal* (*osteoarthritis*) yang ditandai dengan akumulasi lemak berlebih, disebabkan adanya ketidakseimbangan energi antara *energy intake* dengan *energy expenditure*.^{2, 3} Menurut Castejón *et al.* (2018), salah satu penyebab obesitas adalah adanya gangguan pada pengaturan asupan makanan.⁴ Pengaturan asupan makan didalam tubuh diatur melalui dua mekanisme pensinyalan yaitu pensinyalan sentral dan pensinyalan perifer.⁵ Hipotalamus merupakan salah satu area otak yang memiliki peranan penting sebagai pusat pengaturan asupan makan dan homeostasis energi melalui mekanisme pensinyalan sentral.⁶ Terdapat beberapa nukleus yang memiliki peran dalam pengaturan asupan makan dan saling berhubungan di dalam hipotalamus, seperti: *nukleus arcuatus* (ARC), *nukleus paraventricular* (PVN), daerah *hipotalamus lateral* (LHA), *nukleus ventromedial* (VMN), dan *nukleus dorsomedial* (DMN).⁵

Nucleus Arcuatus (ARC) merupakan salah satu nukleus dalam hipotalamus yang memiliki peran sangat penting dalam pengaturan makan, karena berfungsi mengintegrasikan sinyal metabolisme hormon dan nutrisi baik yang berasal dari sirkulasi perifer maupun input neuron perifer dan sentral untuk menghasilkan respons umpan balik yang terkoordinasi. Terdapat dua kelompok neuron di dalam ARC yang memiliki peranan penting dalam pengaturan asupan makan yaitu neuron *agouti-related peptide* (AgRP)/*Neuropeptide Y* (NPY) dan

proopiomelanocortin (POMC). Kedua kelompok neuron ini memiliki fungsi yang saling antagonistik. AgRP/NPY memiliki peran dalam meningkatkan nafsu makan, sedangkan POMC berperan dalam menghambat nafsu makan.⁶

Beberapa faktor dapat memengaruhi neuron AgRP/NPY dan POMC di hipotalamus, salah satunya adalah hormon *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1). GLP-1 merupakan hormon *incretin* yang berperan penting dalam mekanisme pengaturan makanan, baik melalui pensinyalan sentral maupun perifer. GLP-1 berasal dari gen *proglucagon* yang mengalami modifikasi dan dipecah secara translasi dalam bentuk biologis aktif yaitu GLP-1 (7-36) amida dan GLP-1 (7-37) amida di saluran pencernaan dan otak.⁷ Pada mekanisme pengaturan sentral GLP-1 terutama dihasilkan oleh *Nucleus Tractus Solitarius* (NTS) yang terdapat di batang otak dan *medullary reticular formation* (MRF). GLP-1 sentral yang dihasilkan oleh NTS selanjutnya akan diproyeksikan secara langsung ke reseptor GLP-1 (GLP-1R) yang terdapat pada permukaan neuron POMC untuk meningkatkan produksi α MSH dan secara tidak langsung menghambat neuron NPY melalui aktivasi reseptor GLP-1 (GLP-1R) yang terdapat di neuron *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) sehingga mengurangi produksi NPY.^{8,9}

Sedangkan mekanisme perifer GLP-1 dihasilkan oleh Sel L endokrin yang terdapat di dalam mukosa usus sebagai respon terhadap adanya nutrisi intraluminal.^{6,7,10} Sekresi GLP-1 dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti: nutrisi (glukosa, asam lemak), obat-obatan (obat hipoglikemik), penyakit (DM tipe 2, obesitas), kondisi tertentu (puasa, *post prandial*).¹¹ GLP-1 endogen yang dihasilkan oleh sel L di ileum dan kolon akan berdifusi ke dalam *lamina propria* kemudian akan memasuki limfa dan kapiler. Segera setelah GLP-1 memasuki kapiler, GLP-1 akan cepat terdegradasi oleh enzim yang diekspresikan pada dinding endotel kapiler yaitu *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4). GLP-1 juga dapat bekerja pada reseptor GLP-1 (GLP-1R) pada serat aferen vagal yang terdapat pada saraf enterik di lapisan *lamina propria* dinding usus sebelum memasuki kapiler. Kerja GLP-1 dimediasi oleh aktivasi reseptor GLP-1 (GLP-1R) yang merupakan *G-Protein Couple Receptor* (GPCR) yang diekspresikan di perifer seperti: saraf enterik, saraf Vagal, pankreas, lambung, usus halus dan usus besar, jaringan adiposa, maupun di berbagai bagian otak seperti: batang otak bagian kaudal, *hipotalamus*, *hipokampus*, *nucleus kortikal*.⁷

GLP-1 perifer yang disekresi oleh sel L di ileum, juga dapat memengaruhi jalur pensinyalan sentral melalui perannya sebagai neurotransmiter melewati jalur aferen vagal, kemudian berikatan dengan reseptor GLP-1 (GLP-1R) yang terdapat di NTS.⁶ Setelah berikatan dengan GLP-1 di NTS, GLP-1 akan disekresikan oleh NTS dan diproyeksikan menuju ke GLP-1R yang terdapat di neuron POMC dan neuron *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) dalam *Nucleus Arcuatus* untuk menghambat produksi NPY di sentral. Hal ini menunjukkan pensinyalan GLP-1 yang berasal dari perifer berperan dalam menekan kadar NPY di sentral sehingga dapat menekan nafsu makan. Produksi GLP-1 di sentral terutama terjadi di NTS.⁹ Dengan demikian, GLP1 perifer dapat berperan dalam menekan nafsu makan.

