

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

Obesitas menjadi salah satu masalah yang mendunia, karena besarnya insiden yang terjadi (Klop *et al.*, 2012). Riskesdas mencatat prevalensi balita gemuk secara nasional di Indonesia adalah 11,9% (Riskesdas,2013). Pada anak usia 5-12 tahun, tercatat 18,8% anak gemuk, dengan prevalensi obesitas 8,8%, pada anak usia 13-15 tahun tercatat 8,3% anak *overweight* dan 2,5% obesitas (Riskesdas, 2013). Pada remaja usia 16-18 tahun tercatat kenaikan sejak tahun 2010 menjadi 5,7% remaja gemuk dan 1,6% obesitas (Riskesdas, 2013). Pada perempuan dewasa (>18 tahun) prevalensi obesitas meningkat dari tahun 2010 menjadi 32,9% (Riskesdas, 2013).

2.1.1 Definisi Obesitas

Obesitas merupakan akumulasi lemak yang sangat berlebihan atau tidak normal dan dapat mengganggu kesehatan (WHO, 2016). Pengukuran obesitas dapat dilakukan dengan mengukur BMI (*Body Mass Index*) yang sangat berkorelasi dengan lemak tubuh (WHO, 2000). BMI adalah indeks yang mendefinisikan berat seseorang dibandingkan tinggi badannya yang dikuadratkan (kg/m^2) (WHO, 2016). Pada dewasa, obesitas terjadi bila BMI ≥ 30 (WHO, 2016). Sedangkan di Indonesia, seseorang masuk kategori obesitas bila BMI ≥ 27 (Riskesdas, 2013).

Populasi Asia lebih sering mengakumulasi lemak intra-abdominal tanpa menimbulkan obesitas general (WHO, 2000). Obesitas sentral didefinisikan berdasarkan lingkar pinggang (Lee *et al.*, 2007). Obesitas sentral terjadi bila

lingkar pinggang pada pria ≥ 90 cm dan pada wanita ≥ 80 cm di Asia. Keadaan ini sering dikaitkan dengan beberapa penyakit kronis (Riskesdas, 2013).

2.1.2 Mekanisme Terjadinya Obesitas

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan pemasukan dan pengeluaran energi (Ahn *et al.*, 2008). Hal ini dapat menimbulkan ukuran adiposit yang meningkat, baik dengan hiperplasi maupun hipertrofi, walaupun pada wanita lebih sering terjadi hiperplasi daripada hipertrofi (Ahn *et al.*, 2008; Tchernof dan Despres, 2013). Ukuran adiposit digunakan sebagai determinan penting fungsi jaringan adiposa (Tchernof dan Despres, 2013). Akumulasi lipid di jaringan adiposa merefleksikan keseimbangan antara sintesis TG dan lipolisis (Tchernof dan Despres, 2013). Semakin tinggi tingkat lipolisis, semakin baik kerja dari enzim LPL sebagai enzim penting untuk lisis TG (Klop *et al.*, 2012; Tchernof dan Despres, 2013). Ukuran adiposa omental yang besar dapat diasosiasikan dengan tingginya level insulin puasa dan resisten insulin, sedangkan ukuran adiposa *visceral* dapat digunakan sebagai prediktor level TG dan VLDL plasma serta perbandingan kolesterol dan HDL (Tchernof, 2013).

Pada obesitas ditemukan adanya peningkatan level trigliserida plasma, LDL yang tinggi, HDL yang rendah peningkatan glukosa darah dan level insulin, serta meningkatnya tekanan darah (Klop *et al.*, 2013). Sel lemak yang meningkat kemudian akan disimpan di dua tempat utama, yakni di hepar dan jaringan adiposa (Guyton dan Hall, 2006; Tchernov dan Despres, 2013). Trigliserida disimpan di dalam adiposit dalam bentuk cair dan bila diperlukan dapat diikat dengan apolipoprotein membentuk kilomikron, VLDL, dan selanjutnya dapat membentuk LDL dan HDL (Guyton dan Hall, 2006; Klop *et al.*, 2013). Kadar VLDL, trigliserida, LDL, dan HDL yang tidak normal dapat menyebabkan kelainan metabolik, dan dapat ditandai salah satunya adalah dengan meningkatnya

akumulasi jaringan adiposa intraabdominal, yang sering disebut obesitas *visceral*, yakni peningkatan kadar lemak pada organ visceral (Tchernov dan Despres, 2013). Kelainan metabolik ini dapat menyebabkan inflamasi yang dapat menyebabkan kelainan pada endotel (Klop *et al.*, 2013).

