Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal
Volume 7(1), 2025, 31-42

Studi Farmakologi Ikan Zebra sebagai Model Obesitas dan Hiperglikemia: Pengembangan Induksi *Diet-Induced Obesity*

Irfan Nurfakhrurajab[1], Lina Elfita[1*], Narti Fitriana[2]
[1.]Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jl. Kertamukti No.5 Pisangan, Ciputat, Kota Tangerang Selatan 15419
[2.]Department of Biology, Faculty of Sciences and Technology, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jl.Ir. H. Juanda No.95 Ciputat, Kota Tangerang Selatan 15412

**Corresponding author: lina.elfita@uinjkt.ac.id*

Received: 17 March 2025; Accepted: 11 June 2025

Abstract: Obesity and hyperglycemia are major risk factors for type 2 diabetes mellitus and various other metabolic disorders. The use of relevant animal models is essential to support pharmacological studies. The aim of this research was to develop an effective DIO (Diet-Induced Obesity) inducer for commercially available zebrafish as a model for obesity and hyperglycemia. Adult zebrafish were induced for obesity and hyperglycemia through administration of a high-fat diet for 4 weeks. The observed parameters included body weight, body length, body mass index (BMI), and blood glucose levels. The results showed that DIO induction significantly increased body weight, BMI, and blood glucose levels ($P < 0.05$) compared to the control group. In conclusion, zebrafish can be developed as a model for obesity and hyperglycemia through DIO induction, thus potentially serving as an alternative test animal for pharmacological studies of metabolic diseases.

Keywords: Diabetes mellitus, Diet Induced Obesity (DIO), Obesity, Zebrafish

Abstrak: Obesitas dan hiperglikemia merupakan faktor risiko utama diabetes melitus tipe 2 dan berbagai gangguan metabolik lainnya. Penggunaan model hewan yang relevan sangat diperlukan untuk mendukung studi farmakologi. Tujuan dari penelitian adalah adalah mengembangkan suatu *inducer* DIO yang efektif untuk ikan zebra yang dijual bebas sebagai model obesitas dan hiperglikemia. Ikan zebra dewasa diinduksi obesitas dan hiperglikemia dengan pemberian pakan tinggi lemak selama 4 minggu. Parameter yang diamati meliputi berat badan, panjang tubuh, indeks massa tubuh (BMI), dan kadar glukosa darah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi DIO berhasil meningkatkan berat badan, BMI, dan kadar glukosa darah secara signifikan ($P<0,05$) dibandingkan kelompok kontrol. Kesimpulannya, ikan zebra dapat dikembangkan sebagai model obesitas dan hiperglikemia melalui induksi DIO, sehingga berpotensi sebagai alternatif hewan uji untuk studi farmakologi penyakit metabolik.

Kata kunci: Diabetes melitus, *Diet Induced Obesity* (DIO), Obesitas, *Zebrafish*
DOI: 10.15408/pbsj.v7i1.45453

1. PENDAHULUAN

Obesitas adalah kondisi ketika lemak terakumulasi dalam tubuh dalam jumlah berlebih (WHO, 2023). Kondisi ini disebabkan oleh ketidakseimbangan antara kalori yang masuk ke dalam tubuh dengan energi yang dikeluarkan sehingga terjadi penumpukan lemak dalam tubuh yang akan meningkatkan massa jaringan adiposa (Vargas, 2018). Obesitas berhubungan langsung dengan munculnya sindrom metabolik seperti diabetes melitus (Hardianti et al., 2021). Diabetes melitus merupakan suatu kondisi ketika ketika glukosa darah meningkat secara tidak normal yang diakibatkan ketidakmampuan tubuh memproduksi hormon insulin dalam jumlah cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan hormon insulin secara efektif.

Penggunaan hewan model merupakan suatu hal yang telah lama dikenal dalam penelitian. Hewan model merupakan hewan yang digunakan dalam penelitian dengan harapan hewan yang digunakan

dapat mencerminkan karakteristik dari objek penelitian yang sesungguhnya (Utami, 2018). Penggunaan ikan zebra (Danio rerio) sebagai model penyakit obesitas dan diabetes melitus tipe 2 memiliki keunggulan dibandingkan mencit, terutama karena sifat embrio dan larva yang transparan, siklus hidup yang cepat, kemampuan reproduksi tinggi, serta biaya pemeliharaan yang lebih rendah (Lieschke & Currie, 2007; Howe et al., 2013). Keunggulan ini memudahkan pengamatan perkembangan penyakit secara langsung, mempercepat proses penelitian, dan meningkatkan efisiensi laboratorium, sehingga ikan zebra menjadi pilihan model yang efektif untuk studi penyakit metabolik (Zang et al., 2013; Schlegel & Gut, 2015).

Beberapa penelitian terdahulu melaporkan bahwa ikan zebra merupakan hewan model yang menjanjikan untuk penyakit manusia (Kar, 2013). Ikan zebra dilaporkan dapat menjadi hewan model dalam gangguan jantung, kanker, leukimia limbfoblas akut, penyakit ginjal polikisitik dan pada penyakit parkinson (Teame et al., 2019; Yuniarto et al., 2017). Selain digunakan pada kasus hipoksia, ikan zebra juga telah banyak diadopsi sebagai model penyakit metabolik, termasuk obesitas dan diabetes melitus tipe 2, dengan berbagai metode induksi seperti diet tinggi lemak dan paparan glukosa. Model ini telah divalidasi melalui pengukuran parameter metabolik seperti kadar glukosa darah, toleransi glukosa, dan respons terhadap obat antidiabetes, sehingga relevan untuk studi farmakologi penyakit metabolik (Sanni et al., 2023). Menurut Zang et al, (2018), ikan zebra memiliki banyak keuntungan pada penyakit-penyakit metabolik. Ikan ini memiliki pulau langerhans pada pankreasnya yang berfungsi untuk menghasilkan insulin sama seperti manusia (Babin et al., 2014). Mirip seperti mamalia, pankreas ikan zebra tersusun atas eksokrin dan endokrin yang terhubung melalui sistem saluran yang mengarah ke saluran pencernaan (Utami, 2018). Selain itu, ikan zebra memiliki kemiripan sekitar 70% dengan manusia dalam metabolisme glukosa (Aini et al., 2024).

Obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak (*Diet-Induced Obesity*/DIO) pada ikan zebra mampu menimbulkan gejala serta komplikasi yang serupa dengan kondisi obesitas pada manusia. Oleh sebab itu, berbagai penelitian telah memanfaatkan model hewan ini untuk memperdalam pemahaman terkait obesitas dan penyakit metabolik. Dalam konteks ini, pengembangan model induksi yang efektif dan penetapan protokol standar untuk menghasilkan efek yang diharapkan menjadi aspek yang sangat penting dalam penelitian obesitas pada ikan zebra (Silva et al., 2024).

Pengembangan metode DIO (*Diet Induced Obesity*) dilakukan dengan memberikan diet tinggi lemak pada hewan model guna mempelajari obesitas yang nantinya berhubungan langsung dengan terjadinya diabetes melitus tipe 2. Pemilihan metode ini didasari karena adanya kemiripan yang tinggi dengan kondisi manusia ketika mengalami obesitas karena pola makan yang tidak sehat. Induksi ini juga dinilai lebih aman dan lebih terjangkau dibandingkan dengan inducer lain seperti glukosa dan aloksan (Salehpour et al., 2021).

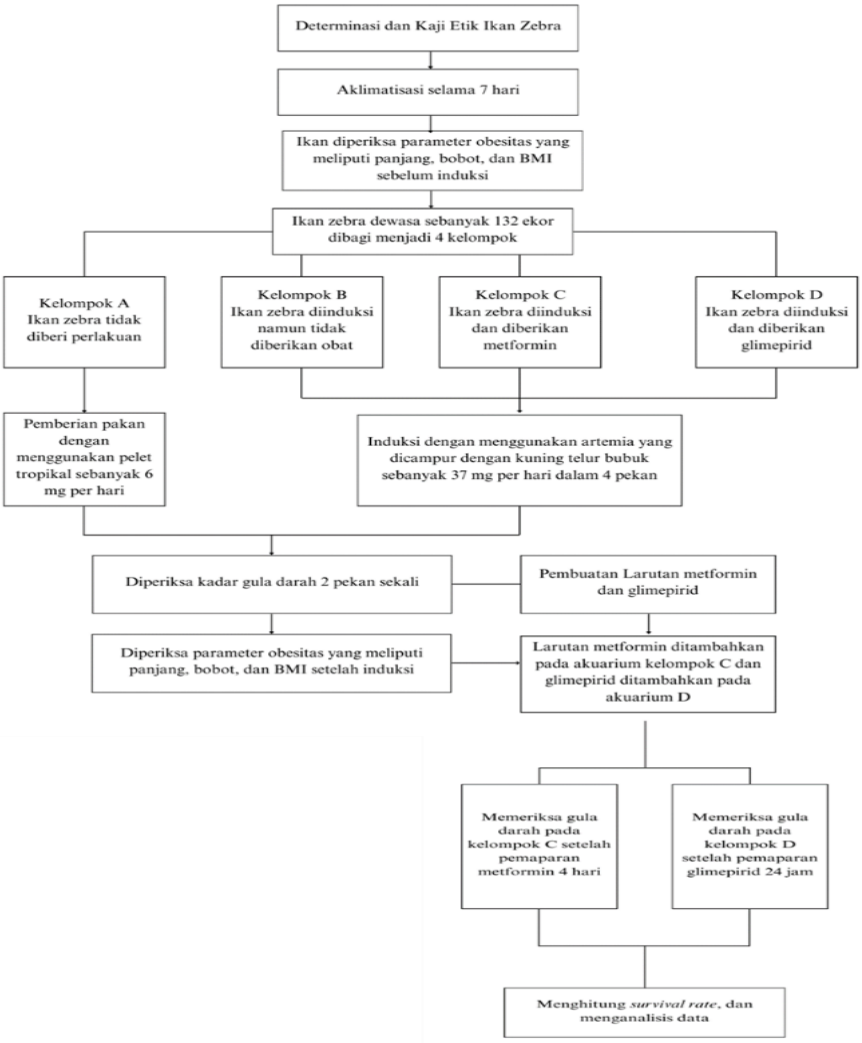
Tujuan dari penelitian adalah adalah mengembangkan suatu *inducer* DIO yang efektif untuk ikan zebra yang dijual bebas sebagai model obesitas dan hiperglikemia. Melalui dikembangkannya *inducer* DIO, diharapkan akan terjadi peningkatan pemahaman dalam mekanisme patofisiologi dan pengobatan obesitas dan diabetes melitus tipe 2, serta dapat menjadi *inducer* yang efektif untuk pengujian obat-obatan dan intervensi terapeutik lainnya.

2. METODE

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium dengan rancangan kelompok kontrol dan perlakuan paralel. Sebanyak 132 ekor ikan zebra jantan dewasa dibagi ke dalam empat kelompok uji . Induksi obesitas dan diabetes dilakukan melalui metode Diet Induced Obesity (DIO) dengan pemberian pakan tinggi lemak selama 4 minggu, diikuti dengan pemberian intervensi metformin dan glimepiride pada kelompok perlakuan. Parameter yang diamati meliputi berat badan, panjang tubuh,

BMI, kadar glukosa darah, serta survival rate. Analisis data dilakukan menggunakan ANOVA satu arah dengan tingkat signifikansi p<0,05.



