

Review: Zebrafish (*Danio rerio*) Sebagai Model Obesitas dan Diabetes Melitus Tipe 2

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Mira Hardianti

11171102



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

Review: Zebrafish (*Danio rerio*) Sebagai Model Obesitas dan Diabetes Melitus Tipe 2

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Mira Hardianti

11171102

Bandung, 23 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dr. Apt. Ari Yuniarto, M.Si.)
NIDN. 0418068702



(Dr. Apt. Patonah, M.Si.)
NIDN. 0402087302

ABSTRAK

Review: Zebrafish (*Danio rerio*) Sebagai Model Obesitas dan Diabetes Melitus Tipe 2

Oleh :

Mira Hardianti

11171102

Zebrafish (*Danio rerio*) merupakan spesies ikan air tawar tropis yang berukuran kecil berasal dari Asia Selatan dan Sungai Gangga di India. Zebrafish bisa diaplikasikan pada model obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Obesitas merupakan pemicu terjadinya DMT2. Tujuan dari review artikel ini dapat memberikan informasi dan meningkatkan pemahaman pembaca bahwa zebrafish merupakan model yang ideal untuk obesitas dan DMT2. Metode penulisan review artikel ini dilakukan dengan penelusuran artikel ilmiah terpublikasi bertaraf nasional dan internasional dengan menggunakan kata kunci berupa “Obesity, zebrafish, model” dan “DMT2, zebrafish, model”. Zebrafish model obesitas yang diinduksi makanan dan obat menunjukkan keunggulan menjadi obesitas seperti pada manusia dan mamalia lain. Selain itu, zebrafish model DMT2 yang diinduksi otohime B2, streptozotocin, larutan glukosa diperoleh hasil meningkatnya kadar glukosa darah. Pemberian alternatif terapi dari bahan alam pada zebrafish memberikan hasil yang relafan sehingga zebrafish bisa dipertimbangkan sebagai alternatif model hewan lain. Keuntungan menggunakan zebrafish sebagai model hewan penelitian yaitu zebrafish menghasilkan ratusan embrio, proses pembiakan yang cepat, kemudahan dalam pemeliharaan, harganya yang lebih murah dan secara anatomi fisiologi memiliki semua organ utama yang terlibat dalam proses metabolisme.

Kata Kunci : DM tipe 2, hewan, obesitas, zebrafish (*Danio rerio*).

ABSTRACT***Review: Zebrafish (Danio rerio) As A Model Of Obesity and Type 2 Diabetes Melitus*****By :****Mira Hardianti****11171102**

Zebrafish (Danio rerio) is a small tropical freshwater fish species native to South Asia and the Ganges river in India. Zebrafish can be applied to models of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Obesity is a trigger for T2DM. The aims of this article review can provide information and increase readers' understanding that zebrafish is an ideal model for obesity and T2DM. The article review method was carried out by tracing published scientific articles with national and international standards using keywords such as "Obesity, zebrafish, model" and "T2DM, zebrafish, model". Zebrafish models obesity induced by food and drug showed the advantages of being obese as in humans and other mammals. In addition, zebrafish model T2DM induced by otohime B2, streptozotocin, glucose solution can was as a result of increasing blood glucose levels. Giving alternative therapies from natural ingredients to zebrafish gives relevant results so that zebrafish can be considered as an alternative to other animal models. The advantages of using zebrafish as research animal models are that zebrafish produce hundreds of embryos, the breeding process is fast, easy to maintain, the price is cheaper and anatomically physiologically has all the main organs involved in the metabolic process.

Keywords: Animal, obesity, type 2 DM, zebrafish (Danio rerio).

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah rabbil'alamin, segala puji kehadiran Allah SWT yang tiada henti-hentinya karena atas segala berkah, rahmat dan ridho-Nya, penulis dapat menyelesaikan artikel ilmiah ini dengan judul **Review: Zebrafish (*Danio rerio*) Sebagai Model Obesitas dan Diabetes Melitus tipe 2** dengan baik. Artikel ilmiah merupakan salah satu syarat untuk mendapat gelar sarjana di Prodi S1 Fakultas Farmasi, Bhakti Kencana University Bandung.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan dan penulisan artikel ilmiah ini banyak sekali kendala yang dirasakan, namun hal tersebut dapat diatasi berkat dukungan dan bimbingan dari semua pihak. Maka oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan beribu-beribu terimakasih yang tidak terhingga kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penulisan dan penyusunan artikel ilmiah ini dan semoga Allah SWT membalas kebaikan berbagai pihak dengan pahala yang tidak terhingga kepada :

1. Rektor Bhakti Kencana University yaitu bapak Dr. Apt. Entris Sutrisno, MH.Kes.,;
2. Dekan Fakultas Farmasi Bhakti Kencana University Bandung yaitu ibu Dr. Apt. Patonah, M.Si, selaku;
3. Bapak Dr. Apt. Ari Yuniarto, M.Si, selaku dosen pembimbing utama yang telah membimbing, memberikan arahan dan ilmu yang luar biasa tidak terhingga banyak sekali manfaatnya bagi penulis, serta memberikan saran dan solusi dalam menghadapi kesulitan untuk menyelesaikan artikel ilmiah ini hingga naskah hasil review artikel penulis dapat diterima dan dipublikasikan di JSFK (Sinta 2);
4. Ibu Dr. Apt. Patonah, M.Si, selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, arahan, ilmu yang sangat bermanfaat kepada penulis, serta memberikan saran dan solusi dalam menghadapi kesulitan untuk menyelesaikan artikel ilmiah ini hingga naskah hasil review artikel penulis dapat diterima dan dipublikasikan di JSFK;
5. Bapak Apt. Aris Suhardiman, M.Si., selaku Prodi S1 Farmasi;
6. Ibu Dr. Apt. Elis Susilawati, M.Si, selaku wali dosen yang telah mengarahkan penulis dari pertama kuliah sampai sekarang;
7. Kedua orang tua tercinta, Bapak Endang dan Ibunda Siti Mariah yang telah memberikan segala dukungan baik moril maupun materil yang tanpa batas serta doa-doa tanpa henti kepada penulis hingga penulis dapat melewati segala proses dan tantangan dalam menyelesaikan artikel ilmiah ini;

8. Keempat kakak tersayang, Santi Nurhasanah, Dendy Erpiana, Asep Saripulhak dan Eka Purwanti yang selalu menyemangati penulis dan memberikan dukungan moril maupun materil dalam menyelesaikan artikel ilmiah ini;
9. Sahabat seperjuangan yang selalu menyemangati setiap harinya;

Penulis sangat menyadari bahwa dalam proses penulisan dan penyusunan artikel ilmiah ini masih sangat jauh dari kata sempurna, sehingga penulis mengharapkan berbagai bentuk saran dan kritikan yang akan membangun penulis menjadi lebih baik dari semua pihak. Semoga artikel ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pembaca terutama untuk mahasiswa/mahasiswi kelompok keilmuan farmakologi dan farmasi klinik.

