

## The role of Short Chain Fatty Acids (SCFAs) in the incidence of hypertension

### Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFAs) terhadap kejadian hipertensi

Agus Sulaeman, Puput Novriana\*, Marita Kaniawati

Universitas Bhakti Kencana Bandung

\*Corresponding author: [puputnovriana@gmail.com](mailto:puputnovriana@gmail.com)

---

#### Abstract

**Background:** Hypertension is a persistently elevated arterial blood pressure called the silent killer because sufferers often do not show signs and 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.

**Objective:** This review article was conducted to see the SCFA mechanism against the incidence of hypertension so that it is hoped that we can find medicinal plants that can prevent and treat hypertension.

**Method:** This article is compiled based on a review of several works of literature related to the role of SCFA in hypertension from articles published in the electronic database.

**Results:** The SCFA mechanism is involved in lowering blood pressure through G-protein coupled receptors (GPCRs). Acetate binding to GPR43 causes hyperpolarization of the colonic epithelium, propionate activates GPR41 signals located in the vascular endothelium and butyrate binds to GPR109a and exerts anti-inflammatory effects. It was also found that giving baicalin and olive oil was shown to increase SCFA-producing bacteria.

**Conclusion:** 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 that they have a vasodilating effect by reducing inflammation, improving intestinal permeability, decreasing sympathetic nerve activity, and increasing Treg cells.

**Keywords:** gut microbiota; SCFA; hypertension

#### Intisari

**Latar belakang:** 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.

**Tujuan:** Review artikel ini dilakukan untuk melihat mekanisme SCFA terhadap kejadian hipertensi sehingga diharapkan dapat mencari tanaman obat yang dapat mencegah dan mengobati hipertensi.

**Metode:** Artikel ini disusun berdasarkan review beberapa literatur yang terkait peran SCFA dalam hipertensi dari artikel yang diterbitkan di *electronic database*.

**Hasil:** Mekanisme SCFA yang terlibat dalam penurunan tekanan darah melalui *G-protein coupled receptors* (GPCRs). Asetat mengikat GPR43 menyebabkan hiperpolarisasi epitel kolon, propionat mengaktifkan sinyal GPR41 yang terletak di endotel vaskuler dan butirir mengikat GPR109a memberikan efek anti-inflamasi.

**Kesimpulan:** Peran SCFA dalam perkembangan hipertensi terjadi melalui mekanisme adanya difusi dan transport zat terlarut dari SCFA yang kemudian mengaktifasi GPCR termasuk GPR43, GPR41 dan GPR109a sehingga memberikan efek vasodilatasi dengan menurunkan inflamasi, memperbaiki permeabilitas usus, menurunkan aktivitas saraf simpatis dan meningkatkan sel Treg.

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

---

## 1. Pendahuluan

Hipertensi termasuk penyakit tidak menular dan menjadi masalah kesehatan dunia. Tanda hipertensi salah satunya yakni meningkatnya tekanan darah secara persisten. Hipertensi disebut sebagai *silent killer* atau pembunuh diam-diam, dimana penderita hipertensi sering tidak memperlihatkan tanda gejala (Roshifanni, 2016). Hipertensi adalah meningkatnya tekanan darah arteri secara persisten yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik  $\geq 130$  mmHg dan peningkatan tekanan darah diastolik  $\geq 80$  mmHg (DiPiro *et al.*, 2020). 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 (Riskesmas) oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, penduduk usia  $\geq 18$  tahun dengan hipertensi meningkat dibandingkan tahun 2013 yakni dari 25,8% menjadi 34,1% (Kemenkes RI, 2018).

Klasifikasi hipertensi berdasarkan etiologi dibedakan menjadi dua, yaitu hipertensi primer (*esensial*) dan hipertensi sekunder. 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). 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).