Gambar 1. Alur Pengambilan Data

2.2 Alat dan Bahan

a. Alat

Alat-alat yang digunakan yaitu akuarium beserta filtrasinya, akuarium heater, lampu akuarium, seperangkat alat glukometer *one touch ultra plus*, termometer, pH meter, labu ukur, dan jarum suntik berukuran 30G.

b. Bahan

Bahan yang digunakan adalah akuades, metformin 500 mg, glimepiride 2 mg, Phenoxyetanol, dan DMSO 1%.

2.3 Model Uji

Hewan model adalah ikan zebra dewasa sebanyak 132 ekor jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok

dengan umur 4-6 bulan dan ukuran 1-1,5 inci yang didapatkan dari pasar ikan Parung, Kecamatan Parung, Bogor. Jumlah ikan ditentukan dari penelitian yang dilakukan oleh Herlina & Ananda, (2020) yang menggunakan 25 ikan pada setiap kelompok uji. Jumlah tersebut kemudian dilebihkan karena *survival rate* ikan yang cukup rendah pada penelitian.

Dilakukan pemberkasan kode etik untuk perlakuan terhadap hewan model di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor KET-1476 /UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2023.
Spesies ikan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ikan zebra (Danio rerio Hamilton, 1822), dengan klasifikasi sebagai berikut:

- Kingdom: Animalia
- Filum: Chordata
- Kelas: Actinopterygii
- Ordo: Cypriniformes
- Famili: Cyprinidae
- Genus: *Danio*
- Spesies: *Danio rerio*

Kriteria inklusi adalah ikan berjenis kelamin jantan dengan kondisi sehat yang ditandai dengan aktivitas dan tingkah laku yang normal selama tahap observasi. Ikan jantan dipilih untuk menghindari variasi yang dapat terjadi akibat perbedaan hormonal (Istriningsih & Solikhati, 2021). Kriteria eksklusi adalah ikan yang sakit atau mati saat penelitian.

2.4 Pemeliharaan Ikan Zebra

Ikan zebra dipelihara dalam akuarium beserta aerasinya menggunakan aerator dan filter. Ikan sebelumnya diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari sebagai bentuk adaptasi ikan terhadap lingkungan akuarium (Darniwa et al., 2020). Akuarium harus berisikan air yang bebas dari klorin, suhu 20-30° C, dan pH sekitar 7,0-7,6 (Karimah, 2021). Pencahayaan ikan dilakukan dengan lampu dan dilakukan dalam 12-12 jam (Martha et al., 2021).

2.5 Parameter Kualitas Air Aquarium

Pengujian parameter air akuarium dilakukan setiap 1 pekan untuk memastikan kondisi lingkungan pemeliharaan ikan tetap optimal. Parameter yang diukur meliputi suhu, pH, kadar nitrat, dan kadar nitrit. Pengukuran suhu dilakukan menggunakan termometer digital yang dicelupkan ke dalam air akuarium hingga diperoleh pembacaan yang stabil. Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH indikator. Kadar nitrat dan nitrit diukur menggunakan test kit akuarium sesuai petunjuk produsen. Nilai parameter air yang diukur diharapkan berada pada rentang optimal, yaitu suhu 24–28°C, pH 6,5–8,0, kadar nitrat di bawah 40 mg/L, dan kadar nitrit di bawah 1 mg/L. Pengukuran dilakukan setiap hari atau sesuai kebutuhan penelitian untuk memastikan kualitas air akuarium tetap terjaga selama masa pemeliharaan ikan (Karimah, 2021).

2.6 Perlakuan Kelompok Uji

Hewan uji dibagi dalam 4 kelompok, setiap kelompok berisikan 33 ikan dengan kelompok A merupakan kelompok kontrol normal yang tidak diberikan intervensi, kemudian kelompok B merupakan kelompok yang diberikan induksi DIO namun tidak diberikan intervensi obat-obatan. Kelompok C merupakan kelompok yang diinduksi DIO dan diberikan metformin, lalu kelompok D merupakan kelompok yang diinduksi DIO dan diberikan Glimepiride.

2.7 Induksi Hiperglikemia

Induksi dilakukan dengan menggunakan metode Diet Induced Obesity (DIO) dengan pemberian pakan tinggi lemak dan nutrisi berlebih. Pakan yang digunakan adalah kombinasi udang air asin (artemia) dengan kuning telur bubuk Pakan artemia yang digunakan adalah artemia yang dijual di

pasaran dengan merk *Artemia Supreme Plus*. Merk ini dipilih karena merupakan salah satu pakan artemia dengan kandungan lemak paling banyak yaitu 19% jika dibandingkan dengan produk lain. Konsentrasi pakan yang digunakan untuk induksi adalah 1120 mg per hari untuk 1 kelompok yang berisi 33 ikan, atau 37 mg per ikan per hari. Angka yang didapat merupakan penjumlahan dari artemia 560 mg dengan kuning telur bubuk sebanyak 560 mg yang dicampur dengan rasio 50:50. Pakan diberikan secara langsung dengan ditaburkan di permukaan atau tengah air, sehingga ikan dapat langsung memakannya. Bobot dan glukosa darah ikan diukur selama 2 pekan sekali selama masa induksi. Pada ikan yang tidak diinduksi DIO, pakan yang diberikan adalah pelet ikan tropikal yang mengandung protein 40%, lemak 5% dan serat sebanyak 4%. Pakan diberikan sebanyak 6 mg untuk satu ikan dalam satu hari.

