

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Obesitas merupakan salah satu masalah kesehatan publik yang terjadi diberbagai belahan dunia dan bila tidak ditangani dapat membahayakan kesehatan. Obesitas tidak hanya terjadi pada orang dewasa, tapi juga anak-anak (Salam, 2023). Pada tahun 2016, WHO melaporkan kasus berat badan berlebih pada orang dewasa mencapai 1,9 miliar, di mana 650 juta diantaranya termasuk obesitas (WHO, 2021). Obesitas juga dilaporkan menyebabkan 365.000 kematian yang sesungguhnya dapat dicegah pada tahun 2000. Obesitas bertanggungjawab secara langsung maupun tidak langsung terhadap berbagai macam penyakit dan komplikasi, termasuk diabetes tipe 2, hipertensi, penyakit jantung coroner, dan berbagai macam kanker (Catenacci, Hill and Wyatt, 2009).

Penanganan obesitas meliputi pendekatan multimodal yakni dengan pengaturan diet, aktivitas fisik, mengatur pola hidup, serta tambahan obat-obatan dan pembedahan jika ketiga cara tadi tidak menimbulkan efek signifikan (Thompson *et al.*, 2007). Tambahan obat-obatan maupun pembedahan biasanya diterapkan pada penderita obesitas yang cenderung sulit mengontrol kebiasaan makan berlebih, sulit untuk beraktivitas fisik seperti olahraga serta punya pola hidup yang buruk dan sulit dikontrol (Bhatti, Akbri and Shakoore, 2001).

Banyak upaya pengembangan obat anti obesitas menemui kegagalan. Obat-obatan anti obesitas yang ada saat ini meningkatkan resiko kardiovaskular dan minim manfaat (Cunningham and Wiviott, 2014). Selain itu, obat yang saat ini digunakan untuk menangani obesitas memiliki beberapa efek samping, seperti diare, buang air besar berminyak dan lain-lain (Negi *et al.*, 2021).

Produk tanaman herbal dan alami dianggap relatif aman digunakan ia memiliki efek samping yang lebih kecil (Negi *et al.*, 2021). Di sisi lain, arakat Indonesia masih banyak yang lebih memilih dan mempercayai at obat herbal. Selain itu, pemerintah Indonesia mendukung pengobatan herbal melalui peraturan menteri kesehatan nomor 6 tahun 2016 tentang



formularium obat herbal asli Indonesia (Suharti, Kartika and Sugiyanta, 2021).

Saat ini, banyak penelitian terkait obat herbal untuk penderita obesitas (Suharti, Kartika and Sugiyanta, 2021). Salah satu herbal yang banyak diteliti untuk anti obesitas yakni delima. Ekstrak delima mengandung sejumlah *anthocyanins* dan *hydrolysable tannins* yang merupakan antioksidan kuat, agen anti inflamasi dan memiliki efek anti tumor yang telah diteliti secara in vivo dan in vitro (Lei *et al.*, 2007). Banyak penelitian yang menggunakan ekstrak buah dan kulit buah delima. Namun sedikit penelitian yang menggunakan ekstrak daun delima. Pada penelitian Lei *et al* (2007) dilaporkan bahwa ekstrak daun delima dapat menghambat perkembangan obesitas dan hiperlipidemia pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Dalam penelitian tersebut juga disebutkan bahwa ekstrak daun delima dicurigai memiliki efek penekan nafsu makan pada tikus obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak. Namun, tidak diketahui bagaimana mekanismenya. Berdasarkan data tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melihat efek penekan nafsu makan dari ekstrak daun delima melalui pengukuran GLP-1 sebagai salah satu hormon peptida yang menurunkan nafsu makan di hipotalamus.

## B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana efek pemberian ekstrak daun delima terhadap kadar GLP-1 pada tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak?
2. Apakah ekstrak daun delima dapat mempengaruhi kadar profil lipid?
3. Apakah ekstrak daun delima dapat menurunkan berat badan tikus lebih baik dibanding dengan obat kontrol?

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak daun delima memiliki efek penekan nafsu makan dilihat dari kadar GLP-1 pada tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

### Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut.



- a. Untuk mengetahui apakah ekstrak daun delima dapat mempengaruhi kadar GLP-1.
- b. Untuk mengetahui apakah ekstrak daun delima dapat mempengaruhi kadar profil lipid.
- c. Untuk mengetahui apakah ekstrak daun delima dapat menurunkan berat badan tikus lebih baik dibanding dengan obat kontrol.