Bandung, 14 Juni 2021



(Mira Hardianti)

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang.....	1
I.2 . Rumusan Masalah	3
I.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan khusus	3
I.4. Hipotesis Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Definisi dan Habitat Zebrafish.....	4
II.2. Anatomi dan Fisiologi Zebrafish	4
II.3. Klasifikasi Spesies <i>Danio</i>	5
II.4. Daur Hidup / Siklus Hidup Zebrafish	6
II.5. Pengaruh Usia Zebrafish Dalam Pemilihan Model Penyakit	7
II.6. Zebrafish Sebagai Model Obesitas	7
II.6.1. Definisi Obesitas	7
II.6.2. Klasifikasi Obesitas.....	8
II.6.3. Etiologi Obesitas	8
II.6.4. Patofisiologi Obesitas.....	8
II.6.5. Terapi Farmakologi Obesitas	9
II.6.6. Terapi Non Farmakologi Obesitas Untuk Zebrafish	9
II.6.7. Aplikasi Zebrafish Sebagai Model Obesitas	9
II.7. Zebrafish Sebagai Model Diabetes Melitus Tipe 2.....	10
II.7.1. Definisi Diabetes Melitus	10
II.7.2. Klasifikasi Diabetes Melitus	10
II.7.3. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2	11
II.7.4. Terapi Farmakologi Diabetes Melitus Tipe 2.....	12

II.7.5. Terapi Non Farmakologi DMT2	12
II.7.6. Aplikasi Zebrafish Sebagai Model DMT2	13
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	14
III.1 Waktu Penelitian	14
III.2. Subjek Penelitian	14
III.3. Metode Pengumpulan Data	14
1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review.....	14
2. Kriteria Literatur Review	14
3. Tahapan Artikel Ilmiah	15
III.4. Bahan.....	16
III.5. Analisis Data	16
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	17
BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN	18
V.1. Hasil Kajian Literatur Review	18
V.2. Pembahasan	18
V.2.1. Zebrafish Sebagai Model Obesitas.....	18
V.2.2. Metode Induksi Zebrafish Sebagai Model Obesitas.....	19
V.2.3. Pengukuran Volume Jaringan Adiposa Viseral pada zebrafish	21
V.2.4. Pengukuran kadar glukosa darah puasa dan triasilgliserol (TG) plasma	22
V.2.5. Parameter Zebrafish Sebagai Model Obesitas	22
V.2.6. Zebrafish Sebagai Model Diabetes Melitus Tipe 2	25
V.2.7. Metode Induksi Zebrafish Sebagai Model Diabetes Melitus Tipe 2.....	26
V.2.8. Pengukuran Tes Toleransi Glukosa Pada Zebrafish	28
V.2.9. Pengobatan Antidiabetes Melitus Tipe 2 Pada Zebrafish	28
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	30
VI.1. Kesimpulan	30
VI.2. Saran.....	30
DAFTAR PUSTAKA.....	31

DAFTAR TABEL

Tabel II.1. Klasifikasi obesitas berdasarkan indek massa tubuh (IMT).....	8
Tabel II.2. Obat untuk manajemen berat badan jangka panjang.....	9
Tabel III.1. Hasil temuan literatur dan literatur terpilih.....	15
Tabel V.1 Aplikasi zebrafish sebagai model obesitas	18
Tabel V.2. Pemberian makan zebrafish setiap kelompok perlakuan.	20
Tabel V.3. Aplikasi Zebrafish Sebagai Model Diabetes Melitus Tipe 2	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur Anatomi Zebrafish	4
Gambar 2.2. Spesies <i>Danio</i> besar	5
Gambar 2.3. Kelompok spesies <i>Danio choprae</i>	5
Gambar 2.4. Sub kelompok spesies <i>Danio albolineatus</i>	6
Gambar 2.5. Spesies <i>Danio rerio</i>	6
Gambar 2.6. Siklus hidup zebrafish (<i>Danio rerio</i>)	6
Gambar 2.7. Patofisiologi DM Tipe 2	11
Gambar 2.8. Terapi Farmakologi DMT2.....	12
Gambar 5.1. Pembagian kelompok perlakuan model obesitas	21
Gambar 5.2. GTE mengurangi volume jaringan adipositas visceral pada larva zebrafish.....	23
Gambar 5.3. Pengaruh GTE terhadap Zebrafish	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Bukti Submit Artikel Review ke JSFK.....	39
Lampiran 2: Bukti artikel review masuk tahap dalam review oleh reviewer pihak jurnal	40
Lampiran 3. Keputusan Pertama Editor.....	42
Lampiran 4. Keputusan Editor Naskah Diterima.....	45
Lampiran 5. Bukti LOA.....	46
Lampiran 6. Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	47
Lampiran 7. Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line.....	48
Lampiran 8. Hasil Pengecekan Plagiarisme oleh LPPM	49
Lampiran 9. Bukti Perizinan Memakai Tanda Tangan Virtual Dosen Pembimbing Utama.....	50
Lampiran 10. Bukti Perizinan Memakai Tanda Tangan Virtual Dosen Pembimbing Serta	51
Lampiran 11. Kartu Bimbingan Tugas Akhir II dengan Dosen Pembimbing Utama.....	52
Lampiran 12. Kartu Bimbingan Tugas Akhir II dengan Dosen Pembimbing Serta	53

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
DIO	Diet-Induksi-Obesitas
DMT2	Diabetes Melitus Tipe 2
DPF	<i>Day Post Fertilization</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
GTE	<i>Green Tea Ekstrak</i>
HPF	<i>Hours Post Fertilization</i>
IMT	Indek Massa Tubuh
OF	<i>Overfeeding</i>
PM	Palmaria Mollis
TG	Trigliserida
TZDs	Thiazolidinediones

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang

Prevalensi obesitas dan *overweight* dalam beberapa dekade terakhir terus mengalami peningkatan di seluruh dunia (Zang et al., 2018). Obesitas menjadi pemicu terjadinya diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) (Baynest, 2015). Tahun 2016, secara global populasi orang dewasa yang berusia >18 tahun mengalami *overweight* sebanyak >1,9 miliar orang, dan dari data tersebut populasi orang dewasa yang mengalami obesitas >650 juta (WHO, 2020). Prevalensi *overweight* di Asia dan Pasifik, pada tahun 2018 diperkirakan sekitar 15,7 juta jiwa pada anak-anak dibawah umur 5 tahun (UNICEF, 2019). Prevalensi obesitas di Indonesia pada tahun 2018 yang berusia ≥ 18 tahun yaitu meningkat sebanyak 21,8% (Risikesdas, 2018).

