

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Obesitas

Obesitas secara umum merupakan penumpukan lemak berlebih dalam tubuh (Pi-Sunyer, 2000). Pengukuran obesitas dilakukan dengan pemeriksaan BMI (*Body Mass Index*) yang merupakan hasil dari pembagaian berat badan dalam kilogram dibagi tinggi badan dalam meter dikuadratkan ( $\text{kg/m}^2$ ). WHO menentukan beberapa *cut-off* pada BMI, yaitu *Overweight* (BMI 25-30  $\text{kg/m}^2$ ), Obesitas 1 (BMI 30 - 35  $\text{kg/m}^2$ ), Obesitas 2 (BMI 35 - 40  $\text{kg/m}^2$ ), dan Obesitas 3 (BMI  $\geq 40$ ) (WHO, 2000).

##### 2.1.1 Penyebab Obesitas

Obesitas secara umum disebabkan oleh berlebihnya asupan energi yang tidak diimbangi dengan penggunaan energi (Aronne, 2009) (Aronne *et al*, 2009). Tetapi masih banyak faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya obesitas, seperti jenis makanan, berkurangnya aktifitas fisik, kurang tidur, obat – obatan penambah berat badan, *endocrine disruptor*, perubahan distribusi etnis dan usia, efek intrauterin, perubahan kebijakan, dan infeksi (Wright dan Aronne, 2012). Selain itu obesitas juga dipengaruhi oleh keseimbangan jaringan adiposit putih (*White adipose tissue*), yang merupakan tempat penyimpanan energi primer dan jaringan adiposit coklat (*Brown adipose tissue*) yang digunakan untuk pengeluaran energy (Gesta *et al.*, 2007).

### 2.1.1.1 Jaringan Adiposit Putih (*White Adipose Tissue*)

Jaringan adiposit putih memiliki fungsi penting dalam metabolisme lemak pada manusia. Selain menjadi tempat penyimpanan energi, jaringan adiposit putih juga memiliki fungsi endokrin yang mensekresi berbagai macam hormon, seperti leptin, angiotensinogen, adipisin, *acylation-stimulating protein*, adiponektin, *retinol-binding protein*, TNF $\alpha$ , interleukin 6, plasminogen activator inhibitor, dan factor jaringan (Trayhurn dan Beattie, 2001).

Leptin merupakan hormon anorexegenik yang bekerja pada hipotalamus dan *mesolimbic dopamine system* untuk menurunkan nafsu makan (Robertson *et al.*, 2008). Leptin juga meningkatkan aktifitas saraf simpatik dan mengaktifkan termogenesis jaringan adiposit coklat, tetapi efek ini masih belum dikonfirmasi pada manusia (Kelesidis *et al.*, 2011). Pada penelitian yang dilakukan oleh Heymsfield (1999) ditemukan adanya *dose response relation* antara penurunan berat badan dan suntikan leptin subkutan (Heymsfield *et al.*, 1999).

Adiponektin merupakan protein sebesar  $\pm 30$ -kDa dan hanya disekresi oleh adiposit matur. Adiponektin dikode oleh gen pada kromosom 3q27 (Silva *et al.*, 2011). Pada berbagai studi diketahui bahwa adiponektin memiliki korelasi negatif dengan BMI, resistensi insulin, dan rendahnya konsentrasi adiponektin berkaitan dengan diabetes melitus tipe 2 (Aleidi *et al.*, 2015). Adiponektin juga memiliki aktivitas antiinflamasi (Nigro *et al.*, 2014).

### 2.1.1.2 Jaringan Adiposit Coklat (*Brown Adipose Tissue*)

Berbeda dengan jaringan adiposit putih, jaringan adiposit coklat mengandung lebih sedikit lemak dan berfungsi sebagai pembakar lemak menjadi energi untuk menjaga suhu tubuh (Cannon dan Nedergaard, 2004). Jaringan adiposit coklat juga menjalankan fungsi endokrin dan mensekresikan *Uncoupling protein 1* (UCP1) (Liu *et al.*, 2013).

### 2.1.1.3 *Endocrine Disruptor*

Menurut WHO, *Endocrine disruptor chemicals* (EDCs) didefinisikan sebagai “substansi atau campuran bahan – bahan eksogen yang dapat mengubah satu atau lebih fungsi endokrin dan menyebabkan efek buruk bagi kesehatan suatu organisme, atau keturunannya atau populasinya” (Bergman *et al.*, 2012). Sumber EDC dapat berasal dari alam, seperti fitoestrogen, tetapi sebagian besar merupakan produk sintesis yang digunakan sehari – hari (Darbre, 2017). Contoh – contoh dari EDC tersebut adalah; *Tributyltin* (TBT), *Diethylstilbestrol* (DES), *Persistent organic pollutants* (POPs), *Bisphenol A* (BPA), *Polybrominated diphenyl ethers* (PBDEs), *Parabens*, dan fitoestrogen (Darbre, 2017).