#### **D. Manfaat Penelitian**

##### 1. Manfaat Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pengembangan ilmu, serta sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya yang ingin meneliti lebih lanjut dan mengembangkan produk herbal anti nafsu makan yang juga dapat berpengaruh sebagai produk herbal anti obesitas.

##### 2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi produk herbal yang aman dikonsumsi sebagai anti nafsu makan dan sebagai anti obesitas.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Obesitas

##### 1. Definisi

Obesitas dan berat badan berlebih merupakan suatu kondisi yang diakibatkan penumpukan lemak yang berlebih di dalam tubuh. Seseorang dikatakan berat badan berlebih bila BMI > 25 dan dikatakan obesitas bila memiliki BMI > 30 (WHO, 2021).

##### 2. Epidemiologi

Prevalensi berat badan berlebih dan obesitas di seluruh dunia telah meningkat dua kali lipat sejak tahun 1980, hingga mencapai hampir sepertiga penduduk dunia (Chooi, Ding and Magkos, 2019). Peningkatan prevalensi obesitas tidak hanya terjadi pada orang dewasa, tapi juga pada anak-anak dan remaja (Engin, 2017). Pada tahun 2016, WHO memperkirakan lebih dari 1,9 miliar orang dewasa berusia 18 tahun keatas mengalami berat badan berlebih, di mana lebih dari 650 juta diantaranya mengalami obesitas. Lebih dari 340 juta anak dan remaja usia 5-19 tahun menderita berat badan berlebih atau obesitas pada tahun 2016. Sementara itu, diperkirakan 38,2 juta anak di bawah 5 tahun mengalami berat badan berlebih atau obesitas pada tahun 2019 (WHO, 2021).

Obesitas juga dilaporkan menyebabkan 365.000 kematian yang sesungguhnya dapat dicegah pada tahun 2000 (Catenacci, Hill and Wyatt, 2009). Dampak kematian yang disebabkan oleh obesitas lebih banyak terjadi pada kelompok usia muda dibandingkan dengan kelompok usia lanjut (Engin, 2017).

##### 3. Patomekanisme Obesitas

Obesitas disebabkan oleh konsumsi diet tinggi lemak yang berlebihan, yang menyebabkan peradangan pada sistem saraf pusat yang mengatur homeostasis energi. Ketidakseimbangan yang terjadi akibat peradangan tersebut akan menyebabkan peningkatan berat badan. Saat asupan makanan melebihi kebutuhan energi yang diperlukan, maka terjadi



resistensi insulin yang disebabkan oleh hubungan antara konsumsi diet tinggi lemak, inflamasi yang terjadi di hipotalamus dan ketidakseimbangan pengendalian berat badan (Wisse and Schwartz, 2009).

Asupan makanan yang berlebihan menyebabkan peradangan seluler di otot, hati, jaringan adiposa dan pembuluh darah melalui berbagai mekanisme. Penderita obesitas mengalami inflamasi yang diakibatkan aktivasi sel imun di jaringan adiposa dan mekanisme sel otonom. Misalnya, paparan berbagai sel (adiposit, makrofag dan sel endotel) terhadap asam lemak jenuh seperti palmitat meningkatkan sinyal inflamasi melalui reseptor TLR4, sehingga mengaktifkan jalur transkripsi IKK $\beta$ -NF $\kappa$ B yang proinflamasi. Asupan makanan yang berlebihan juga memicu peradangan seluler dengan meningkatkan ROS, yang menyebabkan stress pada retikulum endoplasma dan melalui mekanisme lain. Respon peradangan ini akhirnya akan menyebabkan resistensi insulin. Segala bentuk inflamasi yang terjadi pada akhirnya menyebabkan pemblokiran sinyal dari leptin dan insulin, sehingga menyebabkan resistensi leptin dan resistensi insulin (Wisse and Schwartz, 2009).

Normalnya, saat energi sudah banyak disimpan di dalam tubuh maka leptin dan insulin akan memberi sinyal umpan balik negatif ke hipotalamus agar menghentikan penyimpanan energi dalam bentuk lemak. Namun, pada penderita obesitas yang mengalami resistensi leptin dan insulin maka hipotalamus menangkap sinyal bahwa simpanan lemak dalam tubuh berkurang, sehingga hipotalamus memicu respon adaptif agar asupan makanan ditingkatkan yang menyebabkan penambahan berat badan. Hal tersebut membantu menjelaskan bahwa dengan pembatasan diet saja tidak cukup untuk menjaga penurunan berat badan (Wisse and Schwartz, 2009).

