

Ikan zebra (*Danio rerio*) dan Kegunaannya dalam Penelitian Fisiologi

William William

Staf Pengajar Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
Alamat Korespondensi: william@ukrida.ac.id

Abstrak

Ikan zebra merupakan ikan air tawar yang banyak digunakan untuk penelitian biomedis. Embrionya yang transparan dan *organogenesis* yang cepat serta genetiknya mudah dimanipulasi, membuat ikan ini sangat sesuai untuk penelitian mengenai embriologi, genetika, sampai penyakit kanker. Selain itu ikan zebra juga dapat digunakan untuk penelitian fisiologi karena kemiripan struktur anatomi dan proses fisiologi dengan vertebrata lainnya. Penelitian-penelitian fisiologi yang dapat dilakukan pada ikan zebra antara lain penelitian pada mukus, penelitian perkembangan jantung, elektrofisiologi jantung, regenerasi jantung, perkembangan dan fungsi ginjal, irama sirkadian, pigmentasi kulit, dan penelitian fisiologi mata.

Kata kunci: Ikan zebra, penelitian fisiologi, organogenesis

Zebra Fish (Danio rerio) and its use in Physiological Research

Abstract

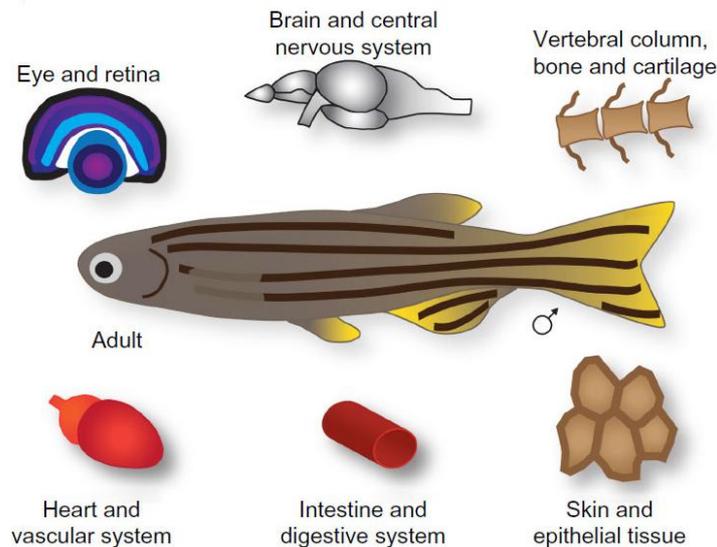
Zebra fish are freshwater fish that are widely used for biomedical research. Its transparent embryos, and fast organogenesis and easily manipulated its genetics make this fish very suitable for embryology, genetic and cancer research. In addition to its embryology, genetics and cancer research, zebra fish can also be used for physiological research because of the similarity of the anatomical structures and physiological process with other vertebrates. Physiological research that had a benefit using zebra fish is mucus research, heart development and heart electrophysiology, heart regeneration, kidney development and function, circadian rhythm, skin pigmentation, and finally eye physiology.

Keywords: *Zebra fish, physiological research, organ development*

Pendahuluan

Ikan zebra (*Danio rerio*) merupakan ikan air tawar berukuran kurang lebih 30 mm, berasal dari India dan Bangladesh, banyak terdapat di sungai gangga dan merupakan ikan hias yang populer untuk dipelihara di aquarium.¹ Dalam waktu beberapa puluh tahun terakhir banyak sekali publikasi menggunakan ikan ini dalam bidang biomedis, hal ini dikarenakan ikan tersebut mudah dikembangbiakkan, embrionya transparan, dan organogenesisnya cepat.² Siklus hidup ikan zebra dibagi menjadi empat yaitu: embrio, larva, anak-anak, dan dewasa. Setelah fertilisasi terjadi perkembangan yang sangat

cepat, yaitu dari embrio ke larva yang hanya membutuhkan waktu tiga hari. Ikan zebra juga mudah untuk dipelihara dan sangat *fertile*, ikan zebra betina dapat bertelur sampai ratusan telur setiap minggunya.³ Embrio ikan zebra juga sangat mudah dimanipulasi dengan teknik injeksi mikro sehingga dapat dimanipulasi DNAny, embrio juga transparan, sehingga sangat ideal untuk penelitian embriologi.⁴ Walaupun ikan zebra lebih banyak digunakan dalam penelitian embriologi, genetik, dan penyakit kanker, ikan ini ternyata juga dapat dipakai untuk penelitian fisiologi karena anatomi dan proses fisiologis di tubuhnya relatif sama dengan vertebrata lainnya (Gambar 1).⁵