Salah satu sifat EDC adalah sebagai obesogen, yaitu membuat organisme yang terpapar menjadi obesitas (Nappi *et al.*, 2016). Obesogen menyebabkan penambahan berat badan dengan meningkatkan adipogenesis dan terjadi akumulasi lemak. Secara molekular, obesogen dapat mengganggu gen yang mengatur distribusi lemak dan proliferasi adiposit (Dabre, 2017), yaitu;

### 1. *Proliferator-activated receptors (PPARs)*

Peranan PPAR dalam metabolisme lemak adalah dimana PPAR $\gamma$  berikatan dengan *retinoid X receptor* (RXR), dan aktivasi PPAR $\gamma$ -RXR memicu diferensiasi sel progenitor adiposit, adiposit prematur dan memicu biosintesa dan penyimpanan lemak (Rosen *et al.*, 1999). Beberapa EDC seperti phthalate berperan sebagai aktivator PPAR $\gamma$  yang memicu adipogenesis secara berlebihan sehingga menaikkan berat badan (Feige, 2007).

### 2. *Aryl Hydrocarbon receptors*

*Aryl Hydrocarbon receptor* (AhR) adalah faktor transkripsi yang mendeteksi adanya zat asing seperti POPs dan memicu aktivasi enzim P450 yang membersihkan zat tersebut dari tubuh (Darbre, 2017). Bagaimanapun, AhR dapat secara tidak langsung mempengaruhi adipogenesis dengan mengubah ekspresi PPAR $\gamma$  (Arsenescu *et al.*, 2008).

## 2.1.2 **Metabolisme Lemak**

Metabolisme lemak terdiri dari serangkaian proses yang termasuk penyerapan, distribusi, dan penyimpanan lemak. Setelah makanan dicerna, Trigliserida akan diabsorpsi dalam lumen usus sebagai asam lemak bebas (*Free Fatty Acid / FFA*), monoacylglycerol (MAG), dan kolesterol (Goldberg, *et al.* 2009). Sel usus kemudian menggabungkan FFA, MAG, kolesterol, phospolipid dan apoprotein menjadi kilomikron

untuk disekresi ke pembuluh limfatik lalu ke pembuluh darah via ductus thoracicus untuk mengedarkan lemak ke seluruh jaringan tubuh (Pan dan Hussain, 2012). Sisa kilomikron dalam sirkulasi akan ditampung di hepar untuk dirombak dan dibentuk menjadi *Very High Density Lipoprotein* (VLDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL) (Wang *et al.*, 2011).

Pada pembuluh darah, VLDL kemudian dirombak oleh enzim lipase menjadi *Intermediate density lipoprotein* (IDL) dan asam lemak bebas. Asam lemak bebas akan disimpan dalam jaringan adiposa sebagai cadangan energi, sementara IDL akan dirombak menjadi *low density lipoprotein* (LDL) untuk mengangkut kolesterol ke seluruh tubuh (McQuaid *et al.*, 2011). Kolesterol yang berlebih akan dikembalikan ke hepar melalui sistem sirkulasi dan akan disekresikan melalui empedu (Dallinga-Thie *et al.*, 2010).

Fungsi dari HDL adalah untuk mengambil kolesterol berlebih dalam jaringan dan menggembalikannya ke hepar untuk dikembalikan ke dalam hepar. Fungsi tersebut dapat dilakukan oleh HDL karena strukturnya memiliki lebih banyak protein dibanding LDL, IDL, maupun VLDL (Arner dan Rydén, 2015)

### **2.1.3 Bahaya Obesitas**

Obesitas berhubungan dengan berbagai penyakit, di antaranya diabetes melitus tipe 2, aterosklerosis, hipertensi, jantung koroner, peningkatan kejadian kanker jenis tertentu, gangguan bernafas saat tidur, dan osteoarthritis. Salah satu komplikasi terberat yang diderita oleh seseorang yang mengalami obesitas adalah diabetes melitus tipe 2 (Oka, *et al.*, 2010)

### 2.1.3.1 Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia, dan resistensi insulin. Diabetes melitus terjadi karena interaksi genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Beberapa gaya hidup yang menyebabkan terjadinya diabetes melitus tipe 2 diantaranya kurang aktivitas fisik, *sedentary lifestyle*, merokok, dan mengonsumsi alcohol (Olokoba, *et al.*, 2012) . Penderita diabetes biasanya mengalami gejala klasik seperti *polyuria*, *polydypsia*, dan *polyphagia* serta hiperglikemia dengan kadar glukosa darah yang sangat tinggi (Ramachandran *et al.*, 2014)

Pada kondisi normal, jaringan adiposit menyimpan asam lemak dalam bentuk trigliserida yang dapat diproses menjadi ATP lewat jalur glukoneogenesis (Hall, 2015). Pada asupan kalori berlebih, terjadi pembesaran jaringan adiposit dan pada kondisi obesitas, jaringan adiposit mengalami hipertrofi dan meningkatkan sekresi *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) yang merangsang makrofag ke dalam adiposit. Makrofag yang ada dalam adiposit mensekresi TNF- $\alpha$  dan resistin sebagai respon inflamasi kronis. Hal tersebut memicu lipolisis yang memecah adiposit matur. Tingginya kadar asam lemak bebas dan TG dalam darah mengganggu fungsi dari *mithochondrial oxidative phosporilation* dan *insulin stimulated glucose transport* yang mencetuskan resistensi insulin (Guilherme *et al.*, 2008).