Peningkatan aktivitas saraf simpatis ke usus dapat menyebabkan disbiosis, peningkatan permeabilitas usus dan inflamasi yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan bakteri penghasil SCFA (Toral *et al.*, 2019). Perubahan komposisi mikrobiota usus dapat menyebabkan disbiosis mikrobiota usus yang dapat meningkatkan tekanan darah (Battson *et al.*, 2018). Disbiosis 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). Baru-baru ini, telah dibuktikan adanya ketidakseimbangan mikrobiota usus berpengaruh terhadap tekanan darah tinggi yang

dilakukan Mell *et al.*, (2015) ditemukan komposisi bakteri yang berbeda pada hewan uji sensitif garam dan tahan garam.

Mikrobiota usus penting untuk hipertensi, 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). Asam lemak rantai pendek merupakan metabolit utama yang dihasilkan dari proses fermentasi serat makanan yang tidak dapat dicerna oleh tubuh di usus besar (Juanola *et al.*, 2019).

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

## **2. Metode**

### *2.1. Strategi pencarian literatur*

Pencarian data dimulai dengan menggunakan *electronic database* seperti Google Scholar, JAMA, PubMed, *textbook* dan *website*. Pencarian dilakukan menggunakan 2 kriteria 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.

### *2.2. Tahapan pencarian literatur*

Hasil pencarian diperoleh sebanyak 132 literatur yang kemudian diseleksi berdasarkan keseluruhan teks menjadi sebanyak 51 literatur. Artikel yang diperoleh tersebut kemudian diseleksi kembali, artikel yang masuk proses tahap akhir sebanyak 12 artikel yang dianggap relevan dengan topik penelitian. Kemudian 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).

### 3. Hasil dan pembahasan

Review artikel ini dilakukan untuk mendapatkan informasi tambahan terkait peran SCFA terhadap kejadian hipertensi. Hasil studi literatur diperoleh 12 jurnal internasional yang melaporkan tentang adanya peran SCFA terhadap perkembangan hipertensi. Hasil kajian jurnal yang diperoleh diuraikan dalam Tabel 1.

**Tabel 1.** Jurnal yang melaporkan peran SCFA terhadap perkembangan hipertensi

No	Penulis	Sumber Artikel	Tujuan	Metode Penelitian, Subjek	Hasil/Temuan
1	Verhaar <i>et al.</i> , (2020)	European Society of Cardiology	Untuk menyelidiki hubungan antara mikrobiota usus, tingkat SCFA feses, dan tekanan darah tinggi diseluruh kelompok etnis	Pengukuran SCFA: HPLC TD: osilometri Subjek: manusia	Dalam total populasi, ditemukan komposisi mikrobiota usus dalam feses sebanyak 4,4% dari total varian TDS dan 4,8% dari total varian TDD. Varian yang lebih tinggi ditemukan pada subjek usia muda (5,3% untuk TDS dan TDD) dibandingkan usia tua (2,5% TDS dan 1,4% TDD), dan pada wanita (3,9% TDS dan 2,2% TDD), dibandingkan pada pria (1,8% TDS dan 0,3% TDD). Pada kelompok Belanda (4,8% TDS dan 0,4% TDD) dan kelompok etnis lainnya (<0,8% TDS dan <0,5% TDD)
2	Yang <i>et al.</i> , (2015)	Hypertension	Untuk menargetkan metabolit yang akan menjadi target baru untuk pengobatan hipertensi	Pengukuran SCFA: PCoA TD: radiotelemetri Subjek: tikus	Ditemukan penurunan bakteri penghasil asam asetat dan asam butirat pada kelompok uji hipertensi
3	Calderón-	Scientific	Untuk	Pengukuran	Ditemukan SCFA (asam