Selanjutnya secara global prevalensi DM mengalami peningkatan dari tahun ke tahun, dan sekitar 1 dari 11 orang dewasa di seluruh dunia mengidap DM, dengan 90% diantaranya menderita DMT2. Di Asia, negara Cina dan India adalah dua negara dengan prevalensi tertinggi DMT2 (Zheng et al., 2018). Di negara Indonesia, Prevalensi DMT2 tahun 2018 berdasarkan pemeriksaan darah yang berusia ≥ 15 tahun yaitu terdeteksi sebanyak 10,9% (Risikesdas, 2018). Aktivitas yang minimal dan pola makan yang tidak sehat merupakan pendorong penting dari epidemi global untuk DMT2 (Zheng et al., 2018).

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang berlebihan didalam tubuh yang mempengaruhi kesehatan manusia (WHO, 2020). Obesitas memiliki korelasi terhadap munculnya sindrom metabolik (Andersen et al., 2016). Sindrom metabolik didefinisikan sebagai kelainan metabolik yang berhubungan dengan penyakit gangguan metabolisme glukosa, obesitas, dislipidemia dan hipertensi (Heckler dan Kroll, 2017; Yuniarto et al., 2019). DMT2 merupakan penyakit yang ditandai dengan kekurangan (defisiensi) insulin parsial karena terjadinya resistensi insulin perifer (Heckler dan Kroll, 2017).

Terapi farmakologi untuk anti-obesitas yaitu orlistat dengan mekanisme menghambat enzim lipase dan mengurangi serapan lemak makanan di usus kecil sekitar 30%. Efek samping dari obat tersebut yaitu tinja berlemak dan meningkatnya buang air besar (Schindler dan Engeli, 2020). Selanjutnya terapi farmakologi untuk DMT2 yaitu menggunakan metformin (Marín-peñalver et al., 2016; Vieira et al., 2019; Wróbel et al., 2017). Mekanisme kerja dari metformin yaitu bekerja secara langsung maupun tidak langsung dihati untuk menurunkan produksi glukosa dan bekerja di usus untuk

meningkatkan pemanfaatan glukosa, dengan kata lain metformin dapat menurunkan resistensi insulin (Diani dan Pulungan, 2016; Rena et al., 2017; Vieira et al., 2019). Penggunaan metformin dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan kekurangan vitamin B12 dan asam folat (Zhou et al., 2018). Terapi farmakologi menyebabkan beberapa efek samping, sehingga disarankan alternatif lain yang memiliki efek samping yang lebih sedikit yaitu menggunakan alternatif dari bahan alam (Benchoula et al., 2019).

Model obesitas dan DMT2 bisa diaplikasikan pada hewan uji rodent (hewan pengerat) seperti tikus, mencit karena memiliki kesamaan anatomi, fisiologi dengan manusia serta memiliki masa hidup yang relatif pendek dan mudah untuk ditangani (Fernandes et al., 2016; Husna et al., 2019). Hewan uji rodent memiliki kekurangan seperti sarana prasarana harus memadai dan perlu tenaga kerja yang handal. Sehingga dapat dipertimbangkan menggunakan alternatif hewan uji lain yaitu menggunakan hewan uji zebrafish (*Danio rerio*).

Zebrafish (*Danio rerio*) yang sebelumnya disebut *Brachydanio rerio* merupakan spesies ikan air tawar tropis yang berukuran kecil yang berasal dari Asia Selatan dan sungai gangga di India. Di Habitat aslinya, zebrafish biasanya ditemukan di dekat dasar air untuk menghindari diri dari predator. Selama beberapa puluh tahun terakhir, zebrafish telah menjadi organisme model yang populer untuk digunakan dalam penelitian genetika vertebrata, pengembangan, regenerasi, dan toksikologi. Zebrafish merupakan bagian dari keluarga *Cyprinidae* (Meyers, 2018; Teame et al., 2019). Zebrafish memperlihatkan pola sirkadian yaitu beraktivitas pada siang hari dan beristirahat di malam hari. Zebrafish juga mampu menyadari ada ancaman, sehingga perilakunya yang ditunjukkan berubah menjadi gelisah atau tidak bergerak, penurunan nafsu makan, dan peningkatan agresi (Reed dan Jennings, 2011).

Keuntungan menggunakan zebrafish sebagai model hewan penelitian yaitu zebrafish memiliki kemampuan menghasilkan ratusan embrio setiap hari, proses pembiakan yang cepat, kemudahan dalam pemeliharaan, harganya yang lebih murah dan memiliki kesamaan gen yang menyerupai manusia atau mamalia (Holtzman et al., 2016; Yuniarto et al., 2017). Sebagai tambahan, zebrafish secara anatomi dan fisiologi memiliki semua organ utama yang terlibat dalam proses metabolisme dan dapat digunakan untuk mempelajari beberapa gangguan metabolisme pada manusia seperti penyakit hati berlemak non alkohol, DMT2, dislipidemia, dan penyakit hati lainnya (Teame et al., 2019).

Meskipun zebrafish memiliki beberapa kesamaan dengan manusia, namun zebrafish memiliki keterbatasan seperti ketidaksamaan beberapa organ contohnya sistem pernapasan dan sistem reproduksi. Sehingga hal tersebut menjadi kendala bahwa zebrafish tidak bisa diaplikasikan pada model respirasi dan reproduksi seperti pada manusia (Teame et al., 2019).

Beberapa contoh aplikasi zebrafish pada berbagai model penyakit yang ada pada manusia yang berhasil diaplikasikan di zebrafish yaitu distrofi otot duchenne, melanoma manusia, leukemia limfoblas akut, penyakit ginjal polistik, penyakit parkinson, penyakit metabolisme, gangguan jantung, gangguan saluran pencernaan, sistem imunitas, kanker, dan osteoporosis (Teame et al., 2019; Yuniarto et al., 2017). Namun yang akan dibahas secara fokus pada review artikel ini yaitu mengenai model obesitas dan DMT2 karena beberapa penelitian sudah banyak terarah pada model penyakit tersebut dan berhasil diaplikasikan pada zebrafish.

Tujuan dari review artikel ini dapat memberikan informasi dan meningkatkan pemahaman pembaca bahwa zebrafish merupakan model yang ideal untuk obesitas dan DMT2.

I.2 . Rumusan Masalah

1. Apakah zebrafish (*Danio rerio*) bisa diaplikasikan sebagai model obesitas dan diabetes melitus tipe 2 ?

I.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan dan harapan dari review artikel ini dapat memberikan informasi dan meningkatkan pemahaman tentang model obesitas dan DMT2 yang bermanfaat untuk memahami lebih jauh patofisiologi obesitas dan DMT2 serta target-target obat yang berasal dari bahan alam.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui bahwa model penyakit eksperimental seperti obesitas dan diabetes melitus tipe 2 bisa diaplikasikan pada hewan uji zebrafish (*Danio rerio*).