NPY adalah peptida *orexigenic* yang banyak ditemukan diberbagai bagian sistem saraf pusat seperti *korteks serebral*, terutama di hipotalamus, serta terdapat juga di sistem saraf perifer, terutama di ujung sistem saraf simpatis. Sintesis NPY terjadi di dalam retikulum endoplasma neuron NPY dan disimpan dalam jumlah besar dalam vesikel melalui transport aksonal.¹² Sekresi NPY di perifer dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti: kondisi puasa, komposisi nutrient pada makanan (karbohidrat, lemak), sedangkan sekresi NPY di sentral dapat dipengaruhi oleh pensinyalan yang berasal dari perifer melalui beberapa hormon seperti: GLP-1, insulin, leptin.¹³ Konsentrasi sekresi NPY pada keadaan normal lebih tinggi di dalam sistem saraf pusat dibandingkan jaringan perifer.¹⁴

Serupa dengan GLP-1, untuk menjalankan aktivitasnya NPY harus berinteraksi dengan reseptornya. Reseptor NPY merupakan jenis reseptor berpasangan G-Protein yang mirip *Rhodopsin* (GPCRs). Pada manusia terdapat 4 sub tipe reseptor NPY antara lain: hY1, hY2, hY4, hY5. Setiap reseptor NPY memiliki karakteristik dan fungsi biologis yang berbeda-beda. Reseptor NPY terdistribusi diberbagai area baik di perifer maupun di sentral, dan diekspresikan terutama di hipotalamus. Sub tipe reseptor hY1 dan hY5 dilaporkan berperan dalam efek *orexigenic*.¹⁴ Karena distribusinya yang luas NPY dianggap sebagai salah satu peptida yang mempunyai pengaruh kuat pada peningkatan berat badan, karena merupakan perangsang nafsu makan yang kuat.¹²

Menurut Kartinah dkk (2019), produksi GLP-1 di perifer dapat ditingkatkan oleh *Hibiscus sabdariffa Linn.*, melalui senyawa aktifnya *leucosin* yang dapat berikatan dengan *Sodium*

Glucose Co-Transporter-1 (SGLT-1) pada permukaan luminal sel L di usus. Ikatan tersebut akan mengaktivasi sintesis dan pelepasan GLP-1 di ileum. *Hibiscus sabdariffa Linn.* merupakan suatu jenis tanaman herbal yang mengandung senyawa aktif *anthocyanin* (*polifenol tipe flavonoid*) yang saat ini sedang dikembangkan karena memiliki potensi besar sebagai alternatif pengobatan herbal.¹⁵ Saat ini telah diketahui kandungan senyawa aktif ekstrak kaliks *Hibiscus sabdariffa Linn.* dalam menekan obesitas seperti cyanidin-3-sambubioside dan delphindin-3-sambubioside. Senyawa aktif *anthocyanin* yang terdapat pada ekstrak *Hibiscus sabdariffa Linn.* juga memiliki efek dalam menghambat aktivitas enzim *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4), sehingga kadar GLP-1 dalam bentuk aktifnya dapat dipertahankan dalam jumlah yang lebih banyak.¹⁶ Hal ini menyebabkan jumlah GLP-1 perifer yang dapat ke otak semakin besar dan terbukti dapat melewati *Blood brain barrier*.¹⁷ Namun masih belum diketahui pengaruhnya pada menekan nafsu makan khususnya melalui GLP1 dan NPY di *nucleus arcuatus* di hipotalamus.

Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa ekstrak *Hibiscus sabdariffa Linn.* memiliki peran dalam meningkatkan sekresi GLP-1 di perifer, namun potensi ekstrak *Hibiscus sabdariffa Linn.* dalam meningkatkan kadar GLP-1 di sentral serta dampaknya dalam menekan kadar NPY di hipotalamus masih belum diketahui. Saat ini baru diketahui efek antosianin dalam memodulasi nafsu makan melalui GLP1 dan NPY di perifer. Namun belum diketahui dampaknya langsung di *Nucleus Arcuatus* secara sentral. Oleh karenanya, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa Linn.* terhadap perubahan kadar hormon GLP-1 dan NPY di *Nukleus Arcuatus* (ARC) sebagai pusat pengendalian asupan makan.