2.1.3 Dampak Obesitas

Obesitas, sebagai salah satu *non communicable disease* dapat menimbulkan beberapa masalah seperti masalah psikologis pada anak dan peningkatan resiko demensia pada usia tua (Sweeting, 2005; Whitmer, 2005; Banjade *et al.*, 2014). Hal lain yang menjadikan obesitas berbahaya adalah karena adanya komorditas dengan berbagai macam penyakit, seperti penyakit arteri koroner, hipertensi, diabetes melitus tipe 2, kelainan pernafasan, dan dislipidemia (Klop *et al.*, 2013; Tchernof dan Despres, 2013).

Obesitas *visceral*, dislipidemia, hiperglikemia, dan hipertensi akan menjadi obesitas sindroma metabolik (Alberti *et al.*, 2005). Sindroma metabolik didefinisikan sebagai obesitas sentral ditambah dua dari beberapa faktor, yaitu: peningkatan plasma triacylglycerol (TG), penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), peningkatan tekanan darah, dan peningkatan gula darah puasa (IDF, 2006). Obesitas sentral merupakan faktor yang esensial, bukan opsional, pada sindroma metabolik (Lee *et al.*, 2007).

2.1.4 Terapi Obesitas

Obesitas merupakan penyakit yang dapat dicegah, terutama dengan perbaikan gaya hidup (WHO, 2016). Rekomendasi berdasarkan WHO, 2016:

- membatasi *intake* energi dari lemak dan gula,
- meningkatkan konsumsi buah dan sayur, serta, gandum dan kacang,

- melakukan aktifitas fisik reguler (60 menit sehari untuk anak-anak dan 150 menit dalam satu minggu untuk dewasa).

2.2 Kolesterol

2.2.1 Definisi Kolesterol

Terdapat beberapa bahan kimia di tubuh dan di makanan yang dikategorikan sebagai lipid, yakni lemak natural, yang juga dikenal sebagai trigliserida; fosfolipid; kolesterol; dan beberapa jenis lain (Hall, 2015). Trigliserida (TG) merupakan sumber energi yang besar bagi tubuh dan akan disimpan di jaringan adiposa (Klop *et al.*, 2012; Hall, 2015). Jaringan adiposa pada manusia terdiri dari *brown adipocyte tissue* yang memiliki banyak *microvesicular lipid droplet* dan banyak mitokondria sehingga dapat berfungsi untuk menggunakan lemak sebagai sumber panas dan *white adipocyte tissue* (WAT) yang terdiri dari satu lokus *lipid droplet* dan berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak (Imrie dan Sadler, 2010). Pada zebrafish hanya terdapat WAT (Imrie dan Sadler, 2010).

2.2.2 Metabolisme Kolesterol

Trigliserida (TG) yang masuk akan dilipolisis di lumen usus halus menjadi *free fatty acid* (FFA) dan 2-monoacylglycerol (MAG) dan diserap ke enterosit difusi pasif dan transporter spesifik seperti CD36 (Klop *et al.*, 2013). Di retikulum endoplasma, FFA dan MAG dibentuk menjadi TG kembali dan bersama kolestrol-ester, fosfolipid, dan apoprotein B48 dan apoprotein lain membentuk lipoprotein berupa kilomikron, dengan perbandingan 9% fosfolipid, 3% kolesterol, dan 1% apoB48 (Klop *et al.*, 2012; Hall, 2015). Apoprotein apoC-II di kilomikron berguna sebagai kofaktor *lipoprotein lipase* (LPL) untuk memecah TG, dan apoE berguna untuk mengenali reseptor spesifik di endotelium (Klop dan Cabezas, 2012; Klop *et al.*, 2012; Hall, 2015). Kilomikron yang sudah terbentuk kemudian