No	Penulis	Sumber Artikel	Tujuan	Metode Penelitian, Subjek	Hasil/Temuan
	pérez <i>et al.</i> , (2020)	Reports	menargetkan metabolit feses yang akan menjadi target baru untuk pengobatan hipertensi	SCFA: GCMS TD: sphygmomanom eter Subjek: manusia	asetat, asam butirat dan asam propionat) yang tinggi pada feses kelompok hipertensi daripada kelompok kontrol
4	Bier <i>et al.</i> , (2018)	Nutrition	Untuk mengevaluasi diet tinggi garam mengubah komposisi mikrobiota usus dan produksi SCFA dibandingkan dengan diet biasa	Pengukuran SCFA: GCMS TD: <i>tail cuff</i> Subjek: tikus	Ditemukan asam asetat, asam propionat dan isobutirat yang tinggi dalam feses sedangkan kadar asam butirat tidak ditemukan perbedaan signifikan setelah pemberian diet tinggi garam
5	Onyszkiewicz <i>et al.</i> , (2019)	Pflügers Archiv - European Journal of Physiology	Untuk menetapkan konsentrasi fisiologis asam butirat dalam kandungan besar (feses)	Pengukuran SCFA: <i>Water Acquity</i> UPLC TD: Biopac system Subjek: tikus	Ditemukan asam butirat yang tinggi di usus mengaktifasi GPR41 sehingga menurunkan tekanan darah tinggi
6	Natarajan <i>et al.</i> , (2016)	Physiological Genomics	Untuk mengetahui peran dari mikrobiota usus dalam mengatur tekanan darah	Pengukuran SCFA: RT-PCR TD: radiotelemetri Subjek: tikus	SCFA (asam asetat dan asam propionat) menurunkan tekanan darah tinggi dengan mengaktifasi reseptor GPCR
7	Kaye <i>et al.</i> , (2020)	Circulation	Untuk menunjukkan bahwa kekurangan serat menyebabkan perkembangan hipertensi serta peran (GPCR)	Pengukuran SCFA: HPLC TD: <i>tail cuff</i> Subjek: tikus	Ditemukan SCFA (asam asetat, asam butirat dan asam propionat) yang tinggi dalam plasma signifikan menurunkan tekanan darah
8	Bartolomeus <i>et al.</i> , (2019)	Circulation	Untuk mengetahui efek dari SCFA (asam propionat) terhadap hipertensi	Pengukuran SCFA: GCMS TD: <i>tail cuff</i> Subjek: tikus	Ditemukan konsentrasi asam propionat tinggi dan mengaktifasi GPR41 sehingga menurunkan tekanan darah
9	Marques <i>et al.</i> , (2017)	Circulation	Mengevaluasi efek diet tinggi serat dan pemberian asam asetat terhadap	Pengukuran SCFA: PCoA TD: <i>biopac system</i>	Ditemukan asam asetat yang tinggi dan mengaktifasi GPR43 sehingga memberikan

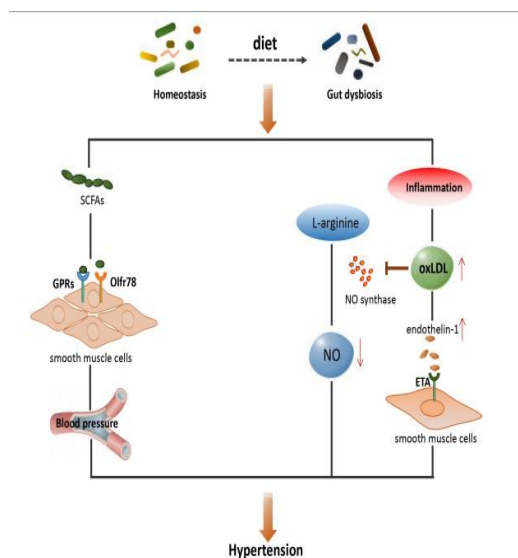
			prevention disease cardiovascular	Subject: rat	effect hyperpolarization intestinal epithelium
10	Hsu <i>et al.</i> , (2019)	Molecular Nutrition Food Research	To check whether SCFA (acetic acid) can prevent hypertension induced by HFD	Measurement SCFA: GCMS TD: <i>tail cuff</i> Subject: rat	Found acetic acid high in the group hypertension induced (HFD)
11	Wu <i>et al.</i> , (2019)	Frontiers in Pharmacology	To know the effect of baicalin on bacterial abundance SCFA	Measurement SCFA: GCMS TD: <i>tail cuff</i> Subject: rat	Baicalin solution can increase microbiota composition intestinal SCFA
12	Hidalgo <i>et al.</i> , (2018)	Plant Foods Hum Nutr	Look at the effect of olive oil on intestinal microbiota and blood pressure	Measurement SCFA: RT-PCR TD: <i>tail cuff</i> Subject: rat	Olive oil diet increases microbiota intestinal SCFA