I.4. Hipotesis Penelitian

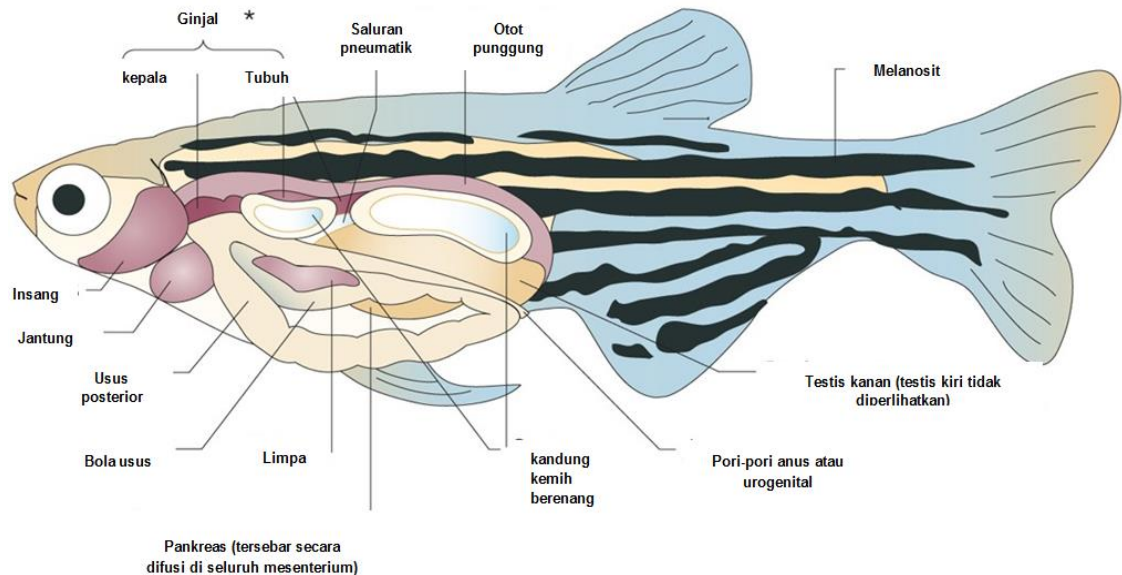
Zebrafish (*Danio rerio*) dapat diaplikasikan sebagai model obesitas dan diabetes melitus tipe 2.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Definisi dan Habitat Zebrafish

Zebrafish (*Danio rerio*) merupakan spesies monofiletik dalam *family Cyprinidae*, dengan ciri sirip ekor bilobate, dan merupakan anggota dari ikan bersirip pari. Habitat zebrafish di alam liar yaitu lebih menyukai perairan dengan aliran air yang pelan dan memiliki sedikit predator, sedangkan untuk habitat di laboratorium zebrafish harus menyesuaikan dengan habitat aslinya. Zebrafish akan hidup pada kondisi air yang jernih dan basa dengan pH 8, serta kondisi suhu berkisar 20-33°C (Holtzman et al., 2016).

II.2. Anatomi dan Fisiologi Zebrafish



Gambar 2.1. Struktur Anatomi Zebrafish, sumber : (White et al., 2013)

Zebrafish memiliki kesamaan struktur anatomi dengan mamalia, seperti otak, jantung, hati, limpa, pankreas, kantung empedu, usus, ginjal, testis, dan ovarium seperti yang tertera pada gambar 2.1. Ginjal juga merupakan tempat haematopoiesis pada zebrafish (White et al., 2013). Zebrafish memiliki fisiologi jantung yang mengalami proses morfogenetik seperti pada manusia. Selain itu struktur nefron dan sel-sel ginjal pada zebrafish hampir mirip dengan ginjal yang dimiliki oleh manusia. Fisiologi mata yang dimiliki zebrafish hampir mirip dengan mata yang dimiliki oleh manusia, dan jika dibandingkan dengan tikus, penglihatan zebrafish lebih menyerupai manusia karena bentuknya didominasi oleh sel kerucut sedangkan pada tikus penglihatannya didominasi oleh sel batang (William, 2017). Sebagai tambahan, jaringan adiposa pada zebrafish memiliki fungsi yang hampir sama dengan jaringan adiposa pada mamalia yaitu

mengelola lipid sebagai respon terhadap pembatasan makanan dan mengakumulasi peningkatan lipid sebagai respon terhadap kelebihan kalori (Elemans et al., 2019). Pankreas zebrafish memiliki fungsi yang sama dengan mamalia seperti homeostasis glukosa, termasuk memproduksi dan mensekresi insulin, somatostatin, dan enzim pencernaan seperti amilase (Benchoula et al., 2019). Zebrafish juga dapat meregenerasi sel β pankreas sepanjang hidupnya. Hal tersebut dikarenakan adanya sinyal adenosin yang mendorong untuk terjadinya regenerasi sel β pada zebrafish (Matsuda, 2018).

II.3. Klasifikasi Spesies *Danio*

Klasifikasi spesies *Danio* menurut (McCluskey dan Postlethwait, 2015), yaitu :

- 1) Spesies *Danio* besar



Gambar 2.2. Spesies *Danio* besar, sumber (McCluskey dan Postlethwait, 2015)

Terbagi menjadi *Danio feegradei* dan *Danio dangila*, yang merupakan spesies tipe dari genus yang konsisten pulih basal dibanding *Danio* lainnya (McCluskey dan Postlethwait, 2015).

- 2) Kelompok spesies *Danio choprae*



Gambar 2.3. Kelompok spesies *Danio choprae*, sumber (McCluskey dan Postlethwait, 2015)

Kelompok spesies *Danio choprae* ditemukan sebagai klade monofiletik, dan terbagi menjadi tiga spesies yaitu *Danio chopra*, *Danio erythromicron*, dan *Margaritatus* (McCluskey dan Postlethwait, 2015).

- 3) Sub kelompok spesies *Danio albolineatus*



Gambar 2.4. Sub kelompok spesies *Danio albolineatus*, sumber (McCluskey dan Postlethwait, 2015)

Klade sub kelompok spesies *Danio albolineatus* terbagi menjadi empat taksa, yaitu *Danio albolineatus*, *Danio roseus*, *Danio kerri*, dan *Danio* spesies *hikari* (McCluskey dan Postlethwait, 2015).