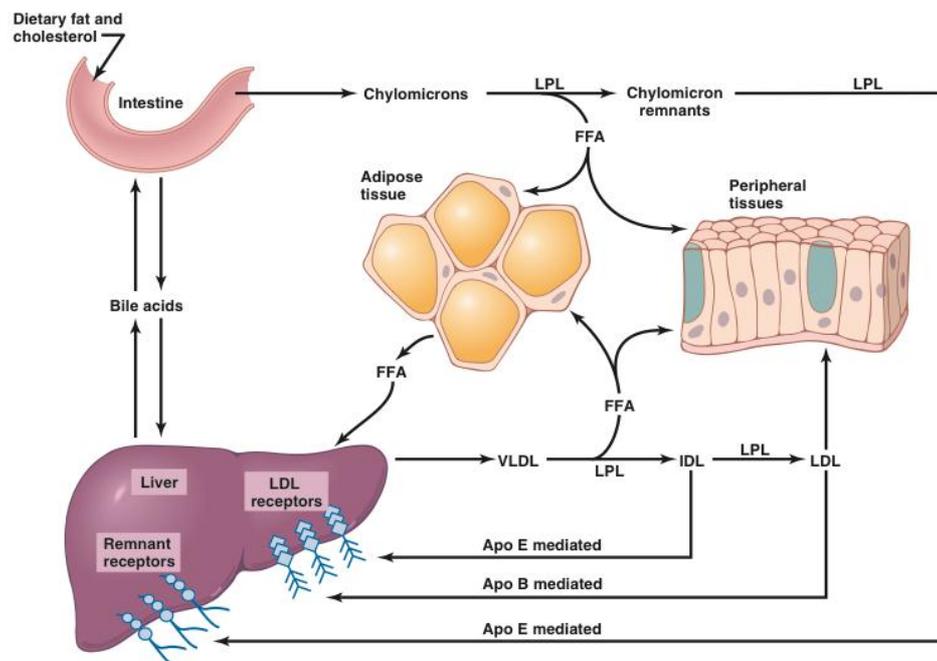
akan dibawa melalui duktus torasikus dan dilepaskan ke sirkulasi pembuluh vena di tempat terhubungnya vena jugularis dan subclavia (Hall, 2015).

Kilomikron yang tersirkulasi akan masuk ke kapiler (Hall, 2015). Enzim LPL yang banyak terdapat di kapiler jaringan adiposa dan hepar, otot skelet, dan jantung dapat menjadi tempat perlekatan bagi kilomikron via *glycosyl-phosphatidylinositol-anchored high-density-binding protein 1* (GP1HBP1) (Klop *et al.*, 2013; Hall, 2015). Enzim ini dapat memecah TG di kilomikron menjadi FFA dan MAG (Hall, 2015). FA akan terdifusi ke dalam sel adiposit dari jaringan adiposa dan otot skelet, dan dapat digunakan sebagai energi maupun digunakan untuk sintesis TG kembali di sitoplasma di mana *acylation-stimulating protein* (ASP)/C3adesArg pathway berperan penting (Klop *et al.*, 2013; Hall, 2015). Dalam sirkulasi, diameter kilomikron akan mengecil akibat proses lipolisis sehingga membentuk kilomikron remnant yang kaya kolesterol (Klop *et al.*, 2013; Hall, 2015). Kilomikron *remnant* dapat dibawa ke hepar melalui berbagai pathway yang meliputi apoE, *hepatic lipase*, *LDL receptor-related protein*, dan *heparin sulphate proteoglycan* (Klop *et al.*, 2013).

Hepar dapat memproduksi dua macam lipoprotein, yaitu VLDL dan HDL (Klop *et al.*, 2013). *Very low density lipoprotein* (VLDL) merupakan lipoprotein dengan konsentrasi TG yang tinggi dan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid yang cukup (Hall, 2015). Pembentukan VLDL mirip dengan pembentukan kilomikron, namun dengan apoprotein pembentuk apoB100 (Klop *et al.*, 2013). VLDL membawa TG yang tersintesis di hepar terutama ke jaringan adiposa (Hall, 2015). Di sirkulasi, VLDL bertemu dengan LPL dan mengalami lipolisis dan mengecil menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL) yang memiliki konsentrasi TG yang berkurang, lalu terlipolisis lagi sehingga terbentuk *remnant* berupa *low density lipoprotein* (LDL) yang memiliki konsentrasi kolesterol tinggi dan konsentrasi fosfolipid yang cukup tinggi (Klop *et al.*, 2013; Hall, 2015). LDL

kemudian akan dibawa ke hepar dan masuk melalui reseptor LDL (Klop *et al.*, 2013).