Metodologi

Desain Penelitian

Penelitian eksperimental ini adalah penelitian lanjutan tahap 2 menggunakan jaringan biologis tersimpan (berupa jaringan otak tikus Sprague Dawley jantan yang diperoleh dari hasil penelitian tahap 1 dengan judul penelitian “Potensi *Hibiscus sabdariffa Linn.* dalam mengelola resistensi FGF21 pada tikus obesitas yang diinduksi diet melalui regulasi miR-34a” (tahun 2019). Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Gigi UI (FKG-UI) dan telah mendapatkan persetujuan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia serta

terdaftar dengan nomor surat 104/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2021 dan nomor protokol 21-02-0117.

Subjek dan Sampel Penelitian

Pada penelitian tahap 1 dilakukan pemeliharaan hewan coba menggunakan tikus galur *Sprague Dawley* jantan dengan rentang usia 6 - 10 minggu, berat badan antara 90 – 160gram sesuai prosedur yang baik dengan menjaga kebersihan kandang serta pencahayaan diatur 12 jam gelap dan 12 jam terang dengan suhu lingkungan diatur sebesar $23\pm 1^{\circ}\text{C}$. Tikus diinduksi diet tinggi lemak selama 17 minggu hingga tercapai kondisi obesitas yang dinilai menggunakan pengukuran nilai indeks lee. Kemudian dilakukan pengelompokan hewan coba menjadi 4 kelompok: Normal (C); obes (Ob); obes-Hib200 (Ob-Hib200); obes-Hib400 (Ob-Hib400). Pada kelompok tikus (Ob-Hib200) diberikan ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 200 mg/KgBB/hari, dan pada kelompok tikus (Ob-Hib400) diberikan ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari. Pada akhir masa pemeliharaan dilakukan dekapitasi hewan coba sesuai dengan prosedur, kemudian jaringan otak segar segera dimasukkan kedalam wadah steril dan disimpan dalam suhu -80°C .

Pada penelitian tahap 2 dilakukan pemilihan sampel jaringan otak tersimpan sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Setelah dilakukan pemilihan sampel, dilakukan proses isolasi *Nucleus Arcuatus* (ARC) dengan metode mikrodiseksi kemudian sampel ARC dimasukkan dalam wadah steril dan disimpan dalam suhu -80°C . Sampel ARC kemudian dibuat menjadi

homogenat, dan dilakukan pengukuran kadar GLP-1 dan NPY menggunakan metode ELISA.

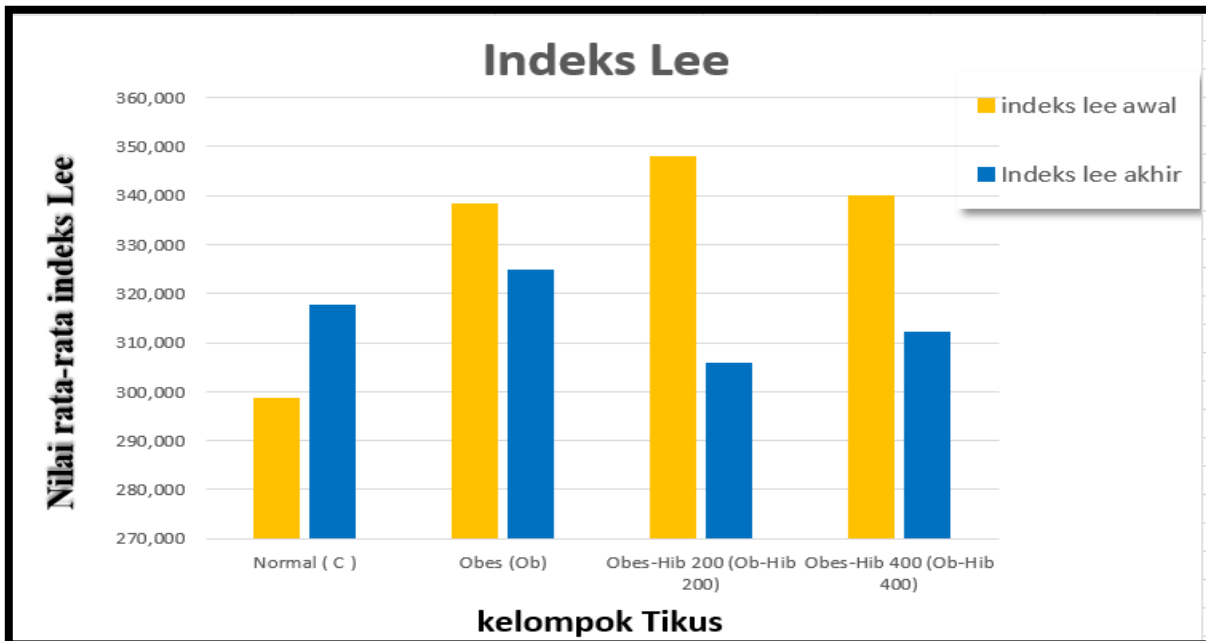
Pemeriksaan Sampel

Sampel didapatkan dengan melakukan teknik isolasi pada jaringan otak tersimpan sehingga didapatkan area *Nucleus Arcuatus* (ARC), kemudian sampel dimasukkan kedalam wadah steril dan disimpan dalam suhu -80°C . Tahap selanjutnya sampel diproses menjadi homogenat, kemudian dilanjutkan dengan melakukan Uji *Bradford* untuk kuantifikasi konsentrasi protein total yang terdapat dalam sampel supernatan jaringan otak (ARC). Pengukuran kadar GLP-1 dan NPY pada sampel ARC dilakukan dengan metode ELISA Sandwich menggunakan ELISA kit Bioenzy BZ-08189170-EB dan ELISA kit Bioenzy BZ-08180450-EB.