#### 4. Hubungan Obesitas, Resistensi Insulin dan GLP-1

Obesitas dikaitkan dengan ketidakmampuan jaringan menangani efek insulin, yang kemudian berkembang menjadi resistensi insulin. Beberapa penelitian menunjukkan disfungsi jaringan adiposa merupakan salah satu faktor yang menyebabkan resistensi insulin dan DM tipe 2. Resistensi insulin yang dimaksud termasuk peningkatan produksi insulin, yang



menyebabkan hiperinsulinemia dan kegagalan kompensasi sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas, yang mengarah pada munculnya DM tipe 2 (Vendrell *et al.*, 2011).

GLP-1 berperan dalam menstimulasi sekresi insulin dari sel  $\beta$ -pankreas ketika ada asupan glukosa (Meloni *et al.*, 2013). Efek GLP-1 pada jaringan adiposa mirip seperti pada jaringan hati dan otot, yakni melalui sebuah reseptor spesifik GLP-1 dan secara struktur atau fungsi berbeda dengan yang ada di pankreas. Efek GLP-1 pada jaringan adiposa menunjukkan bahwa GLP-1 memiliki kemampuan untuk menginduksi proses lipolitik dan lipogenik. Reseptor GLP-1 dan fungsinya telah banyak diteliti menggunakan *cell line* adiposit 3T3-L1 dan menunjukkan efek lipolitik dan lipogenik yang bergantung pada dosis GLP-1. GLP-1 menstimulasi liposis pada adiposit 3T3-L1 dengan cara bergantung pada reseptor yang melibatkan *downstream adenylate cyclase/cAMP*. Vendrell *et al.* (2011) menunjukkan bahwa kadar GLP-1 pada jaringan adiposa berkorelasi positif dengan indeks model homeostasis pada penderita obesitas dengan resistensi insulin. Hal ini menunjukkan bahwa sistem GLP-1/reseptor GLP-1 pada jaringan adiposa dapat dijadikan kandidat untuk meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita obesitas (Vendrell *et al.*, 2011).

## 5. Tikus Obesitas

Obesitas pada tikus lebih mudah diperkirakan dengan BMI. BMI tikus wistar jantan yang normal berkisar antara 0,45 g/cm<sup>2</sup> hingga 0,68 g/cm<sup>2</sup>. Tikus wistar jantan dengan BMI di atas 0,68 g/cm<sup>2</sup> dikategorikan sebagai obesitas. BMI pada tikus dihitung dengan cara berat badan (g) dibagi dengan panjang<sup>2</sup> (cm<sup>2</sup>) (Novelli *et al.*, 2007).

Indeks Lee biasa digunakan sebagai pengukuran obesitas pada ekperimental tikus. Indeks Lee dihitung dengan cara akar pangkat 3 dari berat badan (g) dibagi dengan panjang hidung hingga anus (cm) dikalikan dengan 1000 (Lei *et al.*, 2007). Tikus dinyatakan obesitas bila nilai indeks Lee > 300 (Kosnayani *et al.*, 2021).



## B. Hormon Penekan Nafsu Makan (GLP-1)

*Glucagon-like Peptida 1* (GLP-1) merupakan salah satu hormon yang memengaruhi perilaku makan di hipotalamus. GLP-1 tergolong sebagai zat anoreksigenik yang menghambat rasa lapar sehingga dapat menurunkan nafsu makan. GLP-1 cenderung menimbulkan rasa kenyang dan mengurangi asupan makanan lebih lanjut (Hall and Guyton, 2016).

Saat makan, makanan yang masuk ke dalam lumen usus akan menyebabkan sekresi GLP-1. GLP-1 terutama disekresi oleh sel L endokrin di mukosa usus bagian distal, terutama di ileum dan kolon bagian distal. Setelah disekresi,

GLP-1 kemudian bersirkulasi ke dalam darah dan memiliki waktu paruh kurang dari 2 menit karena didegradasi dengan cepat oleh enzim dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) (Ladenheim, 2015).