High density lipoprotein (HDL) merupakan lipoprotein yang memiliki konsentrasi protein yang tinggi (sekitar 50%) dan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid yang jauh lebih kecil (Hall, 2015). Enterosit dan hepatosit dapat mensintesis apoA-I yang merupakan protein struktural dari HDL (Klop *et al.*, 2013). HDL dapat mempromosikan *uptake* kolesterol dari jaringan perifer, termasuk dinding arteri, dan mengembalikan kolesterol ke hepar (Klop *et al.*, 2013). HDL *nascent* mendapat kolesterol bebas dari jaringan perifer, yang kemudian akan diesterifikasi menjadi kolesterol-ester oleh *HDL associated lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT). Di sirkulasi, partikel HDL semakin diperkaya oleh kolesterol-ester akibat aksi dari *cholesterylester-transfer-protein* (CETP) dan *phospholipid transfer protein* (PLTP). Pada proses ini, HDL mendapat TG dari lipoprotein yang kaya akan TG sebagai ganti kolesterol-ester akibat kinerja dari CETP (Klop *et al.*, 2013).



Gambar 2.1 Metabolisme Kilomikron (Hall, 2015)

Lemak yang disimpan di jaringan adiposa dapat diedarkan dalam bentuk *free fatty acid* (FFA) untuk diolah sebagai sumber energi (Hall, 2015). Hal ini dapat terjadi bila jumlah glukosa tidak adekuat atau adanya aktivasi *hormone-sensitive cellular lipase* (Hall, 2015). Dalam keadaan cukup, sel lemak dapat memproduksi FA dan TG yang sangat sedikit dari karbohidrat (Hall, 2015). TG di sel lemak diperbarui setiap dua sampai tiga minggu (Hall, 2015).

Hepar memiliki beberapa fungsi prinsip dalam metabolisme lemak antara lain (1) untuk mendegradasi FA menjadi komponen kecil yang dapat dipakai sebagai energi; (2) mensintesis TG, terutama dari karbohidrat dan sedikit dari protein; (3) sintesis lipid lain dari FA, terutama kolesterol dan fosfolipid (Hall, 2015). TG tersimpan sebagian besar di lemak, terutama dalam bentuk tidak jenuh (Hall, 2015). Tingginya kadar TG dapat meningkatkan kadar FFA yang dapat menghambat enzim fosfofruktokinase yang mengakibatkan berkurangnya kemampuan *uptake* glukosa (Sesti, 2006).

2.2.3 Dampak Kolesterol

Hiperkolesterolemia dapat dideskripsikan sebagai tingginya jumlah level kolesterol plasma. Tingginya kolesterol total pada manusia hingga di atas 200 mg/dL telah berulang kali dikorelasikan sebagai faktor resiko untuk perkembangan vaskular perifer dan penyakit arteri koroner (Stapleton *et al.*, 2010). Hal ini diakibatkan oleh akumulasi plak *atheromatous* di dinding arteri koroner yang menyuplai miocardium (Tiwari, 2014).

2.2.4 Terapi terhadap Kadar Kolesterol

Tujuan utama terapi hiperkolesterolemia adalah untuk menurunkan kadar LDL yang berkorelasi dengan penyakit kardiovaskular. Terapi non-farmakologis

dapat dilakukan modifikasi gaya hidup, berupa peningkatan konsumsi makanan yang dapat mengurangi kolesterol, seperti sayur hijau (Tiwari, 2014).

Beberapa obat yang dapat menurunkan kolesterol antara lain statin, fibrat, asam empedu *sequestrant*, niacin, ezetimibe, omega-3 *fatty acid*, dan ekstrak natural. Golongan statin menghambat HMGCoA-R secara kompetitif. Fibrat dapat meningkatkan transkripsi dari *peroxisomal fatty acid* dan gen β -oksidasi di hepar, serta meregulasi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein. *Bile acid sequestrant* mengganggu sirkulasi enterohepatik dari asam empedu yang kaya kolesterol, serta meningkatkan ekskresi melalui feses. Niasin (vitamin B₃ atau asam *nicotinic*) merupakan agen modulator lipid, dan dapat menurunkan kadar lipoprotein *atherogenic* di plasma yang mengandung apo-B, yaitu VLDL,IDL, LDL, serta dapat menghambat pengeluaran FA dari jaringan adiposa dengan meningkatkan kadar HDL yang kardioprotektif. Ezetimibe (mirip dengan asam empedu *sequestrant*) memiliki efek pada usus berupa inhibitor absorpsi kolesterol selektif, dan mengurangi kadar kolesterol dengan memblok absorpsi dari sterol di usus halus tanpa mengganggu absorpsi vitamin yang larut lemak maupun TG. Kombinasi ezetimibe dengan statin dapat mengurangi kadar kolesterol di usus dan hepar. *Omega-3 fatty acid* dapat mengurangi kadar TG, tapi tidak dapat menurunkan kadar LDL-*cholesterol*. *Natural extract* merupakan ekstrak dari berbagai macam tanaman (Tiwari, 2014).