### 2.1.3.2 Hiperlipidemia

Hiperlipidemia pada obesitas ditandai dengan peningkatan TG puasa dan post prandial, yang biasanya terkombinasi dengan tingginya LDL dan rendahnya HDL. Hipertrigliseridemia merupakan penyebab dari kelainan profil lipid lainnya karena menyebabkan berkurangnya pembersihan lemak dalam darah dan meningkatkan pembentukan LDL (Goldstein dan Brown, 2009)

Pada kondisi obesitas, lipolisis dari lipoprotein kaya-TG akan berkurang yang merupakan akibat dari berkurangnya ekspresi lipoprotein lipase (LPL) (Clemente-Postigo *et al.*, 2011). Peningkatan postprandial lipemia mencetuskan pelepasan LPL dari endothel dan LPL yang terlepas tetap terikat pada VLDL dan IDL. Hal ini memicu pembentukan LDL dengan densitas rendah (Klop *et al.*, 2013).

### 2.1.3.3 Arterosklerosis

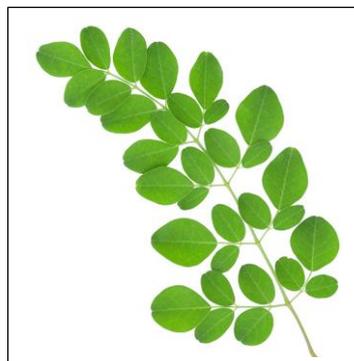
Pada penderita obesitas, terjadi disfungsi endotel, yang membuat *chylomicron remnant* dan LDL dapat bermigrasi menuju ruang subendotel (Krouwer, 2012). Dalam ruang subendotel, *chylomicron remnant* dan LDL akan difagosit oleh monosit/makrofag, selain itu terjadi juga pelepasan sel otot polos yang ikut mengabsorpsi LDL dan membentuk *foam cell* (Yu, 2013). Penumpukan lipid dalam bentuk foam cell membuat pembuluh darah terobstruksi, hal ini disebut sebagai arterosklerosis, yang merupakan pemicu dari berbagai penyakit kardiovaskular (Chistiakov, 2017)

## 2.2 Kelor (*Moringa oleifera*)

### 2.2.1 Profil Kelor

Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*) adalah tanaman perdu tinggi sampai 10 meter, berbatang lunak dan rapuh, dengan daun sebesar ujung jari, berbentuk bulat telur dan tersusun majemuk. Tanaman ini berbunga sepanjang tahun dengan bunga berwarna putih dan buah berisi segitiga dengan panjang sekitar 30cm, tumbuh subur dari dataran rendah sampai ketinggian 700 meter di atas permukaan laut. Tanaman Kelor berasal dari daerah Himalaya dan India, kemudian menyebar dampai Benua Afrika dan Asia barat (Nurchayati, 2014).

Tanaman Kelor sudah lama dimanfaatkan di Indonesia, baik secara medis maupun non – medis. Secara non medis, tanaman kelor dimanfaatkan masyarakat untuk perbaikan lahan yang kritis, tumbuhan perdu, penjernih air alami, sementara daunnya digunakan untuk pakan ternak. Sementara untuk kepentingan medis, kelor digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol, gula darah, dan tekanan darah (Kurniasih, 2016).



Gambar 2.1 Daun Kelor (*Moringa oleifera*)  
(<http://kelorina.com>, diakses November 2016)

### Taxonomi Kelor

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivision	: Spermatophyta
Division	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Subclass	: Dilleniidae
Order	: Capparales
Family	: Moringaceae
Genus	: Moringa
Species	: <i>Moringa oleifera</i> Lam

(USDA, diakses bulan November 2016)

#### 2.2.2 Kandungan Daun Kelor

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Leone (2015), Daun Kelor (*Moringa oleifera*) memiliki berbagai komponen bioaktif, diantaranya adalah vitamin, Fenol, Asam fenolat, Flavonoid, Saponin, Tanin, Oxalat, Phytates, dan Gulosinolat. Secara rinci, kandungan pada daun kelor diuraikan sebagai berikut.

**Tabel 2.1** Kandungan Zat Aktif (Leone *et al.*, 2015)

Komponen Bioaktif	Jumlah
Vitamin	
Vitamin C-asam askorbat	8,8 mg/ g
Vitamin A	45.200 IU
$\beta$ -carotene	0,33 mg/ g
Vitamin E-tocopherol	0,16 mg/ g
Lutein	0,07 mg/ g
Vitamin B3-niacin	0,032 mg/ g

Vitamin B1-thiamine	0,0024 mg/ g
Vitamin B2-riboflavin	0,002 mg/ g
Polyphenols	
Phenol	45,81 mgGAE/ g
Asam Fenolat	
o-Coumaric acid	6,457 mg/g
Gallic acid	1,034 mg/g
Caffeic acid	0,409 mg/g
Ferulic acid	0,078 mg/g
Chlorogenic acid	0,018 mg/g
Ellagic acid	0,018 mg/g
Flavonoid	
Beta sitosterol	90 mg/g
Quercetin	12,84 mg/g
Myricetin	5,804 mg/g
Epicatechin	5,68 mg/g
Kaempferol	3,92 mg/g
Rutin	0,390 mg/g
Isorhamnetin	0,118 mg/g
Saponin	
Total Saponin	2,0 mgDE/g
Tanin	
Total Tanin	13,2 mgTAE/g
Condensed tannin	1,05 mgLE/g
Oxalates & Phytates	
Phytates	25,0 mg/ g
Oxalates	4,3 mg/ g
Glucosinolates	
4-( $\alpha$ -L-rhamnopyranosyloxy)- benzyl	22,56 mg/g
4-O- ( $\alpha$ -L-acetylramnopyranosyloxy)- benzyl isomer 3	20,16 mg/g
4-O- ( $\alpha$ -L-acetylramnopyranosyloxy)- benzyl isomer 1	2,76 mg/g