Selain di gastrointestinal, GLP-1 juga terdapat di sistem saraf pusat yang terutama terletak di *Nucleus Solitary Tract* (NTS) di batang otak bagian kaudal (Ladenheim, 2015). NTS adalah nukleus yang menerima semua informasi dari aferen viseral dan merupakan bagian penting dari pusat pengaturan homeostasis internal, yang bekerjasama dengan pusat pengaturan kardiorespirasi dan gastrointestinal (AbuAlrob and Tadi, 2023). Sel saraf di NTS yang mengekspresikan GLP-1 akan mengirimkan stimulus ke beberapa wilayah otak yang akan mengatur perilaku makan dan energi (Ladenheim, 2015).

Sejumlah penelitian yang mengadministrasikan GLP-1 atau reseptor agonist GLP-1 menyebabkan penurunan asupan makanan, perlambatan pengosongan lambung dan menurunkan berat badan. Sedangkan, beberapa penelitian yang lebih lanjut mencoba melakukan blokade hubungan antara saluran pencernaan dan otak melalui vagotomi subdiafragma total atau dengan deafferentasi vagal kimiawi. Blokade tersebut menghambat aktivasi reseptor GLP-1 sehingga menyebabkan subjek penelitian mengonsumsi asupan makanan berlebih. Secara keseluruhan penelitian-penelitian ini mendukung peran GLP-1 perifer sebagai sinyal kenyang fisiologis (Ladenheim, 2015).



GLP-1 bereaksi bila berikatan dengan reseptor GLP-1 yang dimediasi dengan protein G. Pada tikus, ikatan GLP-1 dengan reseptornya ditemukan di pankreas, saraf enterik, saraf vagus, jantung, ginjal dan jaringan adiposa. Sementara di otak, mRNA reseptor GLP-1 terdistribusi di banyak area otak yang berhubungan dengan asupan makanan dan berat badan termasuk nukleus arkuata dan dorsomedial hipotalamus, nukleus parabrachial, nukleus accumbens (NAc), NTS dan area postrema (Ladenheim, 2015).

### C. Profil Lipid

Terdapat berbagai macam lipid dalam tubuh yakni meliputi trigliserida (lemak netral), kolesterol, fosfolipid, dan beberapa lipid lain yang kurang penting (Hall and Guyton, 2016). Kolesterol, trigliserida dan fosfolipid bersifat hidrofobik, sehingga ditranspor ke jaringan dalam bentuk lipoprotein. Ada beberapa macam lipoprotein yakni *High Density Lipoproteins* (HDL), *Low Density Lipoproteins* (LDL), *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL) dan *chylomicrons* (CM) (Shabana, Shahid and Sarwar, 2020).

Lipid darah yang abnormal seperti level trigliserida yang tinggi disertai level HDL yang rendah dikaitkan dengan berbagai penyakit seperti obesitas, diabetes dan penyakit kardiovaskular (Shabana, Shahid and Sarwar, 2020). Hipertrigliserida ditemukan pada penderita obesitas dan dikaitkan dengan tingginya presentase kasus infark miokard. Penderita obesitas juga menunjukkan kadar HDL yang rendah dan dikaitkan dengan resiko aterosklerosis dan penyakit jantung coroner (Bhatti, Akbri and Shakoora, 2001). Sementara itu, dilaporkan bahwa resiko penyakit jantung koroner menurun hingga 2-3% tiap terjadi kenaikan 1 mg/dL HDL (Shabana, Shahid and Sarwar, 2020).

Penderita obesitas menunjukkan level kolesterol yang tinggi. Beberapa penelitian juga mengonfirmasi bahwa penambahan berat badan dikaitkan dengan kadar kolesterol yang tinggi serta peningkatan tekanan darah, dan penyakit metabolik seperti DM. Level LDL dan VLDL meningkat pada penderita tas. LDL merupakan lipoprotein aterogenik yang utama dan peningkatan meningkatkan resiko penyakit jantung coroner (Bhatti, Akbri and Shakoora, ).





#### D. Delima

Delima (*Punica granatum L.*) tumbuh di beberapa negara dan tersebar di berbagai wilayah asia, termasuk Indonesia. Delima merupakan keluarga Punicaceae, termasuk keluarga pohon dan semak, dengan tinggi 1,5 hingga 5 m, cabang berduri tidak beraturan dan daun yang cerah (Carlos *et al.*, 2022). Daun delima berwarna hijau mengkilap, berbentuk bulat telur dan dapat tumbuh hingga 3 cm (Maphetu *et al.*, 2022).