Keterangan: GCMS (*Gas Chromatography Mass Spectroscopy*); GPCR (*G Protein Coupled Receptors*); TD (Tekanan darah); TDD (Tekanan Darah Diastolik); TDS (Tekanan Darah Sistolik); HFD (*High Fructosa Diet*); HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*); PCoA (*Principal Component of Analysis*)

Hypertension is a non-communicable disease. This disease is one of the causes of morbidity and mortality (Hsu *et al.*, 2019). Hypertension is widely prevalent in developing countries from middle to low with low awareness, treatment and control (Scholes *et al.*, 2020).

Intestinal microbiota composition is influenced by internal factors including genotype, age and external factors such as diet, prebiotics and antibiotics (Chen *et al.*, 2014). One of the roles of intestinal microbiota is to metabolize dietary fiber that cannot be digested in the digestive tract (Kasubuchi *et al.*, 2015). Intestinal microbiota produces unique metabolites that are important in blood pressure control (Richards *et al.*, 2017).

Dysbiosis can increase cytokine expression pro-inflammation and induce oxidative stress, which can stimulate LDL oxidation (Ox-LDL) (Ma & Li, 2018). *Low-density lipoprotein* (LDL) that is oxidized (Ox-LDL) can inhibit *nitric oxide* (NO) production so that it causes an increase in blood pressure with a decrease in *nitric oxide* (NO) and an increase in endothelin-1 (Node, 2019). This mechanism is shown in Figure 1.



**Gambar 1.** Mikrobiota usus dan mekanisme hipertensi (Ma & Li, 2018)

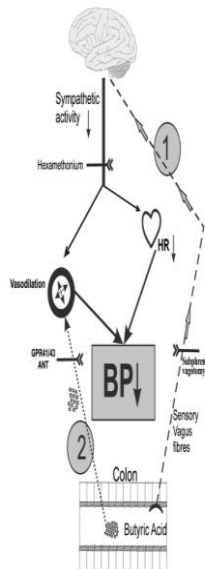
Mekanisme utama peran SCFA dalam perkembangan hipertensi masih belum jelas. Namun, banyak studi yang menunjukkan adanya perubahan mikrobiota usus dalam mempengaruhi tekanan darah. Penelitian Yang *et al.*, (2015) membuktikan bahwa disbiosis usus berhubungan dengan hipertensi yang mempengaruhi komposisi mikrobiota usus dan tekanan darah tinggi yang diinduksi angiotensin II. Pada sampel feses ditemukan bakteri yang didominasi oleh bakteri *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, dan *Proteobacteria* dalam jumlah kecil disertai penurunan bakteri penghasil SCFA. Percobaan yang dilakukan oleh Verhaar *et al.*, (2020) menemukan bahwa perubahan komposisi mikrobiota usus berhubungan dengan tekanan darah tinggi antar kelompok etnis. Kelimpahan mikrobiota usus penghasil SCFA dikaitkan dengan tekanan darah yang lebih rendah. *Short chain fatty acids* (SCFA) memiliki efek berbeda pada tekanan darah tergantung pada reseptor yang terlibat. *Reseptor G protein coupled receptors* (GPCRs) dapat ditemukan di berbagai jaringan dan menyebabkan vasodilatasi sebagai respon terhadap asetat, propionat, dan butirir.

Penelitian yang dilakukan Calderón-pérez *et al.*, (2020) melakukan analisa SCFA dalam feses dan plasma pada kelompok hewan uji tikus. Pada feses kelompok hipertensi, kadar asam butirir asam asetat, dan asam propionat ditemukan lebih tinggi dibandingkan kelompok normal dan kontrol. Pada plasma, kelompok hipertensi ditemukan kadar asam butirir, asam asetat, dan asam propionat lebih rendah dibandingkan kelompok normal dan kontrol. Absorpsi SCFA yang kurang efisien ditandai dengan kadar SCFA pada feses yang lebih tinggi sedangkan