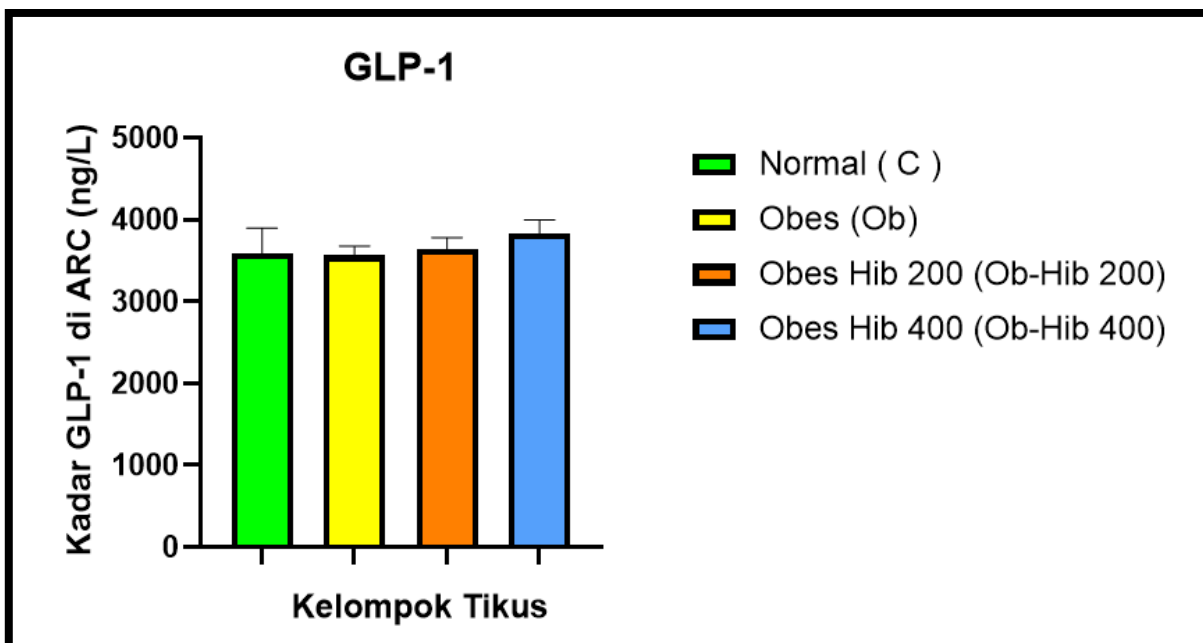
Analisis Data

Penelitian ini menggunakan data numerik, dan membandingkan > 2 kelompok yang tidak berpasangan. Karena jumlah sampel pada penelitian ini < 50 maka uji normalitas pada penelitian ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Hasil *tests of normality* pada semua kelompok menunjukkan nilai $p > 0,05$ sehingga disimpulkan distribusi normal. Nilai *homogeneity of variance* pada penelitian ini menunjukkan nilai $p > 0,05$ sehingga disimpulkan tidak terdapat perbedaan varian antar kelompok, maka digunakanlah uji *one-way anova*. Karena hasil Anova tidak signifikan maka uji *post hoc* tidak dilanjutkan. Analisis data dilakukan menggunakan *software* IBM SPSS Statistics versi 26.