2.8 Pembuatan Larutan Obat

Ikan zebra DIO diberikan metformin dan glimepiride. Metformin dilarutkan dalam air ikan hingga konsentrasi akhir 10 µM dalam air akuarium. Larutan metformin baru disiapkan dan diganti setiap hari. Sampel darah dikumpulkan setelah 4 hari paparan metformin. Larutan glimepiride dibuat dengan melarutkan glimepirid dalam DMSO 1% untuk membuat larutan stok 1 M, kemudian diencerkan menjadi 100 µM dalam air ikan. Sampel darah dikumpulkan setelah 24 jam paparan glimepiride. Penggunaan obat-obatan ini bertujuan untuk memvalidasi bahwa ikan zebra dengan model DIO dapat digunakan untuk memprediksi respon manusia terhadap obat-obatan (Zang et al., 2017).

2.9 Pengukuran Parameter

a. Pengukuran Parameter Obesitas

Parameter yang digunakan dalam pengukuran obesitas adalah *Body Mass Index* (BMI). Ikan diukur pada sebelum dan sesudah diberikan induksi dan paparan lainnya. Berat ikan ditimbang menggunakan timbangan digital dan dicatat. Pengukuran panjang dilakukan dengan mengukur ikan dari kepala hingga ekor. Pengukuran dilakukan dengan penggaris. BMI ikan diukur dengan membandingkan berat badan dengan panjang badan yang dikuadratkan. Pengukuran bobot, panjang, dan BMI ikan dilakukan pada 3 ikan pada setiap kelompok, dengan pertimbangan efisiensi, untuk meminimalkan stres pada ikan yang dapat mempengaruhi *survival rate ikan*.

b. Pengukuran Kadar Gula Darah

Pengukuran kadar gula darah dilakukan setiap dua pekan sekali selama masa induksi. Pemeriksaan pada periode induksi dilakukan selama 2 pekan sekali yaitu pada pekan kedua dan keempat masa induksi menggunakan 3 ikan pada setiap kelompok 2 jam pertama setelah diberi pakan. Pengambilan darah hanya dilakukan sekali pada setiap ikan untuk mencegah ikan mati selama pengambilan darah. Pemeriksaan tidak dilakukan setiap pekan karena mempertimbangkan *survival rate* ikan untuk menjaga jumlah ikan yang diobati pasca induksi mencukupi.

Pengukuran dilakukan dengan mengecek kadar glukosa dalam darah pada ikan dengan menggunakan glukometer *One Touch Ultra Plus* dengan cara darah segar langsung diuji kadar glukosanya menggunakan glukometer. Ikan dinyatakan hiperglikemia ketika kadar gula darah di atas 50 mg/dl. Adapun kadar gula darah normal ikan adalah 20 mg/dl (Cao et al., 2023). Glukometer tipe ini dipilih karena menggunakan enzim glucose dehydrogenase–flavin adenine dinucleotide (GDHFAD) yang memiliki kekuratan yang baik. Glukometer tipe ini tidak akan terganggu dengan adanya oksigen dalam sampel darah dan memiliki stabilitas yang baik. Selain itu glukometer tipe ini hanya membutuhkan volume darah sekitar 0,6 µl agar dapat membaca kadar gula darah, namun kekurangan dari glukometer ini adalah tidak dapat mengukur gula darah yang kurang dari 20 mg/dl (Chakraborty et al., 2017).

Sebelum darah diambil, ikan akan dianestesi terlebih dahulu dengan memasukkan ikan pada wadah

berisi 500 ppm 2-phenoxyethanol (2-PE) selama 1 menit atau sampai ikan berhenti berenang, lalu meletakkan ikan di atas handuk kertas yang telah dibasahi oleh larutan 2-PE, dan menutupi kepala ikan dengan menggunakan kertas tisu lembut. Setelah dianestesi, ikan harus segera diambil darahnya dengan menusukkan jarum suntik ke bagian dorsal aorta ikan. Rute ini dipilih karena Dorsal aorta adalah pembuluh darah utama yang mengangkut darah dari jantung menuju ke seluruh tubuh.h ikan zebra, sehingga darah banyak terdapat di area ini (González-Rosa et al., 2017).

Gambar 2. Bagian Tubuh Ikan yang dinjeksi

c. Pengukuran Potensi Ikan Zebra

Ikan zebra dinilai potensial sebagai hewan model apabila ikan memberikan respon berupa terdapat penurunan pada kadar gula darah setelah diberikan metformin dan glimepirid. Obat-obatan ini bertujuan untuk memvalidasi bahwa ikan zebra dengan model DIO dapat digunakan untuk memprediksi respon manusia terhadap obat- obatan (Zang et al., 2017).

Pengukuran pada ikan zebra yang telah diobati metformin dan glimepirid dilakukan setiap hari selama 4 hari untuk melihat respon ikan terhadap intervensi yang diberikan. Karena metformin bekerja pada pekan pertama setelah pengobatan, dan glimepirid bekerja pada 24 jam pertama setelah pengobatan (Lexicomp).

d. Pengamatan Survival Rate

Pengamatan *survival rate* dilakukan setiap hari dari awal hingga akhir penelitian. *Survival rate* pada ikan zebra dinyatakan baik jika persentasenya melebihi 50%. Jika ada dalam rentang 30-50% tergolong sedang, dan jika kurang dari 30% maka *survival rate* dinyatakan rendah (Akbar, 2021). Pengamatan survival rate dihitung dengan rumus sebagai berikut (Shofura et al., 2018):

$$SR = \frac{Nt}{No} \text{ x } 100\%$$

Keterangan:
SR = *survival rate*/kelangsungan hidup %
Nt = jumlah ikan pada akhir pemeliharaan (ekor)
No = jumlah ikan pada awal pemeliharaan (ekor)