kadar dalam plasma lebih rendah sehingga terjadi ketidakseimbangan mikrobiota usus (Calderón-pérez *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan Bier *et al.*, (2018) menemukan bahwa model tikus *Dahl Salt Sensitive* (DSS) yang diberi diet tinggi garam berkolerasi positif terhadap tekanan darah tinggi dengan ditemukannya kadar SCFA yang tinggi (asam asetat, asam propionat dan isobutirat) dalam feses. Kadar asam butirat tidak ditemukan perubahan yang signifikan dalam feses yang berkorelasi negatif dengan tekanan darah. Hubungan SCFA dengan tekanan darah tinggi ditunjukkan dalam penelitian sebelumnya oleh Pluznick *et al.*, (2013) yang menunjukkan adanya reseptor SCFA spesifik di ginjal yang mengubah tekanan darah tinggi yaitu Olfr78.

Studi yang dilakukan oleh Onyszkiewicz *et al.*, (2019), menemukan bahwa pemberian asam butirat secara intravena memberikan efek menurunkan tekanan darah tinggi melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama, merangsang serabut sensorik saraf vagus yang memproyeksikan ke pusat otak untuk mengendalikan peredaran darah sehingga menurunkan aktivitas saraf simpatis. Mekanisme kedua, asam butirat melewati sawar darah usus masuk ke dalam darah dan mengaktifasi GPR41/GPR43 sehingga memberikan efek vasodilatasi. Mekanisme yang terjadi ditunjukkan dalam Gambar 2.



**Gambar 2.** Mekanisme asam butirat dalam menurunkan tekanan darah tinggi (Onyszkiewicz *et al.*, 2019)

Hasil penelitian Natarajan *et al.*, (2016) menunjukkan bahwa asam asetat dan asam propionat mengaktifasi sinyal GPR41 sehingga dapat menurunkan tekanan darah tinggi pada



hewan uji. Hasil serupa ditunjukkan dengan penelitian yang dilakukan Kaye *et al.*, (2020) ditemukan asam asetat memiliki efek antihipertensi paling kuat dibandingkan asam butirat dan asam propionat. Mekanisme yang terjadi pada penurunan tekanan darah tinggi adalah asam asetat yang mengikat GPR43 dalam sel T didalam epitel usus besar yang memicu polarisasi sel T ke dalam sel Treg sehingga menurunkan tekanan darah tinggi. Asam propionat mengaktifasi mekanisme imun kardiovaskuler dengan meningkatkan jumlah sel Treg. Asam butirat mengikat GPR109a dengan menggunakan sifat antiinflamasi dalam menurunkan tekanan darah tinggi (Kaye *et al.*, 2020). Hasil ini sesuai dengan literatur bahwa GPR109a merupakan reseptor SCFA yang diaktivasi oleh asam butirat yang diekspresikan dalam membran apikal ileum dan usus besar (Cresci *et al.*, 2010). Reseptor GPR43/FFAR2 mengikat asam propionat, asam asetat, dan asam butirat yang diekspresikan di usus, hati, dan jaringan adiposa. Reseptor GPR41/FFAR3 diaktivasi oleh asam propionat dan asam butirat. GPR41 mengatur homeostasis energi dalam sel enteroendokrin, jaringan adiposa, dan sistem saraf tepi (Miyamoto *et al.*, 2019; Kasubuchi *et al.*, 2015).

Asam propionat terbukti menurunkan tekanan darah tinggi yang ditemukan pada studi yang dilakukan oleh Bartolomaeus *et al.*, (2019) di mana asam propionat memberikan efek dalam menurunkan tekanan darah tinggi pada hewan uji tikus yang diinduksi angiotensin II. *Short chain fatty acids* (SCFA) juga ditemukan dalam menurunkan tekanan darah tinggi dalam penelitian yang dilakukan Marques *et al.*, (2017) menyatakan bahwa rasio antara *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol dan meningkatnya bakteri penghasil asam asetat (*Bacteriodes acidifaciens*) sehingga berhasil memperbaiki disbiosis usus. *Short chain fatty acids* (SCFA) bekerja diusus melalui reseptor GPR43 yang berinteraksi dengan asam asetat. Aktivasi GPR43 oleh asam asetat menyebabkan hiperpolarisasi epitel kolon. Hsu *et al.*, (2019) menyatakan bahwa hewan uji hipertensi diinduksi diet tinggi fruktosa berhubungan dengan peningkatan kadar asam asetat dalam plasma. Konsumsi fruktosa dapat mempengaruhi mikrobiota usus sehingga dapat juga mempengaruhi komposisi SCFA.