Penelitian oleh Baek *et al.* menunjukkan efek ezetimibe dan simvastatin sama dengan manusia, yakni adanya penurunan kolesterol pasca pemberian obat (Baek *et al.*, 2010).

2.3. Kelor (*Moringa oleifera*)



Gambar 2.2 Daun Kelor (Krisnadi, 2015)



Gambar 2.3 Serbuk Daun Kelor di Luar Kemasan (Kiri) dan di Dalam Kemasan (Kanan) (Krisnadi, 2015)

Taksonomi Kelor (*Moringa oleifera*) menurut *Integrated Taxonomy*

Independent System (ITIS):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Brassicales
Family	: Moringaceae
Genus	: Moringa Adans
Species	: <i>Moringa oleifera</i>

Kelor merupakan salah satu genus dari keluarga *Moringaceae* yang tumbuh secara alami di daerah Himalaya dan dibudidayakan di daerah tropis hingga sub-tropis kelor telah dibuktikan dapat digunakan sebagai bahan makanan, sumber serat, dan berbagai manfaat lain (Roloff *et al.*, 2009; Al-Asmari *et al.*, 2015).

Tabel 2.1 Kandungan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) (Leone et al., 2015)

Komponen Bioaktif	Jumlah
4-(α -L-rhamnopyranosyloxy)- benzyl	22,56 mg/g
4-hydroxybenzyl (sinalbin)	2,36 mg/g
4-O- (α -L-acetylRhamnopyranosyloxy)-benzyl isomer 1	2,76 mg/g
4-O- (α -L-acetylRhamnopyranosyloxy)-benzyl isomer 2	1,80 mg/g
4-O- (α -L-acetylRhamnopyranosyloxy)-benzyl isomer 3	20,16 mg/g
β -carotene	33,48 mg/100 g
Caffeic acid	0,409 mg/g
Chlorogenic acid	0,018 mg/g
Condensed tannin	1,05 gLE/kg
Ellagic acid	0,018 mg/g
Epicatechin	5,68 mg/g
Ferulic acid	0,078 mg/g
Flavonoid	5,059 mg/g
Gallic acid	1,034 mg/g
Isorhamnetin	0,118 mg/g
Kaempferol	3,92 mg/g
Lutein	6,94 mg/100 g
Myricetin	5,804 mg/g
o-Coumaric acid	6,457 mg/g
Oxalates	430 mg/100 g
Phenol	2090 – 12,200 mgGAE/100 g berat kering
Phytates	25,0 g/kg
Quercetin	12,84 mg/g
Rutin	0,390 mg/g
Saponin	2,0 gDE/kg
Tannin	13,2 gTAE/kg
Vitamin A	45.200 IU
Vitamin B1-thiamine	0,24 mg/100 g

Vitamin B2-riboflavin	0,2 mg/100 g
Vitamin B3-niacin	3,2 mg/100 g
Vitamin C-asam askorbat	880 mg/100 g
Vitamin E-tocopherol	16,21 mg/100 g

Daun kelor memiliki berbagai macam kandungan seperti yang tertera pada tabel 2.1. Kandungan daun kelor antara lain protein, β -karotin, vitamin A,B,C, dan E, mineral, dan komponen fenol yang berfungsi sebagai antioksidan alami (Roloff *et al.*, 2009; Rajanandh *et al.*, 2010; Luqman *et al.*, 2012; Jideani dan Diedericks, 2014). Daun ini juga memiliki kandungan alkaloid, tannin, flavonoid, terpenoid, dan steroid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi (Bais *et al.*, 2014; Jiedani dan Diedricks, 2014). Daun Kelor juga memiliki kemampuan untuk menurunkan lemak karena ada kandungan β -sitosterol sebanyak 90 mg/g, *quercetin* sebanyak 12,8 mg/g, dan fenol sebanyak 2090 – 12,200 mgGAE/100 g berat kering (Rajanandh *et al.*, 2010; Bais *et al.*, 2014; Leone *et al.*, 2015).