Delima dilaporkan kaya akan alkaloid, flavonoid dan tannin (Maphetu *et al.*, 2022). Ekstrak daun delima mengandung total fenol, tannins, dan triterpenoid yang tinggi, serta asam ellagic yang berperan sebagai penangkal radikal bebas yang efisien (Cheurfa *et al.*, 2020). Ekstrak daun delima juga mengandung 33 asam lemak, termasuk asam lemak tak jenuh seperti omega 3, omega 6, omega 7 dan omega 9. Asam lemak tak jenuh ganda seperti yang terkandung pada ekstrak daun delima dilaporkan sangat penting bagi kesehatan, karena dapat mencegah dan memperbaiki efek diet tinggi lemak yang merusak. Diet tinggi lemak dapat menyebabkan inflamasi jaringan adiposa, resistensi insulin, meningkatkan kadar kolesterol darah, meningkatkan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular, dan menyebabkan apoptosis serta neuroinflamasi (Amri *et al.*, 2020).

Penelitian Amri et al (2017) menunjukkan bahwa pemberian terapi ekstrak daun delima dengan dosis 250 mg/kgbb sekali sehari selama 12 minggu pada tikus wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak-tinggi fruktosa dapat menurunkan berat badan tikus sebanyak 10,44%, lebih baik dibanding ekstrak minyak biji delima (6%), jus delima (7%), dan ekstrak kulit delima (9,4%). Ekstrak daun delima pada dosis tersebut memiliki efek yang signifikan dalam memperbaiki kadar LDL dan trigliserida. Ekstrak daun delima juga menunjukkan efek signifikan dalam memperbaiki kadar HDL (44%) dibanding kelompok yang hanya diberi diet tinggi lemak-tinggi fruktosa. Hanya ekstrak daun delima yang memberi efek signifikan terhadap perbaikan kadar HDL, sedangkan ekstrak minyak biji delima dan jus delima tidak mempunyai efek signifikan terhadap kadar HDL. Ekstrak daun delima juga memiliki efek menurunkan kadar kolesterol (Amri *et al.*, 2017). Das dan Barman (2012) melaporkan pemberian ekstrak daun delima dengan dosis 500 mg/kgBB sekali



sehari via oral selama 1 minggu pada tikus wistar yang diinduksi diabetes menyebabkan penurunan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL, serta peningkatan HDL (Das and Barman, 2012).

Daun delima memiliki efek poten dalam menghambat DPP-IV. DPP-IV yang terhambat menyebabkan peningkatan waktu paruh dan aktivitas fungsional GLP-1 (Sharma *et al.*, 2019). Penelitian Les *et al.* (2018) menyebutkan jus delima dapat menghambat DPP-IV (Les *et al.*, 2018). Pemberian jus delima disertai latihan fisik secara signifikan meningkatkan GLP-1, HDL, insulin dan menurunkan DPP-IV, LDL dan glukosa pada wanita yang menderita diabetes tipe 2. Namun, efek tersebut tidak ditemui pada kelompok yang hanya diberikan jus delima (Akbarpour *et al.*, 2021).

Lei *et al.* (2007) melakukan penelitian untuk melihat efek ekstrak daun delima pada tikus obese yang diinduksi dengan diet tinggi lemak. Mereka menggunakan ekstrak daun delima dengan dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB yang diberikan perhari via sonde selama 5 minggu. Hasil penelitian menunjukkan dosis 800 mg/kgBB dapat menurunkan berat badan, asupan makanan dan kadar trigliserida serum secara signifikan (Lei *et al.*, 2007).

#### E. Semaglutide (Agonist GLP-1)

Agonist GLP-1 menjadi salah satu pilihan terapi untuk DM tipe 2 dan obesitas sejak tahun 2005. Produk terbaru agonist GLP-1 dari Novo Nordisk adalah semaglutide. Semaglutide dapat memperlambat pengosongan lambung, berpotensi menurunkan berat badan sehingga efektif untuk terapi obesitas, efektif dalam pengobatan DM tipe 2 dan beresiko rendah dalam menyebabkan hipoglikemia (Hall, Isaacs and Clements, 2018). Semaglutide juga mengurangi resiko kardiovaskular pada pasien DM tipe 2. Semaglutide menurunkan asupan makanan dan menyebabkan penurunan berat badan tanpa menurunkan pengeluaran energi. Semaglutide secara langsung dapat masuk ke batang otak, nukleus septal dan hipotalamus, tapi tidak dapat menembus sawar darah otak. Semaglutide berinteraksi dengan otak melalui organ-organ sirkumventrikular dan beberapa lokasi tertentu didekat ventrikel (Sury *et al.*, 2020).