4) Spesies *Danio rerio*

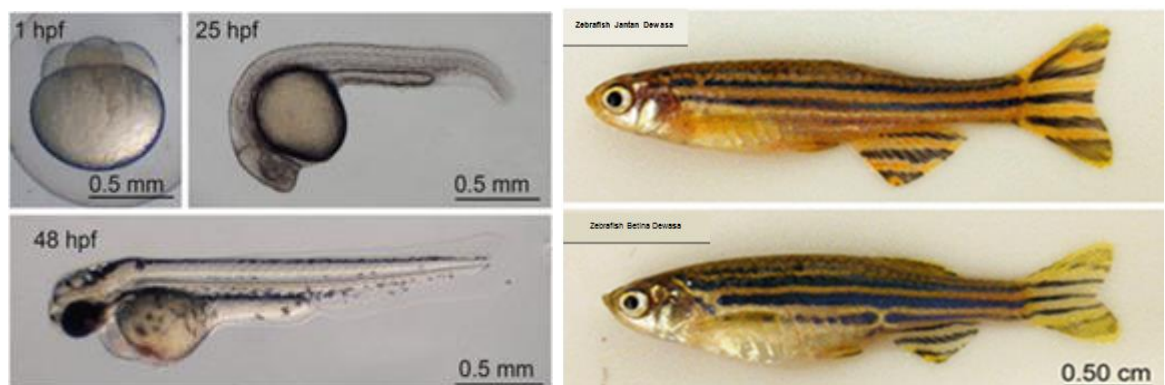


Gambar 2.5. Spesies *Danio rerio*, sumber (McCluskey dan Postlethwait, 2015)

Diantara semua spesies *danio*, hanya *Danio rerio* yang direkomendasikan sebagai model hewan penelitian, karena ukuran tubuhnya yang kecil, proses pembiakan yang cepat dan tinggi, embrio berkembang dengan transparan secara eksternal, dan kemudahan dalam kultur laboratorium, sehingga banyak alat yang dirancang untuk diaplikasikan pada zebrafish (McCluskey dan Postlethwait, 2015).

II.4. Daur Hidup / Siklus Hidup Zebrafish

Daur hidup zebrafish, dimulai dari telur selanjutnya menjadi larva dan hingga menjadi zebrafish dewasa, sebagaimana pada gambar (2.6).



Gambar 2.6. Siklus hidup zebrafish (*Danio rerio*), sumber : (Holtzman et al., 2016)

Embrio zebrafish berkembang dengan cepat, pada 1 hpf (*hourst post fertilization* = jam pasca pembuahan) embrio zebrafish memiliki empat sel kutub yang berada di atas satu

sel kuning telur dan terbentuk melalui pembelahan sel. Kemudian setelah 25 hpf, embrio memiliki sumbu tubuh yang jelas dengan organ yang belum sempurna. Embrio pada 48 hpf memiliki dasar dari sebagian organ utama, contohnya jantung di bagian perut dan mata. Zebrafish memiliki masa generasi yang cepat, mencapai usia dewasa pada 3 bulan pasca pembuahan dengan rata-rata umur mencapai 2-3 tahun. Zebrafish jantan dewasa memiliki ciri bentuk tubuh yang ramping dengan corak kuning dan sirip dubur yang lebih besar. Sedangkan zebrafish betina berukuran lebih besar dan memiliki corak yang lebih putih (Holtzman et al., 2016).

II.5. Pengaruh Usia Zebrafish Dalam Pemilihan Model Penyakit

Metode DIO (diet induksi obesitas) dapat diaplikasikan pada model hewan zebrafish. Pemberian makan berlebih bisa dimulai sejak zebrafish berusia 5 dpf (*day post fertilization*), sedangkan pada hewan pengerat pemberian makan berlebih dimulai setelah penyapihan yaitu berusia 3 minggu setelah lahir. Hal tersebut dapat dikatakan lebih menguntungkan dalam segi waktu (Zang et al., 2018).

Zebrafish dengan usia 4-11 bulan lebih dipilih untuk digunakan pada metode induksi yang menggunakan larutan glukosa dibandingkan dengan zebrafish yang berusia 1-3 tahun (Connaughton et al., 2016). Pada zebrafish larva, pengumpulan darah untuk pengukuran glukosa dapat dilakukan dengan uji fluoresin enzim gabungan. Sedangkan untuk zebrafish dewasa, pengambilan darah lebih sulit karena ukuran badannya yang hanya 3-4 cm. Sehingga diharuskan menggunakan alternatif lain yaitu menggunakan metode pengukur glukosa genggam (Zang et al., 2018). Secara umum, pengambilan darah pada zebrafish larva dan dewasa yaitu menggunakan metode syok hipotermal (dengan menggunakan es batu). Zebrafish yang terpapar air es menunjukkan berhentinya detak jantung setelah 10 menit namun ketika dipindahkan ke air tawar zebrafish kembali pulih (Lidster et al., 2017).

II.6. Zebrafish Sebagai Model Obesitas

II.6.1. Definisi Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai konsekuensi ketidakseimbangan antara kalori yang masuk dengan energi yang dikeluarkan oleh tubuh (Faillaci et al., 2018). Kelebihan kalori dalam makanan yang dikonsumsi akan disimpan dalam bentuk lemak, sehingga akan meningkatkan massa jaringan adiposa (Vargas, 2018).

II.6.2. Klasifikasi Obesitas

Klasifikasi obesitas dapat ditentukan berdasarkan perhitungan indeks masa tubuh (IMT), sebagai berikut :

Tabel II.1. Klasifikasi obesitas berdasarkan indeks masa tubuh (IMT). Sumber (Marín-peñalver et al., 2016)

Indeks Massa Tubuh	(kg/m ²)
Berat badan normal	18.5-24.9
<i>Overweight</i> kelas 1	25-26.9
<i>Overweight</i> kelas 2	27-29.9
Obesitas tingkat 1	30-34.9
Obesitas tingkat 2	35-39.9
Obesitas tingkat 3 (morbid)	40-49.9
Obesitas tingkat 4 (ekstrim)	≥ 50

II.6.3. Etiologi Obesitas

Etiologi obesitas terjadi karena faktor genetik dan faktor lingkungan (DiPiro et al., 2020). Faktor lingkungan, memberikan pengaruh terhadap IMT. Aktivitas yang minimal dan mengonsumsi makanan yang tinggi lemak secara berlebihan menjadi faktor utama dalam etiologi obesitas (Hebebrand et al., 2017).

II.6.4. Patofisiologi Obesitas

Patofisiologi obesitas yang disebabkan karena genetik, menurut Gadde, et al., dapat diidentifikasi dari 140 daerah kromosom genetik yang menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan genetik dengan obesitas (Gadde et al., 2018). Sedangkan penyebab obesitas dari faktor lingkungan yaitu terjadi ketika terganggunya mekanisme homeostatis, contohnya meningkatnya konsumsi makanan padat energi dan lunak, mengonsumsi minuman yang tinggi lemak dan/atau gula sehingga menghasilkan respon rasa kenyang yang kurang kuat dibanding makanan yang tinggi karbohidrat, dan hal tersebut mengarah ke fenomena konsumsi berlebihan serta meningkatkan resiko obesitas (Baqai dan Wilding, 2015). Menurut Hernadez et al., ketika periode asupan energi lebih besar dari pengeluarannya maka akan meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas dalam sirkulasi sistemik serta meningkatkan akumulasi lipid di otot rangka dan hati, menghasilkan lipotoksitas yang meningkatkan resistensi insulin, dislipidemia, penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) dan hipertensi arteri. Bersamaan dengan resistensi insulin, insulinopenia dapat terjadi akibat akumulasi lipid

di pankreas yang diikuti oleh apoptosis. Perubahan tersebut akan mendorong berkembang terjadinya diabetes melitus tipe 2 (Hernández et al., 2019).