Gangguan keseimbangan mikrobiota usus perlu diperbaiki dengan melakukan diet kaya serat yang telah dikaitkan dengan produksi SCFA dalam jumlah besar. Selain itu, pada penelitian yang dilakukan Wu, Tang, *et al.*, (2019) menemukan senyawa baicalin yang dapat meningkatkan jumlah asam butirat, asam asetat, asam propionat, asam isobutirat, asam valerat dan asam isovalerat. Salah satu fungsi usus adalah sebagai penghalang usus yang mencegah

masuknya patogen, jika penghalang usus terganggu akan menyebabkan perkembangan inflamasi pada penyakit usus dan hipertensi.

Baicalin adalah komponen flavon dan glukuronida yang ditemukan di *Scutellaria baicalensis* (Wozniak *et al.*, 2015). *Scutellaria baicalensis* telah digunakan dalam pengobatan diare, hipertensi, disentri, pendarahan, insomnia, antiinflamasi dan infeksi saluran pernafasan (Zhao *et al.*, 2016). Pada kondisi hipertensi, pemberian baicalin mengurangi lesi nekrotik, ulseratif, memperbaiki hiperpermeabilitas usus, menurunkan ekspresi gen proinflamasi di ileum, usus besar dan meningkatkan kelimpahan SCFA (Wu, Tang, *et al.*, 2019). Penelitian Hidalgo *et al.*, (2018) juga menemukan bahwa diet minyak zaitun pada hewan uji telah terbukti meningkatkan kelimpahan bakteri penghasil SCFA yaitu *Lactobacilli* dan *Clostridia XIVa* dibandingkan kelompok S (diet standar). *Clostridia XIVa* merupakan salah satu dari kelompok bakteri anaerob yang memproduksi asam butirat. Kelimpahan *Clostridia XIVa* memberikan efek pada penurunan tekanan darah sistolik. *Lactobacilli* adalah bakteri penghasil asam laktat yang menghasilkan peptida aktif yang dapat menurunkan tekanan darah tinggi melalui mekanisme yang melibatkan jalur RAAS.

#### 4. Kesimpulan

Peran SCFA dalam perkembangan hipertensi terjadi melalui mekanisme adanya difusi dan transpor 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.

#### Daftar pustaka

- Bartolomaeus, H., alogh, A., Yakoub, M., Homann, S., Markó, L., Höges, S. (2019). Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects. *Circulation*, 1407–1421. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652>
- Battson, M. L., Lee, D. M., Weir, T. L., & Gentile, C. L. (2018). The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 56, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.010>
- Bier, A., Braun, T., Khasbab, R., Di Segni, A., Grossman, E., Haberman, Y., & Leibowitz, A. (2018). A high salt diet modulates the gut microbiota and short chain fatty acids production in a salt-sensitive hypertension rat model. *Nutrients*, 10(9), 1–10. <https://doi.org/10.3390/nu10091154>
- Calderón-pérez, L., Gosalbes, M. J., Yuste, S., Valls, R. M., Pedret, A., Llauradó, E., Jimenez-herna, N., Artacho,