Gambar 1. Anatomi Ikan Zebra

(<http://www.nature.com/nrc/journal/v13/n9/full/nrc3589.html?foxtrotcallback=true>)

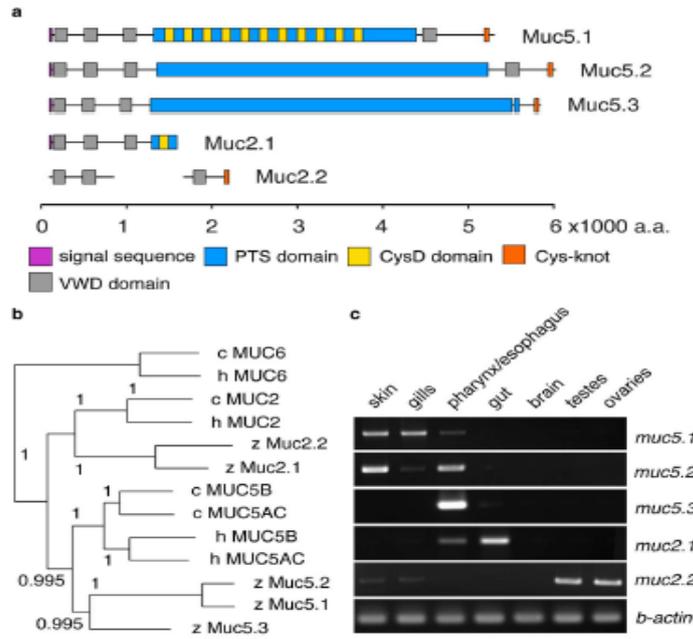
Penelitian tentang Fisiologi Mukus

Mukus merupakan cairan seperti gel yang terutama terdiri atas air. Mukus melapisi sel-sel di saluran gastrointestinal, saluran pernapasan, saluran urogenital, dan berperan penting dalam melindungi organ-organ tersebut dari patogen dan toksin, karena organ-organ tersebut bersentuhan dengan dunia luar.⁶ Walaupun fungsinya sangat penting tetapi pengetahuan mengenai pengaturan dan mekanisme produksinya sangat sedikit yang diketahui. Kurangnya model binatang hidup untuk dilakukan eksperimen dan yang mudah untuk dimanipulasi genetiknya membuat penelitian dengan mukus ini sangat sulit dilakukan. Ikan zebra merupakan kandidat yang baik untuk penelitian mukus, karena mudah dimanipulasi genetiknya dan badannya transparan mulai dari embrio sampai dewasa, yang menjadikan mereka model yang sesuai untuk penelitian fisiologi mukus. Penelitian Irena Jevlov dkk sangat mendukung hal ini, yaitu ditemukannya lima gel pembentuk mucin pada ikan zebra memiliki gen yang sangat homolog dengan vertebrata lainnya, termasuk manusia serta ekspresinya pada jaringan juga sangat mirip dengan manusia. Beberapa keuntungan tersebut menjadikan ikan zebra sebagai model yang sangat sesuai untuk meneliti fisiologi dari mukus (Gambar 2).⁶

Penelitian tentang Fisiologi Jantung

1. Perkembangan Jantung

Jantung ikan zebra walaupun berbeda dengan jantung manusia, tetapi keduanya menjalani proses morfogenetik yang sama. Sel-sel otot jantung ikan zebra berasal dari dua kumpulan sel di lateral yang kemudian bermigrasi ke tengah dan membentuk jantung primitif. Ketika jantung berkembang, maka akan terbentuk ruangan yang nantinya akan disekat oleh katup jantung pada perbatasan atrioventrikular. Ikan zebra memiliki beberapa keuntungan untuk diteliti jantungnya, yaitu posisi jantung ikan zebra terletak di ventral, sehingga mudah diamati dan juga embrio yang transparan, membuat ikan zebra ini sangat baik untuk meneliti perkembangan jantung saat embrio. Kerja dari gen yang mengatur perkembangan jantung dan juga kerja dari kanal-kanal ion miokardium dapat dengan mudah diamati. Penelitian mengenai ritmisitas jantung juga baik dilakukan dengan ikan zebra, karena mekanisme yang mengatur ritmisitas jantung ikan zebra dan juga mamalia sangat terkonservasi, sehingga dengan mengamati ikan zebra bisa didapatkan hasil yang sama dengan melakukan penelitian pada jantung mamalia.⁷