Semaglutide dirancang memiliki efek poten dan waktu paruh yang lama untuk meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan bagi penggunaanya (Kalra



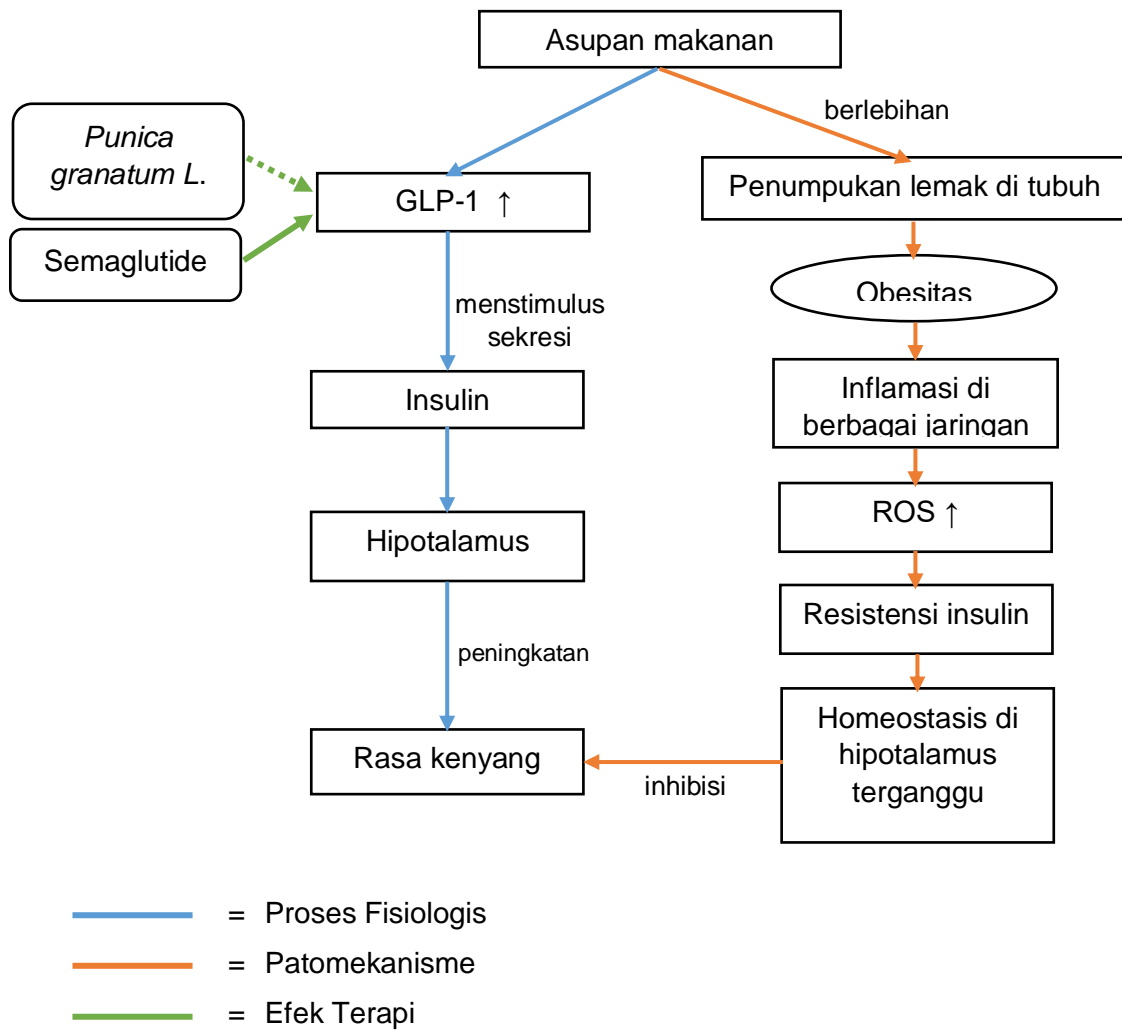
and Sahay, 2020). Beberapa penelitian menguji farmakokinetik semaglutide dan ditemukan bahwa waktu paruh semaglutide adalah sekitar 7 hari (Hall, Isaacs and Clements, 2018). Beberapa penelitian lain menyebutkan bahwa semaglutide memiliki waktu paruh sekitar 160 jam (Liu *et al.*, 2022).