- A., Pla-pagà, L., Companys, J., Ludwig, I., Romero, M., Rubió, L., & Solà, R. (2020). Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension : a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63475-w>
- Callejo, M., Mondejar-Parreño, G., Barreira, B., Izquierdo-Garcia, J. L., Morales-Cano, D., Esquivel-Ruiz, S., Moreno, L., Cogolludo, Á., Duarte, J., & Perez-Vizcaino, F. (2018). Pulmonary Arterial Hypertension Affects the Rat Gut Microbiome. *Scientific Reports*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27682-w>
- Chen, J., He, X., & Huang, J. (2014). Diet Effects in Gut Microbiome and Obesity. *Journal of Food Science*, 79(4). <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12397>
- Cresci, G. A., Thangaraju, M., Mellinger, J. D., Liu, K., & Ganapathy, V. (2010). Colonic gene expression in conventional and germ-free mice with a focus on the butyrate receptor GPR109A and the butyrate transporter SLC5A8. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 14(3), 449–461. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-1045-x>
- DiPiro, J. T., Yee, G. C., Posey, L. M., Haines, S. T., Nolin, T. D., & Ellingrod, V. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Eleventh Edition* (Eleventh). McGraw-Hill Education Companies.
- Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, 24(4), 230–235. <https://doi.org/10.1179/2047480615z.000000000329>
- Hidalgo, M., Prieto, I., Abriouel, H., Villarejo, A. B., Ramírez-Sánchez, M., Cobo, A., Benomar, N., Gálvez, A., & Martínez-Cañamero, M. (2018). Changes in Gut Microbiota Linked to a Reduction in Systolic Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats Fed an Extra Virgin Olive Oil-Enriched Diet. *Plant Foods for Human Nutrition*, 73(1), 6–11. <https://doi.org/10.1007/s11130-017-0650-1>
- Hsu, C. N., Chang-Chien, G. P., Lin, S., Hou, C. Y., & Tain, Y. L. (2019). Targeting on Gut Microbial Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and Short-Chain Fatty Acid to Prevent Maternal High-Fructose-Diet-Induced Developmental Programming of Hypertension in Adult Male Offspring. *Molecular Nutrition and Food Research*, 63(18), 1–10. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900073>
- Juanola, O., Ferrusquía-Acosta, J., García-Villalba, R., Zapater, P., Magaz, M., Marín, A., Olivas, P., Baiges, A., Bellot, P., Turon, F., Hernández-Gea, V., González-Navajas, J. M., Tomás-Barberán, F. A., García-Pagán, J. C., & Francés, R. (2019). Circulating levels of butyrate are inversely related to portal hypertension, endotoxemia, and systemic inflammation in patients with cirrhosis. *FASEB Journal*, 33(10), 11595–11605. <https://doi.org/10.1096/fj.201901327R>
- Kasubuchi, M., Hasegawa, S., Hiramatsu, T., Ichimura, A., & Kimura, I. (2015). Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*, 7(4), 2839–2849. <https://doi.org/10.3390/nu7042839>
- Kaye, D. M., Shihata, W. A., Jama, H. A., Tsyganov, K., Ziemann, M., Kiriazis, H., Horlock, D., Vijay, A., Giam, B., Vinh, A., Johnson, C., Fiedler, A., Donner, D., Snelson, M., Coughlan, M. T., Phillips, S., Du, X. J., El-Osta, A., Drummond, G., ... Marques, F. Z. (2020). Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation*, 1393–1403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081>
- Kemenkes RI. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Kemenkes RI.
- Ma, J., & Li, H. (2018). The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Frontiers in Pharmacology*, 9(SEP), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01082>
- Marques, F. Z., Nelson, E., Chu, P. Y., Horlock, D., Fiedler, A., Ziemann, M., Tan, J. K., Kuruppu, S., Rajapakse, N. W., El-Osta, A., Mackay, C. R., & Kaye, D. M. (2017). High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*, 135(10), 964–977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545>
- Mell, B., Jala, V. R., Mathew, A. V., Byun, J., Waghulde, H., Zhang, Y., Haribabu, B., Vijay-Kumar, M., Pennathur, S., & Joe, B. (2015). Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiological Genomics*, 47(6), 187–197. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2014>