4-hydroxybenzyl (sinalbin)	2,36 mg/g
4-O- ( $\alpha$ -L-acetylramnopyranosyloxy)-benzyl isomer 2	1,80 mg/g

## 2.2.2.1 Vitamin

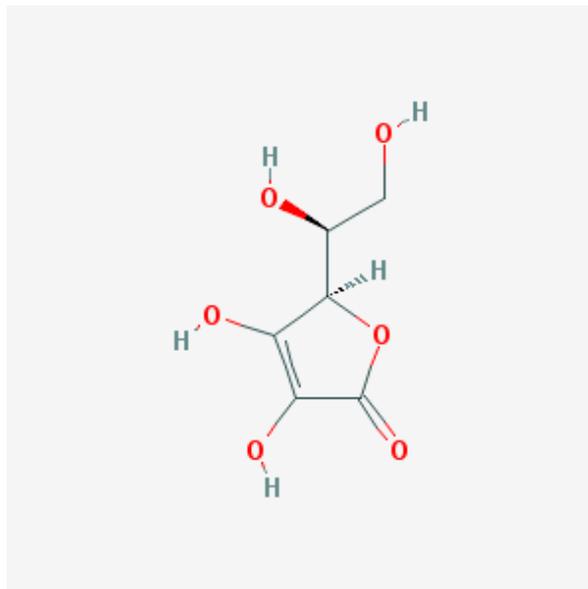
### 2.2.2.1.1 Vitamin C (asam askorbat)

Asam askorbat, atau yang lebih dikenal dengan nama vitamin - C, merupakan senyawa vitamin yang larut dalam air. Vitamin C memiliki rumusan kimia  $C_6H_8O_6$  dan memiliki peran penting, seperti sintesis kolagen dan sintesis neurotransmitter. Vitamin C juga diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang melindungi karbohidrat, lemak, protein, dan asam nukleat dari kerusakan akibat radikal bebas (Murray, *et al.* 2010).

Sebagian besar mamalia mensintesa vitamin C secara *de novo*; yang disintesa dalam tubuh melalui enzim L-Gulono-gamma-lactone oxidase, tetapi marmut, primata dan manusia tidak mampu memproduksi vitamin C karena tidak memiliki enzim ini (Nishikimi dan Yagi, 1991). Vitamin C dibutuhkan dalam jumlah yang banyak karena sifat dari asam askorbat yang tidak terakumulasi dalam tubuh, melainkan langsung dikeluarkan lewat urin (Levine dan Conry-Cantilena, 1996).

Diketahui, vitamin C memiliki aktifitas yang berhubungan dengan antiobesitas, mulai dari onset, perkembangan, sampai komplikasi. Mekanisme tersebut pencegahan *oxidativ stress*, akumulasi lemak intraseluler, meningkatkan sensitivitas insulin, ameliorasi inflamasi, dan menetralkan cedera yang berkaitan

dengan hipoksia. Semua hal tersebut membuat vitamin C menjadi salah satu hal yang penting dalam terapi obesitas (Garcia-Diaz *et al.*, 2014).



**Gambar 2.2** Struktur 2 D dari Vitamin C

(Sumber : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067#section=2D-Structure>, diakses Agustus 2017)

#### 2.2.2.1.2 Vitamin A (retinol)

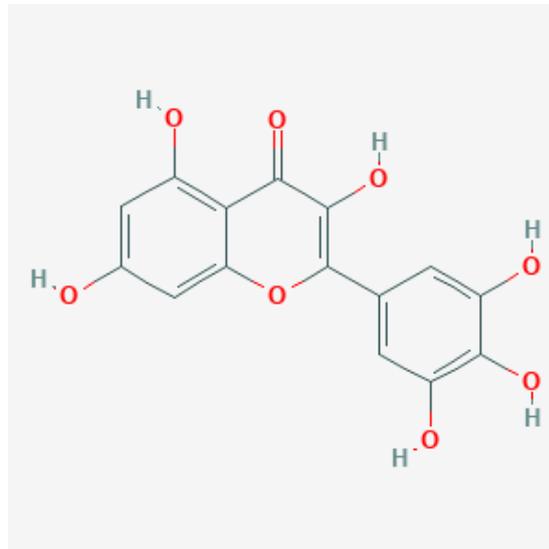
Vitamin A merupakan senyawa yang berperan penting dalam neurofisiologi penglihatan. Vitamin A berperan dalam pembentukan rhodopsin yang merupakan zat peka cahaya pada sel batang (*rod cells*) pada mata (Guyton, 2016).