II.6.5. Terapi Farmakologi Obesitas

Terapi farmakologi untuk model obesitas jangka panjang, dapat memakai obat-obat sebagai berikut :

Tabel II.2. Obat untuk manajemen berat badan jangka panjang, sumber : (Gadde et al., 2018)

Obat	Penurunan Berat badan 1 tahun, dikurangi plasebo	Efek Samping
Orlistat	3%	Meningkatnya buang air besar, kentut disertai keluarnya cairan
Lorsaserin	3,0-3,6%	Sakit kepala, pusing, letih, mual, mulut kering, sembelit, batuk, hipoglikemia pada penderita diabetes
Liraglutida	4,0-5,4%	Mual, muntah, diare, konstipasi, sakit perut, sakit kepala, hipoglikemia
Phentermine / topiramate	8,6-9,3%	Pusing, insomnia, konstipasi, mulut kering
Naltrexone / bupropion	3,3-4,8%	Mual, muntah, sakit kepala, susah tidur, diare

II.6.6. Terapi Non Farmakologi Obesitas Untuk Zebrafish

Terapi non farmakologi obesitas untuk zebrafish dapat menggunakan alternatif dari bahan alam seperti *Green Tea Extract* (GTE), *palmaria mollis*, dan bubuk kayu manis (Kaur et al., 2019; Nakayama et al., 2018; Zang, et al., 2019).

II.6.7. Aplikasi Zebrafish Sebagai Model Obesitas

Zebrafish merupakan model yang sesuai untuk digunakan dalam mempelajari gangguan metabolisme. Hal ini dikarenakan zebrafish mempunyai organ penting yang memiliki kemampuan dalam mengatur homeostasis energi serta metabolisme sebagaimana pada mamalia, termasuk organ pencernaan, dan jaringan adiposa. Zebrafish juga memiliki kemampuan dalam pengaturan nafsu makan, regulasi insulin dan penyimpanan lipid yang dapat dikembangkan dengan baik (Zang et al., 2018).

II.7. Zebrafish Sebagai Model Diabetes Melitus Tipe 2

II.7.1. Definisi Diabetes Melitus

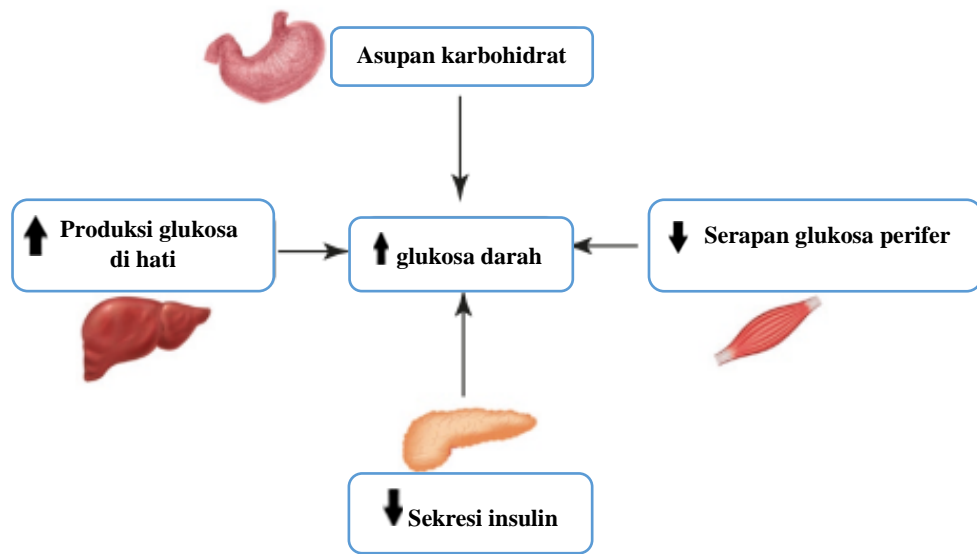
Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai sekelompok gangguan metabolik kronik yang terjadi baik karena resistensi insulin atau karena produksi insulin yang tidak mencukupi di pankreas, yang keduanya dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah atau biasa disebut hiperglikemia (Tabassum et al., 2015). Hiperglikemia dapat didefinisikan sebagai kondisi peningkatan kadar glukosa darah >140 mg/dL tanpa riwayat diabetes sebelumnya atau hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) $>6,5\%$ (Viana et al., 2014).

II.7.2. Klasifikasi Diabetes Melitus

DM diklasifikasikan menjadi beberapa kategori, yaitu DMT1, DMT2, diabetes gestasional dan diabetes monogenik (Baynest, 2015; Heckler dan Kroll, 2017).

- a) DMT1 dapat didefinisikan sebagai penyakit yang ditandai dengan kerusakan sel β pankreas, dengan atau tanpa terjadinya autoimun, yang menyebabkan kekurangan insulin absolut (Baynest, 2015);
- b) DMT2 merupakan penyakit yang disertai dengan defisiensi (kekurangan) insulin parsial karena resistensi insulin perifer (Heckler dan Kroll, 2017). Selain itu, obesitas juga menjadi pemicu terjadinya DM tipe 2 (Baynest, 2015);
- c) DM gestasional didefinisikan sebagai intoleransi glukosa dengan berbagai tingkat keparahan pada wanita hamil (Yeni et al., 2020). Diabetes melitus gestasional biasanya terjadi pada trimester kehamilan (Baynest, 2015);
- d) DM monogenik digambarkan pada orang-orang dengan cacat genetik fungsi sel beta, orang dengan penyakit pankreas eksokrin dan orang-orang dengan disfungsi pankreas yang disebabkan oleh obat-obatan, bahan kimia atau infeksi dengan mencakup kurang dari 10% kasus DM (Baynest, 2015).