- Miyamoto, J., Ohue-Kitano, R., Mukouyama, H., Nishida, A., Watanabe, K., Igarashi, M., Irie, J., Tsujimoto, G., Satoh-Asahara, N., Itoh, H., & Kimura, I. (2019). Ketone body receptor GPR43 regulates lipid metabolism under ketogenic conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(47), 23813–23821. <https://doi.org/10.1073/pnas.1912573116>
- Natarajan, N., Hori, D., Flavahan, S., Steppan, J., Flavahan, N. A., Berkowitz, D. E., & Pluznick, J. L. (2016). Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiological Genomics*, *48*(11), 826–834. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2016>
- Node, J. O. K. (2019). Gut microbiota and hypertension. *Hypertension Research*, *42*, 741–743. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0203-5>
- Onyszkiewicz, M., Gawrys-Kopczynska, M., Konopelski, P., Aleksandrowicz, M., Sawicka, A., Koźniewska, E., Samborowska, E., & Ufnal, M. (2019). Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, *471*(11–12), 1441–1453. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y>
- Pluznick, J. L., Protzko, R. J., Gevorgyan, H., Peterlin, Z., Sipos, A., Han, J., Brunet, I., Wan, L. X., Rey, F., Wang, T., Firestein, S. J., Yanagisawa, M., Gordon, J. I., Eichmann, A., Peti-Peterdi, J., & Caplan, M. J. (2013). Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(11), 4410–4415. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215927110>
- Richards, E. M., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Kim, S. (2017). The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, *19*(4), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1>
- Roshifanni, S. (2016). Risiko Hipertensi Pada Orang Dengan Pola Tidur Buruk (Studi di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya). *Jurnal Berkala Epidemiologi*, *4*(3), 384–395. <https://doi.org/10.20473/jbe.v4i3>
- Scholes, S., Conolly, A., & Mindell, J. S. (2020). Income-based inequalities in hypertension and in undiagnosed hypertension: Analysis of Health Survey for England data. *Journal of Hypertension*, *38*(5), 912–924. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002350>
- Toral, M., Robles-Vera, I., De La Visitación, N., Romero, M., Yang, T., Sánchez, M., Gómez-Guzmán, M., Jiménez, R., Raizada, M. K., & Duarte, J. (2019). Critical role of the interaction gut microbiota-sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Frontiers in Physiology*, *10*(MAR), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00231>
- Verhaar, B. J. H., Collard, D., Prodan, A., Levels, J. H. M., Zwinderman, A. H., Bäckhed, F., Vogt, L., Peters, M. J. L., Muller, M., Nieuwdorp, M., & van den Born, B. J. H. (2020). Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *European Heart Journal*, *41*(44), 4259–4267. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa704>
- Weber, M. A., Schiffrin, E. L., White, W. B., Mann, S., Lindholm, L. H., Kenerson, J. G., Flack, J. M., Carter, B. L., Materson, B. J., Ram, C. V. S., Cohen, D. L., Cadet, J. C., Jean-Charles, R. R., Taler, S., Kountz, D., Townsend, R. R., Chalmers, J., Ramirez, A. J., Bakris, G. L., ... Harrap, S. B. (2014). Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community: A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Comm. *Journal of Clinical Hypertension*, *16*(1), 14–26. <https://doi.org/10.1111/jch.12237>
- WHO. (2015). *Hypertension 13* (Issue September 2019). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Wozniak, D., Drys, A., & Matkowski, A. (2015). Antiradical and antioxidant activity of flavones from *Scutellariae baicalensis radix*. *Natural Product Research*, *29*(16), 1567–1570. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.983920>
- Wu, D., Ding, L., Tang, X., Wang, W., Chen, Y., & Zhang, T. (2019). Baicalin protects against hypertension-

- associated intestinal barrier impairment in part through enhanced microbial production of short-chain fatty acids. *Frontiers in Pharmacology*, 10(OCT), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01271>
- Wu, D., Tang, X., Ding, L., Cui, J., Wang, P., Du, X., Yin, J., Wang, W., Chen, Y., & Zhang, T. (2019). Candesartan attenuates hypertension-associated pathophysiological alterations in the gut. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 116(May), 109040. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109040>
- Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., Zadeh, M., Gong, M., Qi, Y., Zubcevic, J., Sahay, B., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Mohamadzadeh, M. (2015). Gut Dysbiosis is Linked to Hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331–1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- Zhao, Q., Chen, X. Y., & Martin, C. (2016). *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants. *Science Bulletin*, 61(18), 1391–1398. <https://doi.org/10.1007/s11434-016-1136-5>