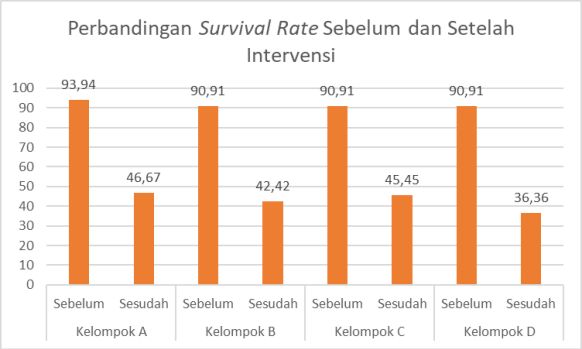
e. Analisis Hasil

Semua hasil dinyatakan sebagai rata-rata ± standar deviasi (SD); signifiknsi antara kelompok ditentukan dengan menggunakan analisis *one-way analysis of variance* (ANOVA) menggunakan *software* SPSS versi 25.0 (Pérez, 2021). Data dikatakan terdistribusi normal apabila $p > 0,05$. Pada uji statistic *One Way Anova* pada taraf kepercayaan 95%. Jika ada perbedaan antar kelompok, maka dilanjutkan dengan uji analisis *Post Hoc* untuk mengetahui kelompok perlakuan yang memiliki perbedaaan signifikan (Hikmah et al., 2016).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ikan yang berasal dari penjual bebas memiliki perbedaan dengan ikan yang dibesarkan di laboratorium. Varietas yang lebih beragam terdapat pada ikan yang berasal dari toko ikan atau ikan liar dibandingkan dengan ikan yang dibesarkan di laboratorium. Hal ini terjadi karena perkawinan sedarah lebih sering terjadi pada ikan yang dibesarkan di laboratorium. Selain itu, lingkungan tempat ikan hidup juga berbeda sehingga ikan akan kesulitan beradaptasi jika dipindahkan ke lingkungan yang berbeda (Whiteley et al., 2011).

Pengkondisian akuarium mengikuti metode Avdesh et al, (2012) dengan memberikan sistem aerasi dan juga filter yang tepat. Sistem aerasi dan filter bertujuan untuk menciptakan oksigen dalam akuarium dan membantu menyaring kelebihan makanan dan kotoran ikan. Media filter yang digunakan meliputi media filter mekanis dan biologis. Media filter biologis berupa karang jahe, batu apung, dan karbon aktif yang diletakan di bawah filter mekanis yang berupa kapas hitam dan putih. Media filter mekanis harus diganti 1 pekan sekali. Selain itu suhu harus dijaga agar stabil pada suhu 20-30 °C dan pencahayaan diatur 12:12 (terang : gelap). Hal tersebut dilakukan untuk menyerupai lingkungan ikan di alam liar dan agar ikan tidak stress. Parameter lain seperti pH, kadar nitrat, dan kadar nitrit juga harus diperhatikan dan dicek. Pengkondisian ini efektif menjaga persentase *Survival rate* pada keempat kelompok.



Gambar 3. Survival Rate Ikan Zebra

Setelah intervensi, *Survival rate* pada kelompok kontrol (a), adalah 46,67% dengan menyisakan 14 ekor ikan tersisa. Pada kelompok induksi (b), *survival rate* ikan ada pada 42,42%. Sementara pada kelompok induksi + metformin (c), *survival rate* ikan adalah 45,45% dengan menyisakan 15 ikan tersisa, dan pada kelompok induksi + glimepiride (d), *survival rate* ikan adalah 36,36% atau menyisakan 12 ikan yang bertahan hidup. Angka tersebut termasuk dalam kategori sedang dalam *survival rate* hewan coba (Shofura et al., 2018). Angka *survival rate* yang cukup rendah disebabkan oleh matinya sebagian ikan setelah diambil darah, ikan masuk ke filter, dan kadar nitrit tidak terkendali yang menunjukkan nilai 1 mg/L pada *test kit* parameter akuarium melebihi batas yang dipersyaratkan < 1 mg/L (Karimah, 2021).

Metode induksi yang digunakan adalah dengan diet tinggi lemak. Metode ini memiliki kelebihan yaitu resistensi insulin dapat terjadi dan cenderung lebih aman dibandingkan induksi dengan glukosa yang resistensi insulinnya belum diuji dan memiliki mortalitas hanya sekitar 20%. Kelebihan lain dari inducer ini adalah harga yang relatif terjangkau dan pembuatannya yang lebih mudah dibandingkan dengan inducer lain seperti glukosa (Salehpour et al., 2021). Kekurangan metode DIO adalah waktu induksi yang relatif lebih lama dibandingkan dengan induksi lain seperti aloksan 0,05% yang hanya membutuhkan waktu selama 1 jam dalam 3 hari atau dengan glukosa 2% yang hanya membutuhkan 23 jam dalam 3 hari (Aini et al., 2024). Tidak terdapat kasus ikan mati yang diakibatkan secara langsung oleh induksi ataupun pemberian obat, sehingga dapat disimpulkan bahwa induksi aman untuk ikan zebra.

Setelah pemberian induksi DIO selama 4 pekan, terjadi kenaikan BMI dan juga kenaikan gula darah

pada kelompok ikan yang diinduksi DIO (Kelompok B, C, D). Ikan mengalami kenaikan BMI yang signifikan (P<0,05) pada pekan ketiga dan keempat baik itu dibandingkan dengan kelompok kontrol (A) maupun data kelompok yang sama pada pekan pertama. Tidak terdapat nilai standar obesitas pada ikan zebra, namun pada penelitian Zang et al, (2017) ikan zebra dapat dikatakan obesitas ketika bobotnya di atas 0,4 gram. Obesitas pada ikan kemungkinan diakibatkan oleh pola makan dan konsumsi lemak yang berlebih. Kedua hal ini merupakan variabel yang paling berpengaruh pada obesitas, dan asupan lemak memiliki risiko peningkatan berat paling banyak (Olivia et al., 2016).