Hasil



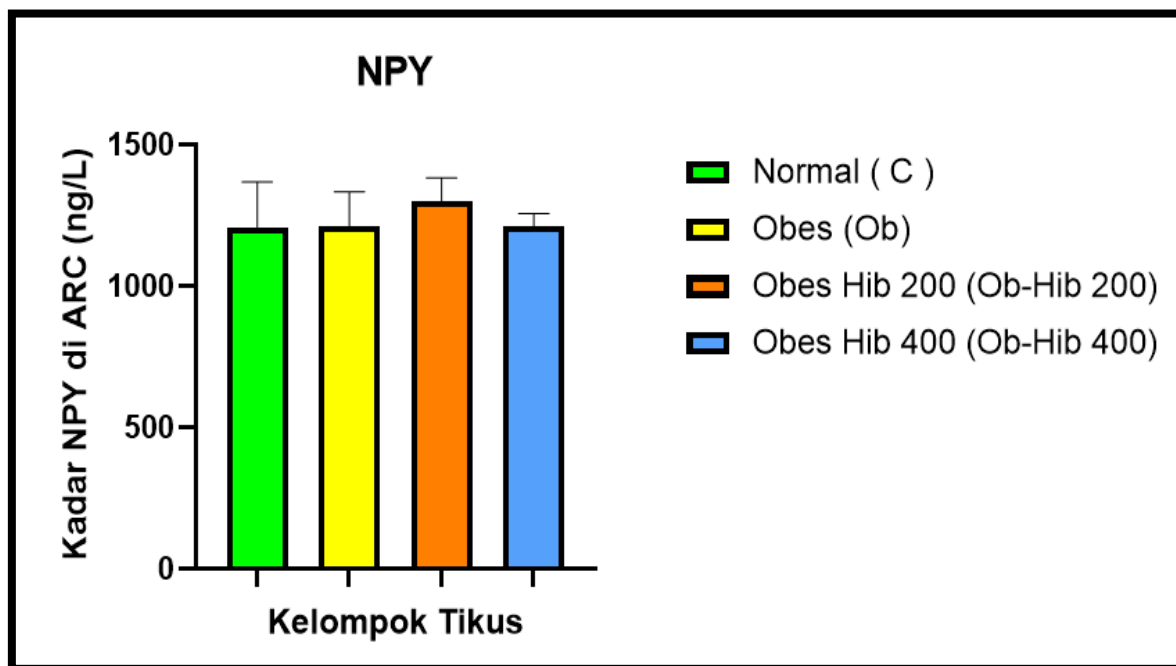
Gambar 1. Grafik nilai rata-rata indeks lee pada ke 4 kelompok tikus yang diperoleh dari penelitian tahap 1. vvv Nilai r ■ rata-rata indeks Lee awal (sebelum perlakuan); Nilai ■ rata-rata Indeks Lee akhir (setelah perlakuan). (C): Kelompok tikus Normal sebagai control; (Ob): Kelompok tikus Obes yang diinduksi diet; (Ob-Hib 200): Kelompok tikus obes yang diinduksi diet dengan pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 200 mg/KgBB/hari; (Ob-Hib 400): Kelompok tikus Obes yang diinduksi diet; (Ob-Hib 200): Kelompok tikus obes yang diinduksi diet dengan pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari



Gambar 2. Kadar GLP-1 di ARC pada 4 kelompok tikus. Data berdasarkan nilai mean \pm SD. (C): Kelompok tikus Normal sebagai control; (Ob): Kelompok tikus Obes yang diinduksi diet; (Ob-Hib 200): Kelompok tikus obes yang diinduksi diet dengan pemberian ekstrak *Hibiscus Sabdariffa* Linn dosis 200 mg/KgBB/hari; (Ob-Hib 400): Kelompok tikus Obes yang diinduksi diet; (Ob-Hib 200): Kelompok tikus obes yang diinduksi diet dengan pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari. Data menunjukkan rerata kelompok $p > 0,05$, oneway ANOVA N = 6 tikus/ kelompok.

Gambar 2 menunjukkan Grafik pengaruh ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. terhadap perubahan kadar GLP-1 di dalam *Nucleus Arcuatus* (ARC). Berdasarkan data hasil penelitian, ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari yang diberikan pada kelompok tikus obes (Ob-Hib 400) memiliki kadar GLP-1 paling tinggi dibandingkan dengan kelompok tikus Obes (Ob), kelompok tikus Obes-Hib 200 (Ob-Hib

200), bahkan terhadap kelompok tikus normal (C), meskipun secara statistik data hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar GLP-1 pada kelompok tikus lainnya. Berdasarkan data tersebut dapat dikatakan, pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari berpotensi dapat meningkatkan kadar GLP-1 di *Nucleus Arcuatus* (ARC) bahkan kadarnya lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok tikus normal.



Gambar 3. Kadar NPY di ARC pada 4 kelompok tikus. Data berdasarkan nilai mean \pm SD. (C): Kelompok tikus Normal sebagai kontrol; (Ob): Kelompok tikus Obes yang diinduksi diet; (Ob-Hib 200): Kelompok tikus obes yang diinduksi diet dengan pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn dosis 200 mg/KgBB/hari; (Ob-Hib 400): Kelompok tikus Obes yang diinduksi diet dengan pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn dosis 400 mg/KgBB/hari. Data menunjukkan rerata kelompok $p > 0,05$, oneway ANOVA N = 6 tikus/ kelompok

Gambar 3. merupakan grafik pengaruh ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. terhadap perubahan kadar NPY di dalam *Nucleus arcuatus* (ARC). Berdasarkan data hasil penelitian, pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari dapat menurunkan kadar NPY di dalam *Nucleus Arcuatus* (ARC), sehingga secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar GLP-1 pada kelompok tikus obes yang mendapat ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari (Ob-Hib 400) dengan kadar NPY pada kelompok tikus normal (C), selain itu kadar NPY pada kelompok tikus obes (Ob) dibandingkan dengan kadar NPY pada kelompok

tikus normal (C) juga tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna.