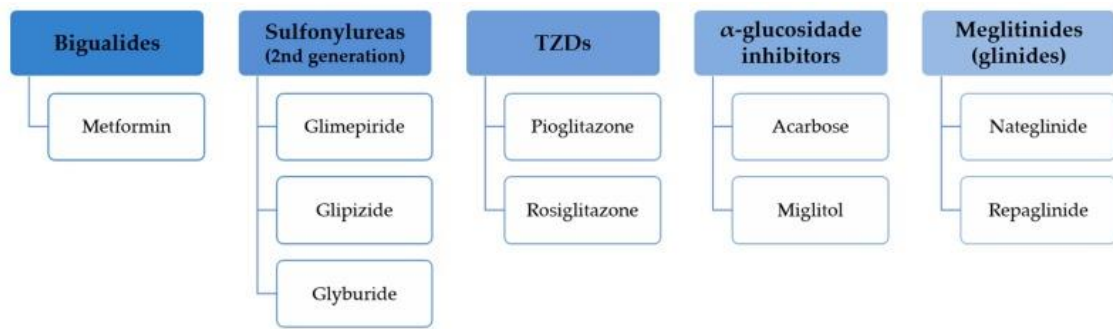
II.7.3. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2



Gambar 2.7. Patofisiologi DM Tipe 2, sumber : (Kesavadev et al., 2019)

Patofisiologi DM tipe 2 yaitu terjadi ketika asupan karbohidrat berlebihan dalam tubuh sehingga menjadi pemicu perkembangan DM tipe 2 dengan meningkatnya glukosa dalam darah. Dalam keadaan insulin normal, produksi glukosa di hati ditekan oleh insulin. Namun, jika terjadi resistensi insulin di hati, glukoneogenesis akan berlanjut selama keadaan basal (kondisi ketika fisik beristirahat tetapi tidak tidur) bahkan ketika tingkat insulin puasa tinggi sehingga menyebabkan hiperglikemia (Kesavadev et al., 2019). Glukoneogenesis didefinisikan sebagai produksi glukosa dari sumber non-karbohidrat contohnya seperti piruvat, laktat, dan gliserol (Khan dan Chakrabarti, 2015). Ketika terjadi resistensi insulin pada jaringan perifer, serapan glukosa pasca makan maupun sesudah makan terjadi sehingga menyebabkan sel β gagal mensekresikan kebutuhan insulin (Kesavadev et al., 2019; Skyler et al., 2017). Resistensi insulin merupakan keadaan dimana berkurangnya kemampuan insulin untuk bekerja dengan tindakan biologis pada berbagai konsentrasi. Ketika kegagalan sel β berlangsung, sekresi insulin menjadi tidak cukup untuk mencegah peningkatan produksi glukosa (Kesavadev et al., 2019). Resistensi insulin berkembang dengan penumpukan lemak di hati, otot, pankreas serta terjadinya penurunan fungsi sel β , dan akhirnya bisa menyebabkan kematian sel β (Skyler et al., 2017).

II.7.4. Terapi Farmakologi Diabetes Melitus Tipe 2



Gambar 2.8. Terapi Farmakologi DMT2, sumber : (Vieira et al., 2019)

II.7.4.1. Golongan Biguanid

Biguanid merupakan kelas lain dari agen antidiabetes oral yang digunakan untuk semua jenis DM dan berfungsi untuk mengurangi penyerapan glukosa dari usus, mencegah produksi glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas. Selain itu, Biguanid juga dapat digunakan untuk mengobati diabetes ringan pada wanita hamil (Vieira et al., 2019). Obat yang termasuk kedalam golongan biguanid adalah metformin dan termasuk kedalam obat lini pertama (Foretz et al., 2019; Vieira et al., 2019).

II.7.4.2. Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea merupakan pilihan kedua terapi untuk DMT2 yang berfungsi memiliki daya serap usus yang cepat, sehingga meningkatkan insulin yang diproduksi oleh pankreas. Obat yang termasuk kedalam golongan sulfonilurea, yaitu glimepiride, glipiside dan glyburide (Vieira et al., 2019).

II.7.4.3. Golongan Tiazolidindion

Pioglitazone dan rosiglitazone termasuk kedalam golongan tiazolidindion yang memiliki fungsi untuk mempertahankan homeostasis glukosa, meningkatkan kerja insulin dan mencegah gangguan toleransi glukosa (Vieira et al., 2019).

II.7.4.4. Golongan Inhibitor α -Glukosidase

Kelas obat ini (acarbose), memiliki fungsi mengurangi penyerapan glukosa usus dengan menunda pencernaan karbohidrat (Vieira et al., 2019).

II.7.5. Terapi Non Farmakologi DMT2

Terapi non farmakologi untuk DMT2 secara umum yaitu dengan cara manajemen diri seperti kontrol metabolisme, olahraga, dan pemberian edukasi mengenai DMT2 (Hestiana, 2017; Vieira et al., 2019). Terapi non farmakologi yang dapat diaplikasikan pada zebrafish yaitu menggunakan diosgenin, dan silibinin (Mohammadi et al., 2020; Oyelaja-Akinsipo et al., 2020).

II.7.6. Aplikasi Zebrafish Sebagai Model DMT2

Pengaplikasian model DMT2 pada zebrafish yang paling umum yaitu dilakukan dengan metode diet tinggi lemak atau kelebihan nutrisi, pencelupan glukosa dan pemberian streptozotocin (Oyelaja-Akinsipo et al., 2020; Zang, et al., 2019).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

III.1 Waktu Penelitian :

Waktu penelitian untuk melakukan review artikel ini yaitu pada bulan November 2020 – April 2021.

III.2. Subjek Penelitian :

Subyek penelitian review artikel ilmiah ini yaitu zebrafish sebagai model obesitas dan diabetes melitus tipe 2.

III.3. Metode Pengumpulan Data :

1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Penelitian ini menggunakan pendekatan literatur review yang berfokus pada evaluasi beberapa hasil penelitian yang sudah ada yang dimana penelitiannya berkaitan dengan pengaplikasian model obesitas dan DM tipe 2 pada hewan uji zebrafish.

Metode penulisan review artikel ini dilakukan dengan penelusuran artikel ilmiah terpublikasi bertaraf nasional dan internasional melalui Google Scholar, Elsevier/Scimedirect, PubMed, Research Gate, MDPI, Springer Link, dan NCBI (National Center Of Biotechnology Information) dengan menggunakan kata kunci berupa “Obesity, zebrafish, model, pdf”, “Hyperglycemia, zebrafish, model, pdf” atau “zebrafish for hyperglycemia” dan “Diabetes melitus type 2, zebrafish, model, pdf”.