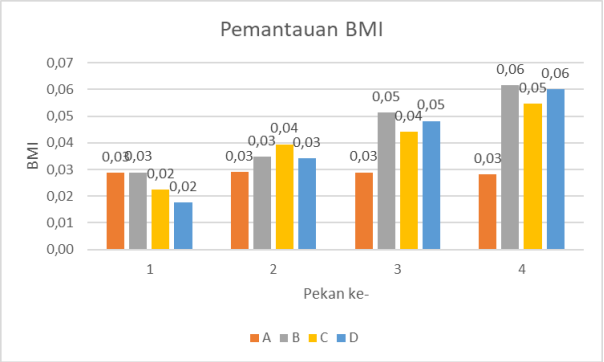
Gambar 4. Ikan Normal

Gambar 5. Ikan Obesitas

Pada parameter diabetes melitus, ikan mengalami kenaikan secara signifikan (P<0,05) pada kelompok uji (B, C, D) dibandingkan dengan kelompok kontrol (A) sejak pekan kedua induksi. Namun nilai tersebut masih belum memenuhi kriteria ikan diabetes. Menurut Yuniarto et al, (2019), ikan zebra dapat dinyatakan diabetes jika kadar gula darahnya di atas 60 mg/dl. Nilai tersebut sedikit berbeda menurut penelitian Rohaeti et al., (2022) yang menyebutkan ikan zebra dapat dikatakan diabetes ketika kadar gula darahnya telah melewati 75 mg/dl. Pada pekan keempat, ikan dapat dinyatakan mengalami hiperglikemia dengan kenaikan sebanyak 350-400% dari 2 pekan sebelumnya, yaitu menjadi 74,3 mg/dl, 87,33 mg/dl, dan 88 mg/dl.

Table 1: Rata-rata BMI Ikan Selama Induksi

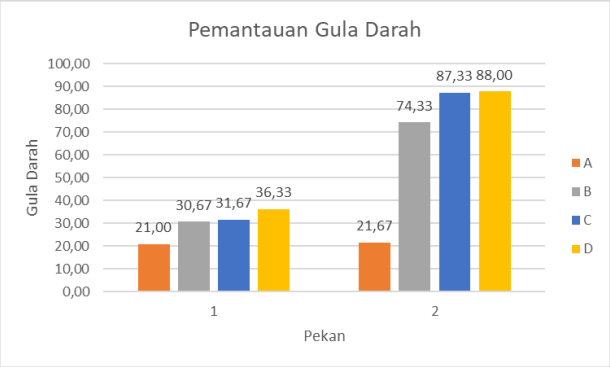
Pekan ke-	Rata-rata Bobot Kelompok A (g/cm^2)	Rata-rata Bobot Kelompok B (g/cm^2)	Rata-rata Bobot Kelompok C (g/cm^2)	Rata-rata Bobot Kelompok D (g/cm^2)
1	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00
2	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01
3	0.03 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0.00	0.05 ± 0.00
4	0.03 ± 0.00	0.06 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.06 ± 0.00



Gambar 5. Grafik Pemantauan BMI

Tabel 2: Rata-rata Kadar Gula Darah Ikan Selama Induksi

Pekan ke-	Rata-rata Gula Darah Kelompok A (mg/dl)	Rata-rata Gula Darah Kelompok B (mg/dl)	Rata-rata Gula Darah Kelompok C (mg/dl)	Rata-rata Gula Darah Kelompok D (mg/dl)
2	21.00 ± 1.00	30.67 ± 5.86	31.67 ± 3.21	36.33 ± 4.93
4	21.70 ± 0.58	74.33 ± 16.17	87.33 ± 19.40	88.00 ± 19.92



Gambar 6. Grafik Pemantauan Gula Darah Saat Induksi

Obesitas dapat menyebabkan diabetes melitus karena adanya ketidakseimbangan antara masukan dan pengeluaran makanan sehingga terjadi penumpukan asam lemak dalam sel dan terjadinya peningkatan gula darah secara berlebihan. Hal ini dapat memaksa pancreas bekerja keras untuk memproduksi lebih banyak insulin menyebabkan sel dalam tubuh menjadi kurang sensitif terhadap insulin karena paparan berulang terhadap gula darah yang tinggi, hal inilah yang dinamakan resistensi insulin (Nofia et al., 2022).

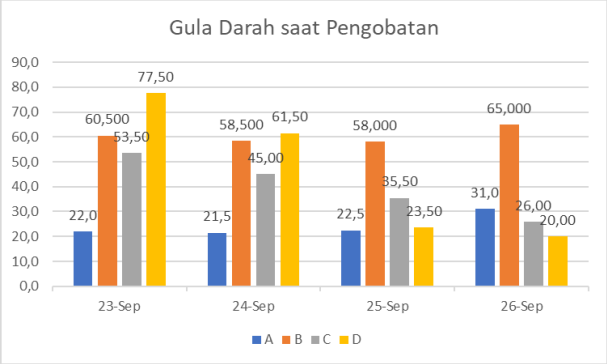
Setelah ikan diabetes, ikan dibiarkan dahulu tanpa induksi selama 3 hari untuk melihat kestabilan gula darah. Jika gula darah tinggi, maka dapat dilanjutkan dengan pemberian obat. Setelah gula darah dinyatakan stabil, dibuat larutan metformin sebanyak 10 µM dan dilarutkan ke dalam 10 liter akuarium selama 4 hari dan larutan glimepiride sebanyak 100 µM. Glimepiride dilarutkan terlebih dahulu ke dalam DMSO 1% untuk membuat larutan stok 1 M, kemudian diencerkan menjadi 100 µM dalam air ikan.