2.3.1 Fenol

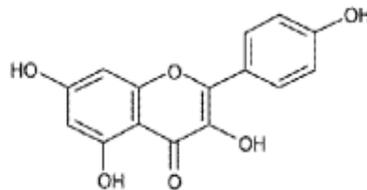
Komponen Fenol merupakan zat yang dapat ditemukan pada kelor (*Moringa oleifera*), dan komposisi terbanyak berada pada daunnya, yaitu 2090 – 12,200 mgGAE/100 g berat kering (Wangcharoen dan Gomolmae, 2011; Leone *et al.*, 2015).

Komponen fenol bekerja dengan cara menghambat *Pancreatic Lipase* (PL). PL adalah enzim yang berperan besar dalam mengolah 50-70% Triglicerida makanan menjadi *monoacylglyceride* (MAG) dan *free fatty acid* (FFA). Inhibisi PL dapat menyebabkan pengurangan absorpsi lemak, dan dengan demikian menghambat pemasukan energi. Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan pemasukan dan pengeluaran energi sehingga menghambat pemasukan energi

merupakan salah satu tujuan untuk mencegah obesitas (Ahn *et al.*, 2008; Sergent *et al.*, 2012).

Komponen fenol terdiri dari banyak sub-grup, seperti asam fenolat yang secara alami ada pada tumbuhan, flavanol, dan isoflavon (Sergent *et al.*, 2012; Leone *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian oleh Sergent *et al.*, ditemukan bahwa subkelas yang dapat menghambat PL paling baik adalah flavanol, yakni kelas EGCG (epigallocatechin gallate) (Sergent *et al.*, 2012).

2.3.1.1 *Kaempferol*



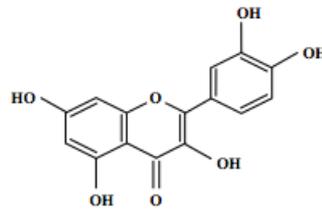
Gambar 2.4 *Kaempferol* (Devaraj *et al.*, 2011)

Salah satu flavonoid yang terdapat pada ekstrak daun kelor adalah *Kaempferol* yang memiliki beberapa fungsi farmakologis seperti antidiabetik, hepatoprotektif, kardioprotektif, antiinflamasi, antiulcer, antitrombogenik, antineoplastic, antioksidan, antimikroba, dan antivirus (Devaraj *et al.*, 2011; Valdez-Solana *et al.*, 2015). *Kaempferol* memiliki beberapa jalur sebagai antiobesitas, yakni dengan secara negatif meregulasi adipogenesis dengan *downregulasi* PPAR γ , aP2 (*adipocyte Protein 2*), SERBP1 (*Sterol-regulatory-element-binding-protein 1*) yang berperan dalam adipogenesis pada sel adiposit 3T3-L1 (Lee *et al.*, 2015). *Kaempferol* juga memiliki efek mencegah proliferasi sel dengan memblok progresi dari fase S ke G2/M pada adipogenesis, dan dapat menghambat akumulasi lipid dengan menghambat lipogenesis baik melalui penghambatan protein FASN dan SREBP-1C maupun gen mTOR (Lee *et al.*, 2015). Penelitian pada *zebrafish* menunjukkan efek *kaempferol* sebagai

antiobesitas dengan menekan akumulasi lemak dini pada zebrafish (Lee *et al.*, 2015).

2.3.1.2 Quercetin

Salah satu grup dari komponen fenol adalah flavonoid, yaitu *quercetin*, yang sering terikat dengan gula (glikosida), namun bisa juga terbentuk tanpa glikosida (Aguirre *et al.*, 2011). Beberapa penelitian mengenai quercetin menunjukkan efek quercetin dapat menghambat peroksidasi lemak, mengekskresi efek antiadipogenesis dari sel 3 T3-L1, mengurangi akumulasi lemak di hepar, efek anti inflamasi pada jaringan adiposa visceral, serta mengurangi berat badan, *White Adipocyte Tissue* (WAT), dan hepar (Ahn *et al.*, 2008; Aguirre *et al.*, 2011; Jung *et al.*, 2013).