## 2.2.2.2 Flavonoid

### 2.2.2.2.1 Myricetin

Myricetin merupakan senyawa flavonoid yang banyak ditemukan pada anggur, buah beri, sayur – sayuran, dan buah buahan lainnya. Myricetin memiliki struktur kimia  $C_{15}H_{10}O_8$ . Senyawa ini memiliki aktivitas yang luas, termasuk sebagai antikanker, antiinflamasi, dan melindungi dari penyakit Alzheimer dan Parkinson. Myricetin juga menunjukkan aktivitas antidiabetes dengan menstimulasi penyerapan glukosa ke jaringan tanpa insulin reseptor yang fungsional (Semwal *et al.*, 2016).

Belakangan ini Myricetin juga diketahui memiliki efek antiobesitas dimana myricetin dapat mencegah pembentukan sel adiposit putih dan meningkatkan HDL (Chao *et al.*, 2017). Selain itu, myricetin juga memperbaiki aktivitas obesitas yang berhubungan dengan oksidatif stress (glutation peroxidase (GPX)), *Total antioxidant capacity* (T-AOC) dan inflamasi, yang dinilai dari Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ). Myricetin juga diduga memiliki aktivitas antiobesitas yang dimediasi oleh *down regulation* dari ekspresi mRNA peroxisome proliferasi-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) dan CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$  (C/EBP  $\alpha$ ), dan sterol regulatory element-binding protein 1c (SERBP-1c) (Su *et al.*, 2016).



**Gambar 2.3** Struktur 2 D dari Myricetin

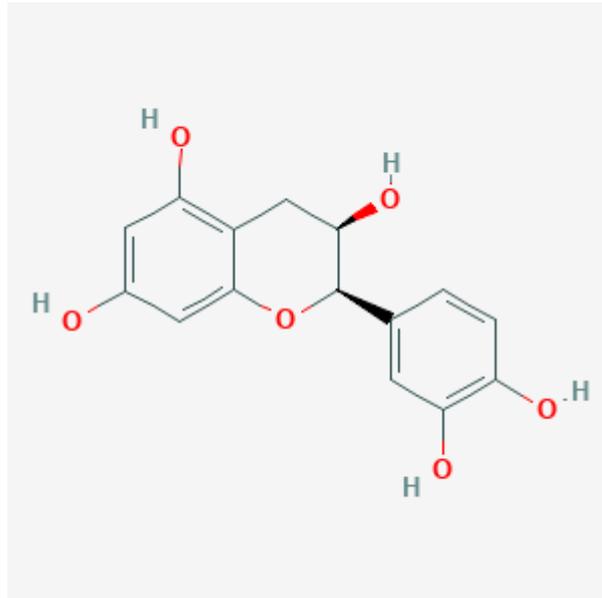
(Sumber : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/myricetin#section=2D-Structure>, diakses Agustus 2017)

#### 2.2.2.2.2 Epicatechin

Epicatechin merupakan senyawa flavonoid yang terdapat pada tumbuhan berkayu sebagai (+)-catechin and (-)-epicatechin (cis). Senyawa ini memiliki struktur kimia  $C_{15}H_{14}O_6$ . Epicatechin terbukti memiliki aktivitas antidiabetes, terutama pada penderita obesitas, hal ini diamati pada tikus yang dengan diet obesitas tinggi lemak yang diberi asupan teh hijau yang diperkaya catechin (Suzuki *et al.*, 2013)

Secara molekuler, efek antiobesitas dari epicatechin ditunjukkan melalui kerjanya yang meredakan inflamasi pada adiposut dengan; 1 – mengurangi *endoplasmic reticulum stress*, melalui mekanisme yang masih belum diketahui; 2 – menghambat ekspresi NADPH oxidase; 3 – menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B melalui mekanisme redox dependent dan independent; 4 – memperbaiki

pola anti- dan pro- inflamasi pada adiposit yang mengalami kekacauan metabolisme. Epicatecin juga diperkirakan meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita obesitas (Bettaieb *et al.*, 2016)



Gambar 2.4 Struktur 2 D dari Epicatecin

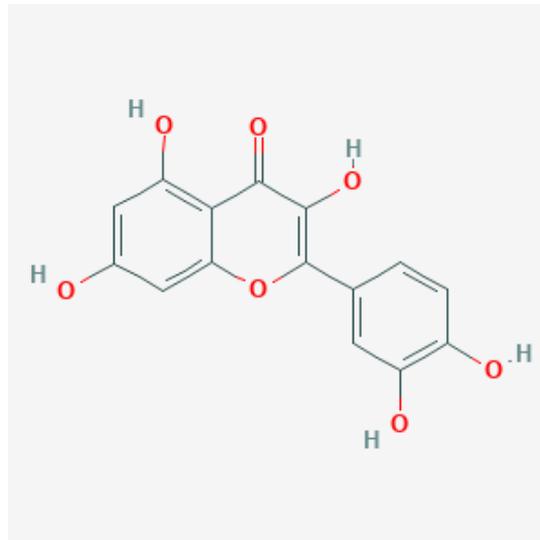
(Sumber : [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/\\_-\\_-Epicatechin](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/_-_-Epicatechin)  
diakses bulan Agustus 2017)

#### 2.2.2.2.3 Quercetin

Quercetin (3,3',4',5',7-pentahydroxyflavone) merupakan senyawa flavonoid yang ditemukan pada sayuran, buah, teh, dan minuman anggur. Quercetin memiliki rumus kimia  $C_{15}H_{10}O_7$  dan diduga memiliki aktivitas sebagai antikarsinogenik, antiinflamasi, dan antiviral (Aguirre *et al.*, 2011).