Penelitian yang dilakukan Gabery et al (2020) menunjukkan hasil bahwa terapi semaglutide menurunkan berat badan tikus yang diberi diet tinggi lemak. Penelitian tersebut juga menyebutkan bahwa semaglutide dengan dosis 60 µg/KgBB yang diberikan selama 4 minggu pada tikus yang diberi diet tinggi lemak menunjukkan efek yang lebih baik dalam mengurangi hiperleptinemia dibandingkan dengan dosis 12 µg/KgBB. Selain itu disebutkan bahwa tikus yang diberi diet tinggi lemak dan terapi semaglutide dengan dosis 60 µg/KgBB menunjukkan kadar plasma GLP-1 yang melonjak 14 kali lipat lebih tinggi dibanding dengan tikus yang hanya diberi makan diet tinggi lemak saja tanpa terapi (Gabery *et al.*, 2020).

Penelitian Pan et al (2022) membuktikan bahwa semaglutide dapat mengurangi pembentukan lipid, mengurangi peradangan dan stress oksidatif pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa kolesterol total, trigliserida dan LDL menurun setelah tikus obes yang diinduksi diet tinggi lemak diberi terapi semaglutide 30 nmol/kg/day melalui intraperitoneal selama 12 minggu. Namun, tidak terjadi penurunan secara signifikan pada kadar HDL (Pan *et al.*, 2022).

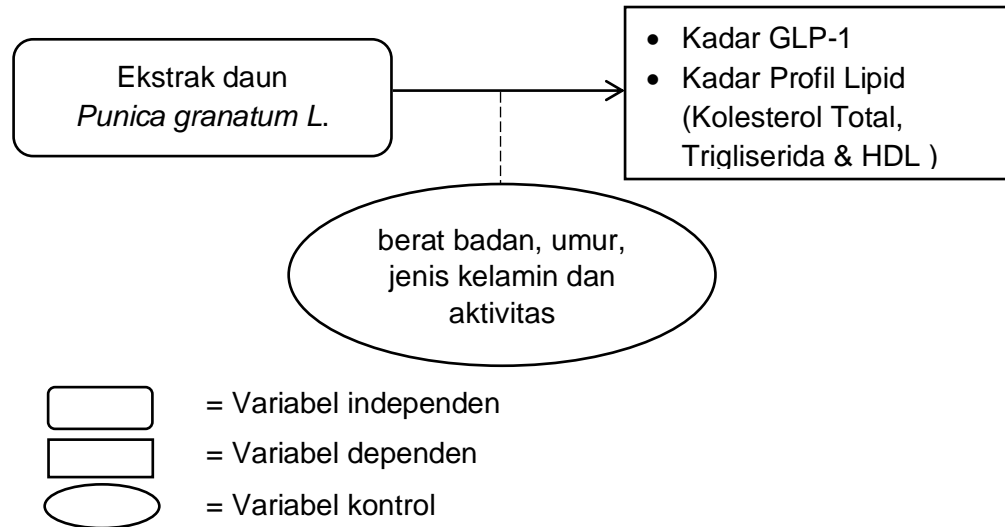


## F. Kerangka Teori



## G. Kerangka Konsep

Berdasarkan penelusuran kepustakaan yang dilakukan oleh peneliti, secara sistematis dapat disusun kerangka konsep penelitian yang digambarkan dengan skema sebagai berikut:



## H. Hipotesis

Dari rumusan permasalahan, maka hipotesis dari penelitian ini yaitu:

### 1. Hipotesis Nol (H<sub>0</sub>)

- Tidak ada efek pemberian ekstrak daun delima terhadap kadar GLP-1 pada tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak
- Ekstrak daun delima tidak dapat mempengaruhi kadar profil lipid
- Ekstrak daun delima tidak dapat menurunkan berat badan tikus lebih baik dibanding dengan obat kontrol

### 2. Hipotesis Alternatif (H<sub>a</sub>)

- Ada efek pemberian ekstrak daun delima terhadap kadar GLP-1 pada tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak
- Ekstrak daun delima dapat mempengaruhi kadar profil lipid
- Ekstrak daun delima dapat menurunkan berat badan tikus lebih baik dibanding dengan obat kontrol