Pada kelompok C, penurunan yang diakibatkan metformin tidak terlalu signifikan setiap harinya, namun cenderung konsisten yaitu sebanyak 21% per harinya atau sekitar 48% dalam 4 hari ketika gula darah berada dalam rentang normal. Hasil ini mirip dengan penelitian Aini et al., (2024) yang menyatakan bahwa penurunan gula darah pada ikan zebra hiperglikemi yang diobati metformin adalah 58% selama 5 hari. Penurunan yang terjadi ini sesuai dengan mekanisme obatnya bahwa metformin tidak akan langsung menurunkan kadar gula darah dan akan bekerja pada pekan pertama pengobatan pada manusia. Penurunan gula darah di empat hari ini menunjukkan bahwa ikan merespon terhadap metformin.

Tabel 3: Rata-rata Gula Darah pada Kelompok C

Hari ke-	Rata-rata Gula Darah kelompok C (mg/dl)
1	53,50 ± 0,71*
2	45,00 ± 1,41*
3	35,50 ± 0,71*
4	26,00 ± 1,41*

Keterangan: tanda * menunjukkan ikan berada dalam masa pengobatan.



Gambar 7. Grafik Pemantauan Gula Darah Saat Pengobatan

Pada kelompok yang diobati glimepiride (D), rata-rata kadar gula darah menurun drastis pada 2 jam pertama pasca intervensi, kemudian menjadi kurang dari 20 mg/dl setelah 24 jam. Kadar gula darah pada kelompok ini telah berada dalam rentang normal dalam sehari. Terdapat perbedaan gula darah yang nyata secara statistik (P<0,05) pada kelompok yang diberikan glimepiride dengan kelompok yang tidak diberikan obat. Penurunan gula darahnya mencapai 62% dari kelompok yang tidak diberi obat. Hal tersebut sesuai dengan apa yang dikemukakan Basit et al, (2012), bahwa glimepiride akan mencapai efek maksimal dalam dosis tunggal dalam waktu kurang dari 24 jam pada manusia. Glimepiride memiliki mekanisme utama yaitu menurunkan gula darah dengan merangsagn pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Penggunaan obat ini juga dapat mengakibatkan peningkatan sensitivitas jaringan di bagian tubuh lain terhadap insulin. (FDA, 2009). Penurunan gula darah ini menunjukkan bahwa adanya respon ikan terhadap glimepiride.

Efek yang terjadi pada ikan zebra setelah pengobatan menunjukkan bahwa ikan zebra merespon obat-obatan yang diberikan dengan durasi dan mekanisme yang mirip dengan manusia. Ini menegaskan bahwa ikan zebra yang dijual bebas juga dapat berpotensi dapat direkomendasikan sebagai hewan model untuk obesitas dan diabetes melitus.

4. KESIMPULAN

Induksi diet tinggi lemak (*Diet-Induced Obesity/DIO*) menggunakan artemia yang dicampur dengan kuning telur 37 mg per satu ikan (50:50) pada ikan zebra (*Danio rerio*) menghasilkan peningkatan berat badan, indeks massa tubuh, akumulasi lemak hati, dan kadar glukosa darah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Model ini menampilkan gejala obesitas dan hiperglikemia yang serupa dengan kondisi pada manusia dan mamalia lain, serta responsif terhadap pengujian obat antidiabetik. Induksi DIO dapat digunakan sebagai model obesitas dan hiperglikemia yang valid untuk studi farmakologi dan evaluasi intervensi penyakit metabolik pada ikan zebra.

5. REFERENSI

Aini, F. N., Elfita, L., & Fitriana, N. (2024). Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (Carica papaya L.) sebagai Wound Healing Menggunakan Ikan Zebra Danio rerio Hamilton, 1822 Yang Diinduksi Hiperglikemia sebagai Model. Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ), 6(1), 46-54.

Akbar, E. (2021). Pengaruh Pemberian Pakan Alami Yang Berbeda Terhadap Pertumbuhan Dan Kelulushidupan Larva Ikan Zebra Pink (Danio rerio).

Avdesh, A et al. (2012). Regular care and maintenance of a Zebrafish (Danio rerio) laboratory: An introduction. Journal of Visualized Experiments, 69. https://doi.org/10.3791/4196

Babin, P. J., Goizet, C., & Raldúa, D. (2014). Zebrafish models of human motor neuron diseases: Advantages and limitations. Progress in Neurobiology, 118, 36–58. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.03.001

Basit, A., Riaz, M., & Fawwad, A. (2012). Glimepiride: Evidence-based facts, trends, and observations. Vascular Health and Risk Management, 8(1), 463–472. https://doi.org/10.2147/HIV.S33194

Cao, Y. et al. (2023). Research Progress on the Construction and Application of a Diabetic Zebrafish Model. International Journal of Molecular Sciences, 24(6), 5195. https://doi.org/10.3390/ijms24065195

Chakraborty, P. P. et al. (2017). Erroneously elevated glucose values due to maltose interference in mutant glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (mutant GDH-PQQ) based glucometer. BMJ Case Reports, 2017(D), 1–3. https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219928

Darniwa, A. V. et al. (2020). Uji Perilaku dan Preferensi Area pada Ikan Zebrafish (Danio rerio) yang Diinduksi Stres. BIOSFER, J.Bio. & Pend.Bio, 5(2), 32–38. https://journal.unpas.ac.id/index.php/biosfer/article/view/3531

González-Rosa, J. M., Burns, C. E., & Burns, C. G. (2017). Zebrafish heart regeneration: 15 years of discoveries. Regeneration, 4(3), 105–123. https://doi.org/10.1002/reg2.83