Pembahasan

Pada penelitian ini terjadi sedikit penurunan kadar GLP-1 pada kelompok tikus obes (Ob) meskipun tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan kelompok tikus normal (C). Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa penurunan sekresi GLP-1 di otak (sentral) dapat terjadi pada beberapa kondisi seperti: obesitas yang disertai dengan resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2 dengan resistensi insulin, kondisi kadar asam lemak bebas yang tinggi, dan peningkatan TNF α . Kondisi

tersebut dapat menurunkan ekspresi mRNA proglukagon yang dihasilkan oleh sel mikroglial, dan dapat menurunkan ekspresi mRNA reseptor GLP-1 (GLP-1R) di otak terutama di ARC, serta dapat mengganggu pensinyalan GLP-1 dari perifer ke sentral.^{18,19}

Berdasarkan data analisis terjadi peningkatan kadar GLP-1 tertinggi pada kelompok tikus obes yang mendapat ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 dibandingkan dengan ketiga kelompok tikus lainnya. Namun, penelitian ini tidak bisa membuktikan apakah peningkatan kadar GLP-1 di ARC ini berasal dari sentral atau dari perifer, oleh karena tidak dilakukan pengukuran kadar GLP-1 di perifer. Penelitian yang dilakukan oleh Kartinah dkk (2019) menunjukkan kandungan aktif (*Leucosin*, *Delphinidin*) dalam ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dapat berinteraksi dengan *Sodium Glucose Transporter-1* (SGLT-1) dan *Glucose Like Peptide-1 Receptors* (GLP-1R), sehingga dapat meningkatkan sekresi GLP-1 di ileum (perifer).¹⁶

Penelitian lainnya dilakukan oleh Avila dkk (2017) melaporkan polifenol dapat merangsang sel L untuk mensekresi GLP-1 serta menghambat kerja enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4).²⁰ Serna dkk (2021) melaporkan mengenai efektifitas polifenol dalam regulasi nafsu makan pada kelompok overweight dan obesitas.²¹ Beberapa penelitian lainnya juga melaporkan, kandungan senyawa bioaktif (polifenol) yang terdapat dalam ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dapat meningkatkan kadar hormon GLP-1 di perifer.^{16,22-}

²⁴ Untuk dapat menjelaskan peran *Hibiscus sabdariffa* Linn. dalam sintesis GLP-1 di sentral, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengukur beberapa parameter seperti: kadar GLP-1 dalam darah dan dalam NTS, mengukur kadar leptin dalam darah, mengukur ekspresi mRNA reseptor GLP-1 dan NPY di *Nucleus Arcuatus* (ARC).

Penelitian ini menunjukkan pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari lebih baik dalam meningkatkan kadar GLP-1, sekaligus menurunkan kadar NPY di ARC. Hal ini selaras dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari pada tikus obes yang diinduksi diet dapat menurunkan resistensi FGF21 dengan menekan ekspresi miR-34a dan peningkatan beta-klotho serta jumlah reseptor FGFR1 di jaringan adiposa.²⁵

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan kadar NPY yang bermakna antara kelompok tikus obes (Ob) dengan kelompok tikus normal (C),

dimana seharusnya terjadi peningkatan kadar NPY pada penderita obesitas, seperti beberapa hasil penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi NPY dan reseptor NPY di otak pada penderita obesitas yang dapat menyebabkan perubahan pola perilaku makan menjadi berlebihan. Beberapa penelitian lainnya juga melaporkan terjadi peningkatan ekspresi NPY dan reseptor NPY di otak pada penderita obesitas yang disertai peningkatan asam lemak bebas, peningkatan faktor inflamasi TNF α , resistensi leptin, diabetes melitus tipe 2 yang disertai resistensi insulin. Hal ini menunjukkan peningkatan ekspresi NPY dan reseptor NPY di sentral dipengaruhi oleh pensinyalan dari perifer.

Pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. belum mampu menekan kadar NPY di ARC, karena hasil penelitian tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan kelompok tikus normal (C), meskipun pada kelompok tikus obes yang diberikan ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 200 mg/KgBB/hari (Ob-Hib 200) kadar NPY sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tikus normal (C), dan kelompok tikus obes (Ob). Beberapa penelitian telah menunjukkan kandungan senyawa bioaktif (*anthocyanin*) yang terkandung di dalam ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dapat membantu pengendalian berat badan dan obesitas dengan memodulasi ekspresi NPY baik di perifer maupun di sentral.^{14,26} Badshah dkk (2013) melaporkan bahwa *Anthocyanin* dapat membantu menurunkan berat badan dan mengurangi asupan makan dengan memodulasi ekspresi NPY dan meningkatkan *c-amino butyric acid receptor* (*GABA_{B1R}*) di hipotalamus.²⁶

Berdasarkan data hasil pengukuran kadar GLP-1 dan NPY di ARC pada penelitian ini, menunjukkan kadar GLP-1 pada kelompok tikus obes yang mendapat ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari (Ob-Hib 400) lebih baik dan dapat mempertahankan kadar NPY. Hal ini disebabkan karena peningkatan kadar GLP-1 di ARC dapat berinteraksi dengan reseptor GLP-1 yang terdapat di neuron GABA di ARC, dan secara tidak langsung neuron GABA akan menghambat neuron NPY/AgRP di ARC untuk memproduksi NPY.²⁴ Kemampuan *Hibiscus sabdariffa* Linn. dalam meningkatkan kadar GLP-1 dan menekan kadar NPY di sentral ini dapat membantu pengendalian nafsu makan sehingga dapat mengurangi terjadinya obesitas.