Quercetin sendiri ditemukan di alam dalam bentuk yang terikat dengan gula sebagai quercetin-4'-O-glucoside dan quercetin-3-O-rutinoside, sementara quercetin yang glucoside-nya digantikan oleh atom hidrogen dinamakan sebagai quercetin agylcone (Juergenliemk *et al.*, 2003). Ketiga jenis quercetin tersebut memiliki perbedaan pada farmakokinetiknya, dimana quercetin-4'-O-glucoside mencapai konsentrasi tertinggi dalam plasma setelah  $0.7 \pm 0.3$  jam setelah diberikan dan memiliki waktu paruh eliminasi 11 jam. Quercetin-3-O-rutinoside mencapai konsentrasi tertinggi dalam plasma setelah  $7 \pm 2.9$  jam setelah diberikan dan memiliki waktu paruh eliminasi 11 jam (Graefe *et al.*, 2001). Quercetin agulcone memiliki waktu paruh eliminasi 3.5 jam.

Potensi antiobesitas quercetin ditunjukkan pada kemampuan fosforilasi pada AMPK  $\alpha$  dan  $\beta 1$ . Aktifitas antiobesitas lain yang ditunjukkan oleh quercetin adalah pada memicu apoptosis pada preadiposit 3T3 – L1, sehingga menurunkan adipogenesis (Moon *et al.* 2013).



Gambar 2.5 Struktur 2 D dari Quercetin

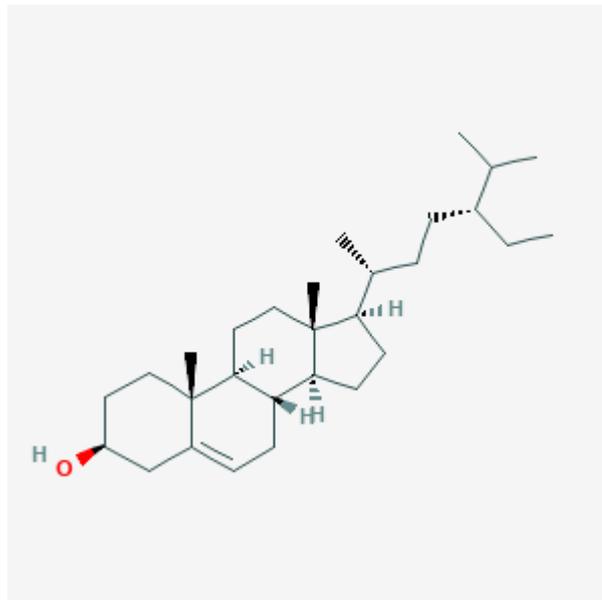
(Sumber : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/quercetin#section=2D-Structure>, diakses bulan agustus, 2017 )

#### 2.2.2.2.4 Beta Sitosterol

Beta Sitosterol merupakan senyawa fitosterol yang memiliki struktur sama dengan kolesterol. Memiliki rumus kimia  $C_{29}H_{50}O$ , fitosterol dan fitosantol merupakan senyawa senyawa yang mencegah penyerapan kolesterol. Karena memiliki struktur yang hampir sama dengan kolesterol, maka beta sitosterol dapat mengambil tempat kolesterol dan mencegah penyerapannya (Fatema *et al.*,2015).

Pada tumbuhan, beta sitosterol disintesis melalui jalur mevalonate dan jalur deoksiselulose. Melalui penggunaan labelling C 13, dapat diketahui mekanisme biosintesa beta sitosterol. Satu molekul dari isopentenyl-diphospat (IPP) bergabung dengan dua molekul dimethylallyldiphosphate (DMAPP) untuk menghasilkan

*farnesyl- diphosphate* (FPP). Setelah itu dua molekul FPP saling berganung ekor dengan ekor untuk membentuk cycloartenol yang merupakan bahan sintesa beta sitosterol (Dewick, 2002).



Gambar 2.6 Struktur 2 D dari Beta Sitosterol

(Sumber : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-sitosterol>, diakses Agustus 2017)

### 2.2.2.3 Asam Fenolat

Asam fenolat memiliki potensi antiobesitas melalui inhibisi enzim pankreatik lipase. Dari seluruh senyawa asam fenolat, asam ferulat (*ferulic acid*) merupakan senyawa yang paling poten dalam inhibisi enzim pankreatik lipase dengan kemampuan menghambat 40%, lalu diikuti asam ellagik dengan kemampuan menghambat 22%, dan asam gallik, dengan kemampuan menghambat 10% (Sergent *et al.*, 2012).

#### 2.2.2.4 Phytates

Myo-Inositol hexakisphosphate atau disebut juga asam fitik merupakan senyawa yang banyak terkandung dalam biji – bijian, kacang – kacangan, dan jenis gandum. Bila asam fitik berikatan dengan mineral dalam biji – bijian, maka terbentuklah Phytate. Pada studi yang dilakukan oleh Schutkowski (2014), asam fitik memiliki aktifitas anti kalsifikasi aorta pada tikus model arterosklerosis (Schutkowski *et al.*, 2015).