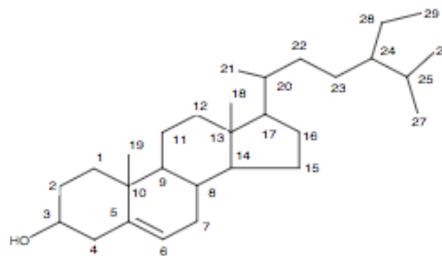
Gambar 2.5 Quercetin (Aguirre *et al.*, 2011)

Quercetin memiliki efek tidak langsung terhadap lipogenesis lewat reseptor insulin (Aguirre *et al.*, 2011). Selain efek tidak langsung, *quercetin* juga berpengaruh langsung terhadap jalur metabolic dengan merubah ekspresi *Sterol Regulatory Element Binding Protein* (SREBP-1) dan *fatty acid synthase* (FAS) (Aguirre *et al.*, 2011). Efek poten *quercetin* dalam menghambat LPL menghambat penyimpanan TG di sel adiposa (Aguirre *et al.*, 2011; Hall, 2015). *Quercetin* juga dapat menghambat translokasi subunit p65 di NF-kB (Leone *et al.*, 2015). Perubahan ekspresi gen tersebut pada hepar menyebabkan penurunan biosintesis Fatty Acid (FA) dan Triglicerida (Jung *et al.*, 2013). Sergent *et al.* membandingkan efek inhibisi lipase quercetin dengan obat OrlistatTM yang

merupakan inhibisi lipase spesifik poten, dan efek keduanya berada pada magnitudo yang sama (Sergent *et al.*, 2012).

Namun *quercetin* memiliki kekurangan berupa *bioavailability* oral yang rendah (Aguirre *et al.*, 2011).

2.3.2 β -sitosterol



Gambar 2.6 Rantai β -Sitosterol (Bulama *et al.*, 2015)

β -sitosterol merupakan fitosterol, yakni bagian dari grup dari steroid, salah satu kelas biomolekul yang terdapat pada banyak hewan dan tumbuhan. Zat ini merupakan komponen tidak berwarna yang terdapat dalam daun kelor (Bais *et al.*, 2014). Zat ini merupakan fitosterol yang sering digunakan dalam penelitian mengenai penyakit jantung, hiperkoleserolemia, modulasi sistem imun, prevensi kanker, bahkan rheumatoid arthritis, tuberculosis, dan rambut rontok (Saeidnia *et al.*, 2014, Bulama *et al.*, 2015).

Fungsi β -sitosterol antara lain: anti-inflamasi, anti-piretik, antiarthritis, antiulcer, pelepas insulin, serta inhibisi spermatogenesis dan zat-zat penyebab efek estrogenik (Bulama *et al.*, 2015). β -sitosterol memiliki efek menurunkan kolesterol darah dan mengurangi kadar apo-B (Saeidnia *et al.*, 2014).

Fitosterol memiliki struktur yang mirip dengan kolesterol, sehingga dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus (Fernandez *et al.*, 2002; Nissinen *et al.*, 2002; Davis *et al.*, 2004; Wahli *et al.*, 2013; Saeidna *et al.*, 2014) Absorpsi kolesterol yang berkurang akan mengakibatkan peningkatan ekspresi reseptor

LDL sehingga memicu sirkulasi klirens LDL (Richelle *et al.*, 2004). Meskipun fitosterol memiliki daya ikat yang lemah bila dibandingkan kolesterol, apabila fitosterol dan kolesterol dikonsumsi bersama akan mengurangi jumlah absorpsi kolesterol di usus (Wahli *et al.*, 2013).

2.4 Zebrafish

Taksonomi zebrafish (*Danio rerio*) menurut *Integrated Taxonomy Independent System* (diakses November 2016) :

Nama umum : Zebrafish
Kingdom : Animalia
Filum : Chordata s
Ordo : Cypriniformes
Keluarga : Cyprinidae
Genus : Danio
Spesies : *Danio rerio*



Gambar 2.7 Zebrafish (*Danio rerio*) (Reed dan Jennings, 2011)