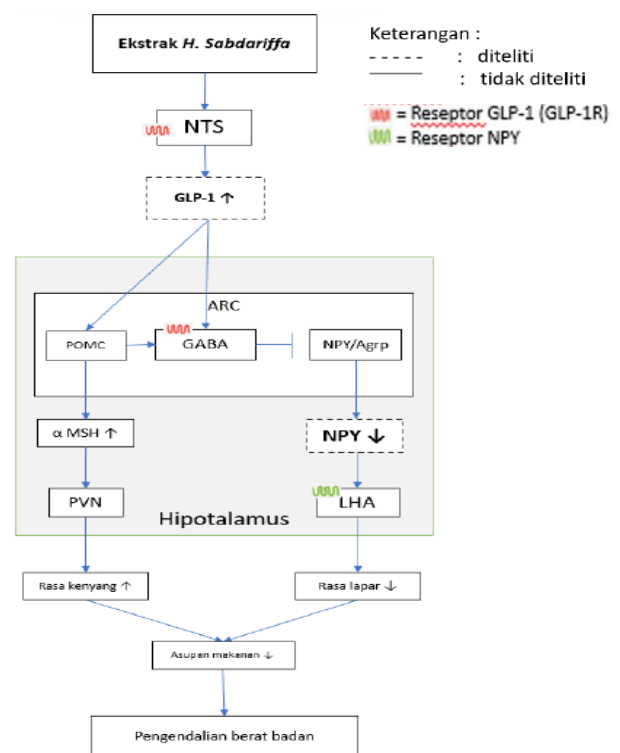
Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan kadar NPY yang bermakna antara kelompok tikus obes (Ob) dengan kelompok tikus normal (C), dimana seharusnya terjadi peningkatan kadar NPY

pada penderita obesitas, seperti beberapa hasil penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi NPY dan reseptor NPY di otak pada penderita obesitas yang dapat menyebabkan perubahan pola perilaku makan menjadi berlebihan. Beberapa penelitian lainnya juga melaporkan terjadi peningkatan ekspresi NPY dan reseptor NPY di otak pada penderita obesitas yang disertai peningkatan asam lemak bebas, peningkatan faktor inflamasi TNF α , resistensi leptin, diabetes melitus tipe 2 yang disertai resistensi insulin. Hal ini menunjukkan peningkatan ekspresi NPY dan reseptor NPY di sentral dipengaruhi oleh pensinyalan dari perifer.

Pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. belum mampu menekan kadar NPY di ARC, karena hasil penelitian tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan kelompok tikus normal (C), meskipun pada kelompok tikus obes yang diberikan ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 200 mg/KgBB/hari (Ob-Hib 200) kadar NPY sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tikus normal (C), dan kelompok tikus obes (Ob). Beberapa penelitian telah menunjukkan kandungan senyawa bioaktif (*anthocyanin*) yang terkandung di dalam ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dapat membantu pengendalian berat badan dan obesitas dengan memodulasi ekspresi NPY baik di perifer maupun di sentral.^{14,26} Hasil penelitian yang dilakukan oleh Badshah dkk (2013) melaporkan bahwa *Anthocyanin* dapat membantu menurunkan berat badan dan mengurangi asupan makan dengan memodulasi ekspresi NPY dan meningkatkan *c-amino butyric acid receptor (GABA_{BI}R)* di hipotalamus.²⁶

Berdasarkan data hasil pengukuran kadar GLP-1 dan NPY di ARC pada penelitian ini, menunjukkan kadar GLP-1 pada kelompok tikus obes yang mendapat ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari (Ob-Hib 400) lebih baik dan dapat mempertahankan kadar NPY. Hal ini disebabkan karena meningkatnya produksi kadar GLP-1 di NTS sehingga terjadi peningkatan kadar GLP-1 yang dapat berinteraksi dengan reseptor GLP-1 yang terdapat di neuron GABA (di ARC), serta secara tidak langsung neuron GABA akan menghambat neuron NPY/AgRP di ARC untuk memproduksi NPY (Gambar 4).²⁴ Kemampuan *Hibiscus sabdariffa* Linn. dalam meningkatkan kadar GLP-1 dan menekan kadar NPY di sentral ini dapat membantu pengendalian nafsu makan sehingga dapat mengurangi terjadinya obesitas.