#### 2.2.2.5 Glukosinolat

##### 2.2.2.5.1 4-( $\alpha$ -L-rhamnopyranosyloxy)- benzyl

Senyawa 4-( $\alpha$ -L-rhamnopyranosyloxy)- benzyl merupakan senyawa yang banyak terkandung dalam biji *Moringa oliefera*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Oluduro (2009) 4-( $\alpha$ -L-rhamnopyranosyloxy)- benzyl merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antibakterial dan antifungal (Oluduro *et al.*, 2010).

##### 2.2.2.5.2 4-O- ( $\alpha$ -L-acetylramnopyranosyloxy)-benzyl

Senyawa 4-O- ( $\alpha$ -L-acetylramnopyranosyloxy)-benzyl isomer 3 merupakan senyawa golongan glukosinolate. Pada daun Kelor, senyawa ini memiliki 3 isomer dengan konsentrasi yang berbeda beda. Pada penelitian yang dilakukan oleh Waterman (2014), senyawa ini menunjukkan potensi meredakan inflamasi ringan dan inflamasi pada penyakit kronik (Waterman *et al.*, 2014).

## 2.3 Zebrafish (*Danio rerio*)

### 2.3.1 Profil Zebrafish

*Zebrafish* (*Danio rerio*) merupakan ikan cyprinidae tropis berukuran kecil (panjang tubuh 30-40mm) yang berasal dari dataran banjir Timur Laut India dan Bangladesh (Spence *et al.*, 2006). Ikan ini disebut *Zebrafish* karena memiliki garis-garis pada sisi tubuhnya. Garis yang berwarna biru-hitam mengandung pigmen melanophores dan iridiophores, sedangkan garis yang berwarna silver-kuning mengandung pigmen xanthophores dan iridiophores. Warna dari *Zebrafish* ini digunakan untuk berkamuflase dengan lingkungan sekitarnya. *Zebrafish* memiliki satu sirip dorsal dan tidak memiliki sirip adiposa, sama seperti ikan golongan *minnow* lainnya. Ikan jantan dan betina dapat dibedakan melalui ukuran perutnya. Ikan betina memiliki perut yang lebih besar karena berisi telur-telur yang sedang berkembang di ovariumnya, sedangkan ikan jantan bentuk perutnya lebih ramping dan warnanya cenderung lebih gelap (Reed dan Jennings, 2011).



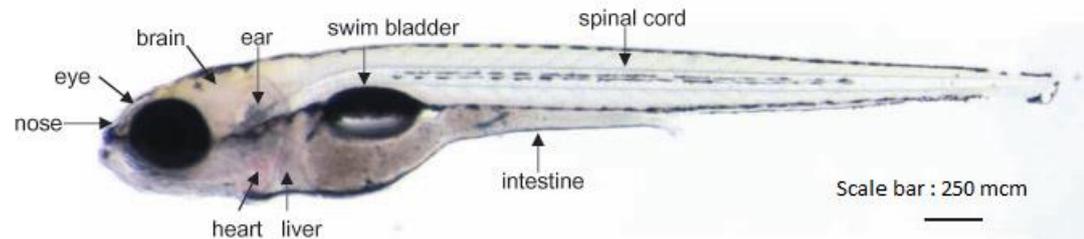
**Gambar 2.7** *Zebrafish* (*Danio rerio*)  
(sumber: dokumentasi penelitian )

### 2.3.1.1 Taxonomi *Zebrafish*

Kingdom	:	Animalia
Subkingdom	:	Bilateria
Infrakingdom	:	Deuterostomia
Phylum	:	Chordata
Subphylum	:	Vertebrata
Infraphylum	:	Gnathostomata
Superclass	:	Osteichthyes
Class	:	Actinopterygii
Subclass	:	Neopterygii
Infraclass	:	Teleostei
Superorder	:	Ostariophysii
Order	:	Cypriniformes
Superfamily	:	Cyprinoidea
Family	:	Cyprinidae
Genus	:	Danio
Species	:	Danio rerio

(ITIS (*Integrated Taxonomic Information System*) (diakses bulan 11 tahun 2016))

### 2.3.1.2 Anatomi *Zebrafish*



**Gambar 2.8** Anatomi *Zebrafish* 6 hari setelah fertilisasi (Rubinstein, 2003)

**Jantung:** Terletak di bagian anterior kavitas tubuh dan ventral dari esophagus, jantung *Zebrafish* dewasa memiliki 2 ruang yang terdiri dari satu atrium dan satu ventrikel (Major dan Poss, 2008).

**Ginjal:** terletak di bagian retroperitoneal, ginjal *Zebrafish* terdiri dari unit – unit nefron yang terdiri dari glomelurus, tubulus proximal, tubulus distal, dan ductus coelestivus (Menke *et al.*, 2011).

**Usus:** Berbentuk tabung panjang, usus *Zebrafish* memiliki dua lipatan pada kavitas abdomen. Usus memiliki lumen yang lebar dan semakin menyempit searah rostral ke caudal (Menke *et al.*, 2011).

**Liver:** Memiliki tiga lobus, liver *Zebrafish* memiliki peran penting dalam metabolisme dan homeostasis. Liver juga berfungsi dalam mencerna karbohidrat, protein, lemak, dan vitamin. Sebagai tambahan, liver juga berfungsi sebagai organ detoksifikasi (Menke *et al.*, 2011).