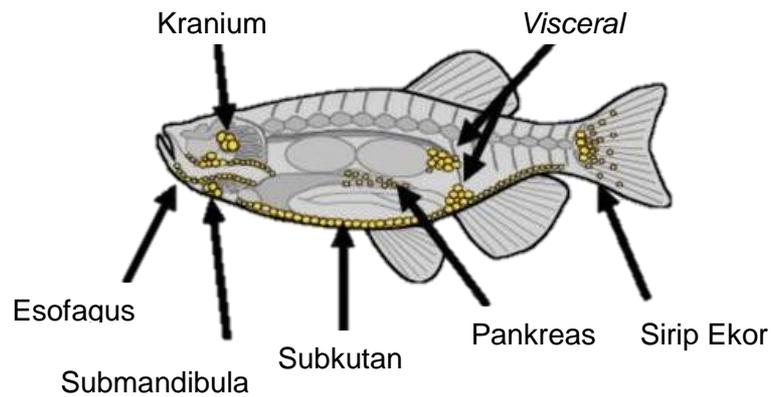
Zebrafish (*Danio rerio*) merupakan vertebrata yang organ dan jaringannya menunjukkan kemiripan dengan manusia dalam hal struktur dan fungsi (Hasumura *et al.*, 2012). Karena kemiripan ini, zebrafish sering digunakan sebagai hewan model (Tsai *et al.*, 2006). Ikan ini merupakan hewan coba yang baik, terutama dalam penelitian yang berkaitan dengan perubahan terkait usia pada muskuloskeletal dan morfologi mata, faktor endokrin, ekspresi gen, waktu sikardian, tidur, dan fungsi kognitif (Tsai *et al.*, 2006).

Perut zebrafish betina lebih besar dari zebrafish jantan sebab digunakan untuk menyimpan telur, sedangkan zebrafish jantan memiliki pigmen berwarna kuning yang lebih gelap (Reed dan Jennings, 2011). Tahap perkembangan *zebrafish* menurut Reed dan Jennings adalah sebagai berikut (Reed dan Jennings, 2011):

- Embrio : 0-72 jam *post fertilisasi*
- Larva muda : 72 jam – 13 hari *post fertilisasi*
- Larva tengah : 14 – 29 hari *post fertilisasi*
- Juvenile : 30 hari – 3 atau 4 bulan *post fertilisasi*
- Dewasa : Saat sudah dewasa secara seksual

Zebrafish memiliki organ-organ digestif, jaringan adiposa, dan otot rangka yang jalurnya mirip pada manusia (Oka *et al.*, 2010). Sinyal-sinyal neural dan endokrin pada *zebrafish* terkait *intake* pakan juga mirip, termasuk agouti-related protein (AgRP), leptin, dan adiponektin (Oka *et al.*, 2010).

Pada zebrafish terdapat *White Adipose Tissue* (WAT) sebagai tempat penyimpanan lipid untuk cadangan dalam bentuk trigliserida (TG) dan menghidrolisa TG sebagai sumber energi pada saat kekurangan nutrisi (Imrie dan Sadler, 2010; Minchin dan Rawls, 2016). Dua WAT terbesar yang terdapat pada *zebrafish* adalah di pankreas dan di *visceral*, yang terdapat pada posterior gelembung renang dan melapisi sepanjang rongga *visceral* (Imrie dan Sadler, 2010). Berdasarkan penelitian, WAT terbentuk pada *zebrafish* sesuai dengan usia ukuran, namun perkembangan dapat lebih cepat tergantung ukuran *zebrafish*, di mana semakin panjang *zebrafish* semakin banyak WAT yang terbentuk (Imrie dan Sadler, 2010).



Gambar 2.8 Sebaran *White Adipose Tissue* (WAT) pada zebrafish yakni di Kranium, Esofaqus, Submandibula, Subkutan, Pankreas, *Visceral*, serta Sirip Ekor (Imrie dan Sadler, 2010)

Sebaran WAT pertama terbentuk di pankreas, lalu di *visceral* (Imrie dan Sadler, 2010). Berdasarkan penelitian, sebaran lemak terbanyak terdapat pada lemak pankreas dan lemak visceral, dan ukuran *droplet* lemak pada jaringan adiposa *visceral* dapat mencapai 100 μm (Flynn *et al.*, 2009; Imrie dan Sadler, 2010).

Dengan kelengkapan organ kunci untuk metabolisme dari jalur nafsu makan di hipotalamus, sampai pankreas dan jaringan - jaringan sensitif insulin (liver, otot, WAT) serta mekanisme absorpsi, pengolahan, dan transport kolesterol, zebrafish merupakan hewan coba yang baik untuk penelitian mengenai kolesterol dan obesitas (Oka *et al.*, 2010; Seth *et al.*, 2013; Hasumura *et al.*, 2015)