Hardianti, M., Yuniarto, A., & Hasimun, P. (2021). Review: Zebrafish (Danio Rerio) Sebagai Model Obesitas dan Diabetes Melitus Tipe 2. Jurnal Sains Farmasi & Klinis, 8(2), 69. https://doi.org/10.25077/jsfk.8.2.69-79.2021

Hikmah, N., Yuliet, Y., & Khaerati, K. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (Syzygium Polyanthum Wight.) terhadap Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (Mus Musculus) yang Diinduksi Aloksan. Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal), 2(1), 24–30. https://doi.org/10.22487/j24428744.2016.v2.i1.5300

Howe, K., Clark, M. D., Torroja, C. F., et al. (2013). The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. Nature, 496(7446), 498-503. https://doi.org/10.1038/nature12111

Istriningsih, E., & Solikhati, D. I. K. (2021). Aktivitas antidiabetik ekstrak rimpang kunyit (Curcuma domestica Val.) pada Zebrafish (Danio rerio). Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi, 10(1), 60–65.

Kar, B. (2013). Zebrafish: An in Vivo Model for the Study of Human Diseases. International Journal of Genetics and Genomics, 1(1), 6. https://doi.org/10.11648/j.ijgg.20130101.12

Karimah, U. (2021). Ppemeliharaan Ikan Zebra (Danio Rerio) Di Laboratorium Sebagai Persiapan Hewan Model Penelitian. Widina Bhakti Persada Bandung.

Lieschke, G. J., & Currie, P. D. (2007). Animal models of human disease: zebrafish swim into view. Nature Reviews Genetics, 8(5), 353-367. https://doi.org/10.1038/nrg2091

Martha, R., Muñiz-ramirez, A., & Garcia-campoy, A. H. (2021). Evaluation of the Antidiabetic Potential of Extracts of Urtica dioica, Apium graveolens, and Zingiber officinale in Mice, Zebrafish, and Pancreatic β Cell. Plants, 10(7), 1–17. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/plants10071438

Nofia, V. R., Angraini, S. S., & Morika, H. D. (2022). Jurnal Kesehatan Saintika Meditory. Jurnal Kesehatan Saintika Meditory, 6(1), 153–159.

Olivia, G., Mokolensang; Aaltje, E, M., & Fatimawali. (2016). Hubungan pola makan dan obesitas pada remaja di kota bitung. Jurnal E-Biomedik, 4(1), 132.

Rohaeti, E. et al. (2022). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Kulit Buah Salak Manonjaya dengan Ikan Zebra (Danio rerio) Sebagai Hewan Model. 7(November), 102–110.

Salehpour, A. et al. (2021). Which Hyperglycemic Model of Zebrafish (Danio rerio) Suites My Type 2 Diabetes Mellitus Research? A Scoring System for Available Methods. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9(March). https://doi.org/10.3389/fcell.2021.652061

Sanni, O., Fasemore, T., & Nkomozepi, P. (2023). Non-genetic-induced zebrafish model for type 2 diabetes with emphasis on tools in model validation. International Journal of Molecular Sciences, 25(1), 240.

Schlegel, A., & Gut, P. (2015). Metabolic insights from zebrafish genetics, physiology, and chemical biology. Cellular and Molecular Life Sciences, 72(12), 2249-2260. https://doi.org/10.1007/s00018-014-1816-8

Shofura, H., Suminto, S., & Chilmawati, D. (2018). Pengaruh Penambahan "Probio-7" Pada Pakan Buatan Terhadap Efisiensi Pemanfaatan Pakan, Pertumbuhan Dan Kelulushidupan Benih Ikan

Nila Gift (Oreochromis Niloticus). Sains Akuakultur Tropis : Indonesian Journal of Tropical Aquaculture, 1(1), 10–20. https://doi.org/10.14710/sat.v1i1.2459

Teame, T. et al. (2019). The use of zebrafish (Danio rerio) as biomedical models. Animal Frontiers, 9(3), 68–77. https://doi.org/10.1093/af/vfz020

Utami, N. (2018). Zebrafish (Danio rerio) sebagai Hewan Model Diabetes Mellitus. BioTrends P-ISSN:1858 - 2478, 9(1), 15–19.

Vargas, R. (2018). Childhood obesity and the zebrafish as a model for the study of diet-induced obesity and its impact in cardiovascular system in adulthood - An overview. Trends in Medicine, 18(3), 1–4. https://doi.org/10.15761/tim.1000142

Whiteley, A. R. et al. (2011). Population genomics of wild and laboratory zebrafish (Danio rerio). Molecular Ecology, 20(20), 4259–4276. https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2011.05272.x

Yuniarto, A., Sukandar, E. Y., Fidrianny, I., & Adnyana, I. K. (2017). Aplikasi Zebrafish (Danio rerio) pada Beberapa Model Penyakit Eksperimental. MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana), 1(3), 116–126. https://doi.org/10.24123/mpi.v1i3.215

Yuniarto, A. et al. (2019). Zebra fish model of obesity: Relevance to metabolic syndrome. International Journal of Green Pharmacy, 13(2), 175. http://greenpharmacy.info/index.php/ijgp/article/view/2499

Zang, L., Maddison, L. A., & Chen, W. (2018). Zebrafish as a model for obesity and diabetes. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 6(AUG), 1–13. https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00091

Zang, L., Shimada, Y., Nishimura, N., et al. (2013). A novel, reliable method for repeated blood collection from aquarium fish. Zebrafish, 10(3), 425-432. https://doi.org/10.1089/zeb.2012.0819

Zang, L., Shimada, Y., & Nishimura, N. (2017). Development of a Novel Zebrafish Model for Type 2 Diabetes Mellitus. Scientific Reports, 7(1), 1–11. https://doi.org/10.1038/s41598-017-01432-w