**Gelembung Renang:** Terletak di sebelah ventral dari ginjal, gelembung renang terbagi atas dua kompartemen dan dilapisi oleh epitel kolumnar selapis yang memproduksi surfaktan. Organ ini memiliki fungsi untuk mengendalikan daya apung ikan (Menke *et al.*, 2011).

### 2.3.2 Tumbuh Kembang *Zebrafish*

Tumbuh dan berkembangnya *Zebrafish* merupakan hal yang rumit dan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Faktor lingkungan seperti suhu, pH, kepadatan ikan, dan kualitas air dapat secara langsung mempengaruhi pertumbuhan *Zebrafish* (Parichy *et al.*, 2011). Secara ringkas berikut adalah pertumbuhan *Zebrafish* dari zigot hingga dewasa:

Tabel 2.2 Pertumbuhan *Zebrafish* (Kimmel *et al.*, 1995; Singleman dan Holtzman, 2014)

Periode	Waktu	Deskripsi
Zigot	0 jam	Sel telur yang baru terbuahi dan menyelesaikan siklus sel yang pertama.
Pembelahan sel	0 – 0.75 jam	Terjadi siklus sel yang ke 2 – 7, dimana terjadi sangat cepat.
Blastula	0.75 – 2.25 jam	Terjadi siklus sel ke 8 dan 9 yang terjadi secara sinkron untuk memperpanjang embrio ; awal epiboli.
Gastrula	2.25 – 5.25 jam	Pergerakan morfogenetik dari involusi, konvergasi, dan extensi dari epiblast, hipoblast, dan axis embrionik ; akhir epiboli
Segmentasi	10 – 24 jam	Pembentukan somites, arcus pharyngeal primer, dan neuromer ; organogenesis primer, pergerakan awal ; dan pembentukan ekor.

Pharyngula	24 – 48 jam	Tahap phylotypic embryo ; bentuk axis tubuh menjadi lurus dari bentuk melengkung ; pembentukan sirkulasi, pigmentasi, dan sirip.
Penetasan	48 – 72 jam	Penyempurnaan morphogenesis dari sistem organ primer ; pembentukan kartilago pada kepala dan sirip pectoral ; telur menetas
Larva	3 – 45 hari	Pengembangan gelembung renang ; berkembangnya perilaku mencari makan dan menghindar dari bahaya
Remaja	45 – 90 hari	Semua organ sudah terbentuk dan berfungsi sempurna, kecuali organ reproduksi ; panjang ikan 10 – 14 mm dengan 12 gigi
Dewasa	>90hari	Terdapat kematangan organ reproduksi

### 2.3.3 *Zebrafish* Sebagai Model Obesitas

*Zebrafish* merupakan salah satu hewan vertebrata yang memiliki cukup banyak kemiripan dengan manusia, baik secara fungsional maupun struktural. Pada penelitian yang dilakukan oleh Oka *et al.* (2010), *Zebrafish* yang diberi asupan *Diet Induced Obesity* (DIO) menunjukkan kesamaan dengan patofisiologi obesitas pada mamalia, oleh karena itu, *Zebrafish* dinilai cocok menjadi hewan coba model obesitas (Oka *et al.*, 2010)

### 2.3.4 *Diet Induced Obesity* (DIO) pada *Zebrafish*

#### 2.3.4.1 Komponen DIO

*Diet Induced Obesity* (DIO) dicapai dengan menggunakan pakan artemia sejumlah 60mg/ekor/hari (Oka *et al.*, 2010). Berat kering dari

sebuah *Artemia nauplii* sangat tergantung pada besarnya artemia tersebut. Umumnya berat kering berkisar 1.6 sampai 3.3  $\mu\text{g}$  per nauplius dengan energi berkisar 0.037 sampai 0.073 joule per nauplius. *Artemia nauplii* terdiri dari 37 – 71% protein, 12 – 30% lemak, 11 – 23% karbohidrat dan 4 – 21% abu. (Bengtson, Léger and Sorgeloos, 1991)

#### 2.3.4.2 Obesitas pada *Zebrafish*

Metode obesitas pada *Zebrafish* dilakukan dengan memberi pakan *artemia nauplii*. Pada *Zebrafish* normal artemia sebanyak 5 mg per hari sudah dapat memenuhi kebutuhan kalori harian. Pada *Zebrafish* dengan DIO (*Diet Induced Obesity*) diberikan artemia 60 mg per hari sebagai metode induksi obesitas (Oka *et al.*, 2010). Pemberian DIO dilakukan selama 8 minggu dan membuat *Zebrafish* mejadi obesitas.

*Zebrafish* yang mengalami obesitas akan ditandai dengan peningkatan BMI. Tanda - tanda sekunder juga terlihat pada *Zebrafish* yang obesitas seperti meningkatnya kadar trigliserida (TG), dalam plasma darah (Tainaka *et al.*, 2011). *Zebrafish* yang normal memiliki BMI antara 0.04 – 0.05  $\text{g}/\text{cm}^2$  (Oka *et al.*, 2010).



**Gambar 2.9 *Zebrafish* Normal dan Obesitas *Zebrafish* yang (A) normal dan (B) obesitas dimana terdapat penumpukan lemak di bagian ventral (Fatema, 2015)**