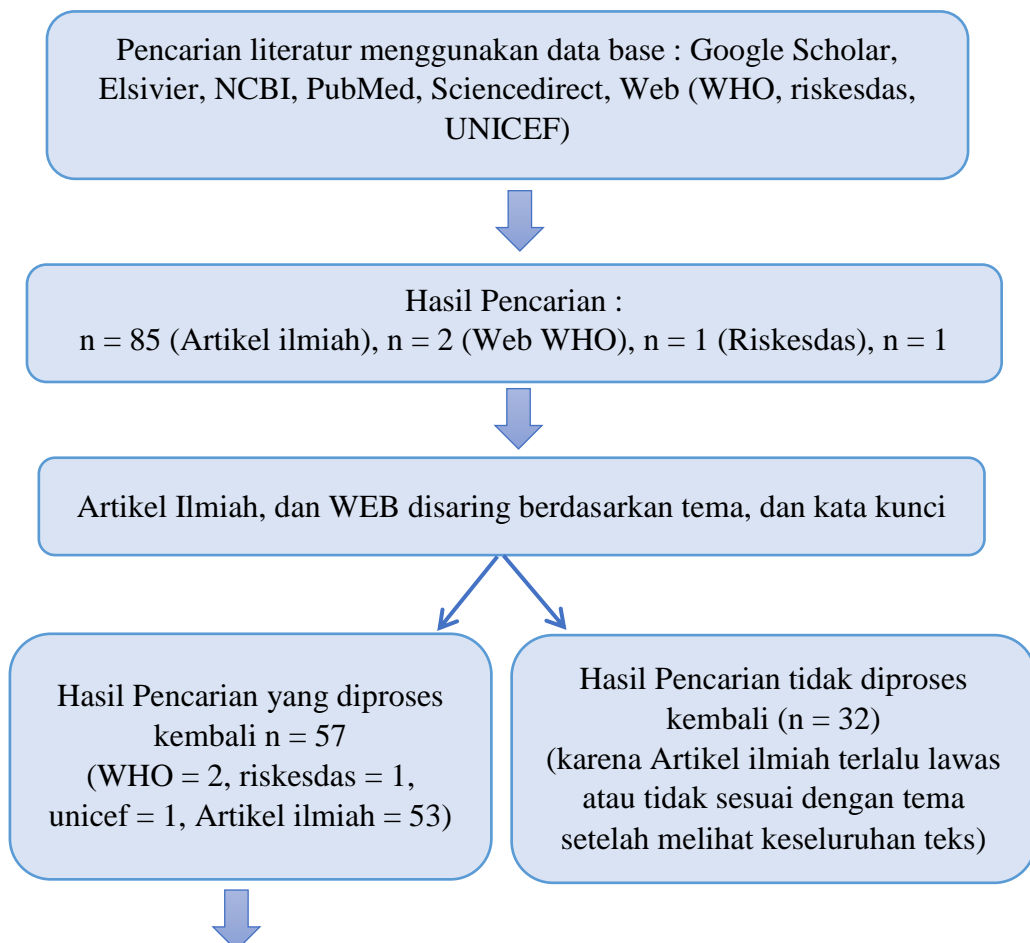
2. Kriteria Literatur Review

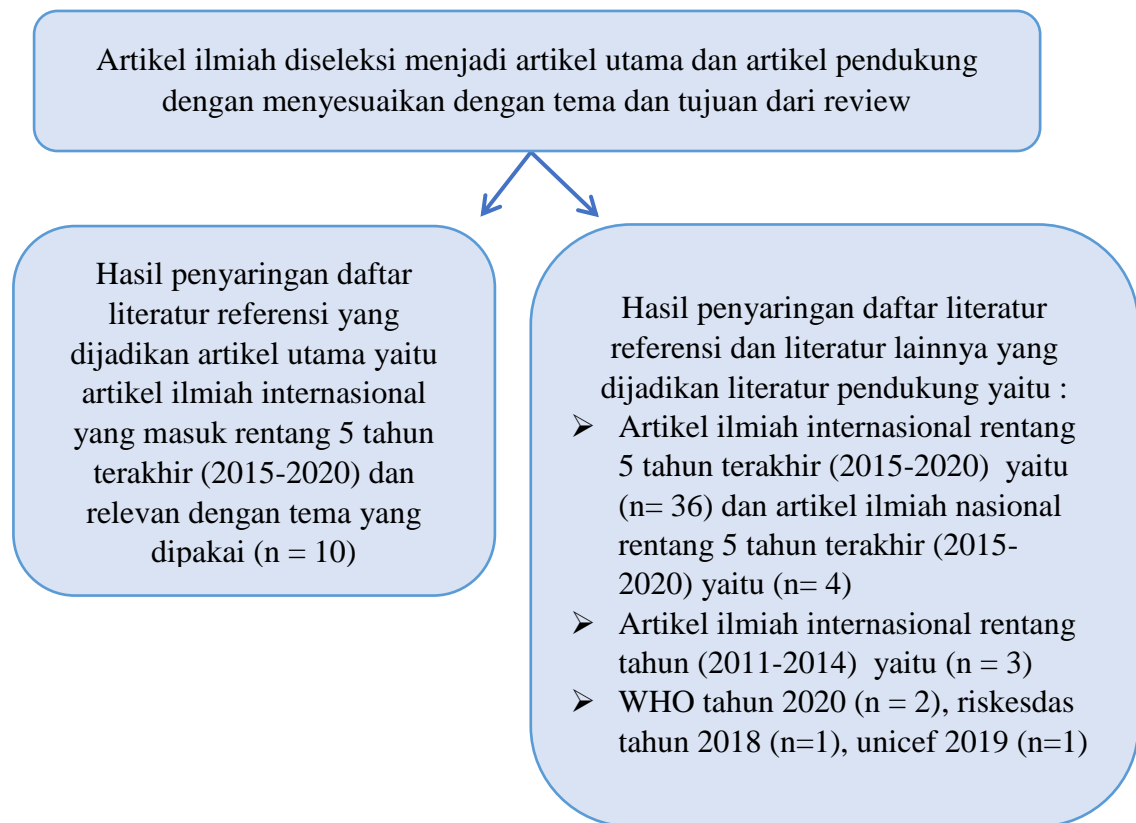
Kriteria literatur review yang dipilih yaitu web untuk mencari prevalensi seperti WHO dan riskesdas, serta artikel-artikel yang berkaitan dengan tema dan judul dari review artikel ini baik artikel internasional maupun nasional dengan tahun literatur yang diambil yaitu dari rentang 2011-2014 sebanyak 3 artikel, dan dari rentang 2015-2020 sebanyak 50 artikel, kemudian artikel-artikel tersebut ada yang dijadikan atikel utama dan artikel pendukung. Hasil temuan literatur dan literatur yang terpilih sebagaimana pada tabel iii.1.

Tabel III.1. Hasil temuan literatur dan literatur terpilih

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
NCBI	7	4
Google Scholar	32	25
Elsevier/Sciencedirect	9	5
PubMed	18	8
Indonesian J. Pharm	1	0
Research Gate	7	3
MDPI	7	5
Springer Link	4	3
WHO	2	2
UNICEF	1	1
Risikesdas	1	1
Jumlah	89	57

3. Tahapan Artikel Ilmiah





III.4. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penyusunan artikel ilmiah ini yaitu berupa literatur-literatur yang sudah terpilih.

III.5. Analisis Data

Literatur yang sudah terpilih disajikan menjadi literatur utama yang membahas pengaplikasian model obesitas dan DMT2 pada hewan uji zebrafish, dan literatur lainnya dijadikan literatur pendukung.