Hibiscus sabdariffa Linn. mampu menekan asupan makan melalui jalur peningkatan GLP-1



Gambar 4. Peran *Hibiscus sabdariffa* Linn dalam Memodulasi Kadar GLP-1 dan NPY di Sentral

dan menekan NPY di ARC, namun hal ini tidak sesuai dengan hasil Indeks Lee yang menunjukkan bahwa kelompok tikus yang diberikan ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 200 mg/KgBB/hari (Ob-Hib 200) lebih baik daripada kelompok tikus yang mendapat ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari (Ob-Hib 400). Hal ini mungkin disebabkan karena berat badan tidak hanya dipengaruhi oleh asupan makanan tetapi juga oleh *energy expenditure*. Faktor-faktor yang memengaruhi *energy expenditure* antara lain: pengeluaran energi pada waktu istirahat, pengeluaran energi pada saat pemrosesan makanan (efek thermogenesis yang diinduksi diet), dan pengeluaran energi pada saat beraktivitas.^{2,3,27} Berdasarkan data hasil penelitian ini peranan *Hibiscus sabdariffa* Linn. dalam membantu pengendalian berat badan lebih kepada aspek pengendalian asupan makan dibandingkan terhadap aspek *energy expenditure*.

Simpulan

Ekstrak *Hibiscus sabdariffa* Linn. dosis 400 mg/KgBB/hari mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi dapat membantu mengendalikan asupan makan dengan cara memodulasi kadar hormon GLP-1 dan NPY di sentral (*Nucleus*

Arcuatus), melalui peningkatan sekresi GLP-1 di NTS sehingga dapat membantu pengendalian berat badan serta mengurangi resiko terjadinya obesitas. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa dosis ekstrak *Hibiscus Sabdariffa* Linn memiliki peranan yang penting dalam efektifitasnya memodulasi kadar GLP-1 dan NPY di ARC.

Daftar Pustaka

1. Kemenkes RI hasil Riskesdas 2018. 2018(4):89-92.
2. Lam YY, Ravussin E. Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. *Mol Metab.* 2016;5(11):1057-71.
3. Westerterp KR. Control of energy expenditure in humans. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(3):340-4.
4. Boix-Castejón M, Herranz-López M, Pérez Gago A, Olivares-Vicente M, Caturla N, Roche E, *et al.* Hibiscus and lemon verbena polyphenols modulate appetite-related biomarkers in overweight subjects: a randomized controlled trial. *Food Funct.* 2018;9(6):3173-84.
5. Yu JH, Kim MS. Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab J.* 2012;36(6):391-8.
6. Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech.* 2017;10(6):679-89.
7. Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(2):85-91.
8. Terrill SJ, Maske CB, Williams DL. Endogenous GLP-1 in lateral septum contributes to stress-induced hypophagia. *Physiol Behav.* 2018;192:17-22.
9. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, *et al.* The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88.
10. Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014;221(1):T1-16.
11. Wang X, Liu H, Chen J, Li Y, Qu S. Multiple factors related to the secretion of glucagon-like peptide-1. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:651757.
12. Sun WW, Zhu P, Shi YC, Zhang CL, Huang XF, Liang SY, *et al.* Current views on neuropeptide Y and diabetes-related atherosclerosis. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(4):277-84.
13. Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1471):1159-85.
14. Yi M, Li H, Wu Z, Yan J, Liu Q, Ou C, *et al.* A Promising therapeutic target for metabolic diseases: neuropeptide y receptors in humans. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(1):88-107.
15. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep.* 2015;48(4):229-33.
16. Kartinah NT, Fadilah F, Ibrahim EI, Suryati Y. The potential of Hibiscus sabdariffa Linn in inducing glucagon-like peptide-1 via SGLT-1 and GLPR in DM Rats. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8724824.
17. Villalpando-Arteaga EV, Mendieta-Condado E, Esquivel-Solis H, Canales-Aguirre AA, Galvez-Gastelum FJ, Mateos-Diaz JC, *et al.* Hibiscus sabdariffa L. aqueous extract attenuates hepatic steatosis through down-regulation of PPAR-gamma and SREBP-1c in diet-induced obese mice. *Food Funct.* 2013;4(4):618-26.
18. Pojer E, Mattivi F, Johnson D, Stockley CS. The case for anthocyanin consumption to promote human health: A Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2013;12(5):483-508.
19. Obesity and overweight WHO: World Health Organization; 2018 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
20. WHO Europe nutrition body mass index bmi [Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
21. Camilleri M. Peripheral mechanisms in appetite regulation. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1219-33.
22. Cassie N, Anderson RL, Wilson D, Pawsey A, Mercer JG, Barrett P. Body weight loss, effective satiation and absence of homeostatic neuropeptide compensation in male Sprague Dawley rats schedule fed a protein crosslinked diet. *Appetite.* 2017;117:234-46.
23. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, *et al.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72-130.
24. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling

- food intake and body weight. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4223-6.
25. Kartinah NT, Komara N, Noviati ND, Dewi S, Yolanda S, Radhina A, *et al.* Potential of *Hibiscus sabdariffa* Linn. in managing FGF21 resistance in diet-induced-obesity rats via miR-34a regulation. *Vet Med Sci.* 2021.
26. Badshah H, Ullah I, Kim SE, Kim TH, Lee HY, Kim MO. Anthocyanins attenuate body weight gain via modulating neuropeptide Y and GABAB1 receptor in rats hypothalamus. *Neuropeptides.* 2013;47(5):347-53.
27. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM. New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond. *Cell Metab.* 2019;29(1):27-37.