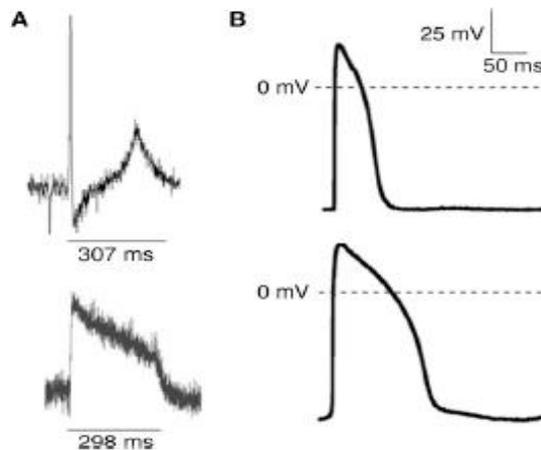


Gambar 2. Identifikasi Polimer Mukus, Filogenetik dan Distribusi Ekspresi Mukus pada Ikan Zebra.⁶

2. Elektrofisiologi Jantung

Ikan zebra juga dapat digunakan untuk meneliti elektrofisiologi jantung karena jantung ikan zebra pada saat embrio dan dewasa memiliki potensial aksi yang mirip dengan potensial aksi jantung manusia (Gambar 3). Seperti yang diketahui pembentukan potensial aksi memerlukan kerja kanal-kanal ion, di sini dapat diteliti lebih lanjut mengenai kerja dari kanal-kanal ion terhadap pembentukan potensial aksi, dan

bahkan sampai pada meneliti kelainan patologis jantung seperti kardiomiopati, hal ini dimungkinkan karena sekarang dapat dilakukan *gene knockdown* dengan *morpholino oligonucleotides*. Dengan menggunakan *optogenetic* dikombinasi dengan *transgenic expression of light-gated ion channels*, juga dapat dilokalisasi letak dari *pace maker* jantung, sistem konduksi jantung dan gangguan irama jantung dengan menggunakan jantung ikan zebra.⁸

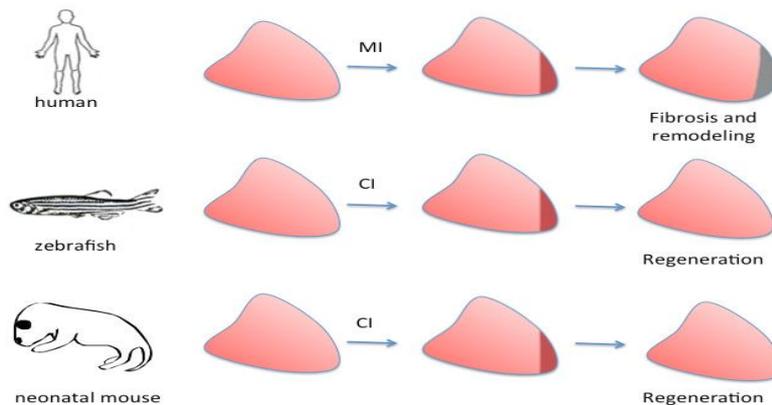


Gambar 3. Perekaman EKG Jantung Ikan Zebra⁸

3. Regenerasi Jantung

Proses regenerasi jantung ikan zebra sangat luar biasa, jantung ikan zebra dewasa dapat pulih sempurna setelah terjadi suatu cedera sampai 20% pada miokardium, hal yang sulit terjadi pada jantung mamalia. Jantung mamalia juga dapat melakukan regenerasi tetapi kemampuannya sangat terbatas (Gambar 4). Penelitian selama 13 tahun akhirnya membuka sedikit mengenai mekanisme regenerasi jantung pada ikan zebra, yaitu

preexisting cardiomyocyte mengadakan dediferensiasi memasuki siklus sel lalu migrasi ke daerah yang cedera. Proses tersebut memerlukan interaksi dengan sel epikardium, endokardium, dan juga sel endotel pembuluh darah dengan pensinyalan parakrin. Proses pensinyalan, migrasi, dan juga peran sistem imun dalam regenerasi jantung ikan zebra masih terbuka untuk diteliti dan nantinya akan memberikan manfaat yang sangat besar untuk mengatasi cedera pada jantung manusia.⁹

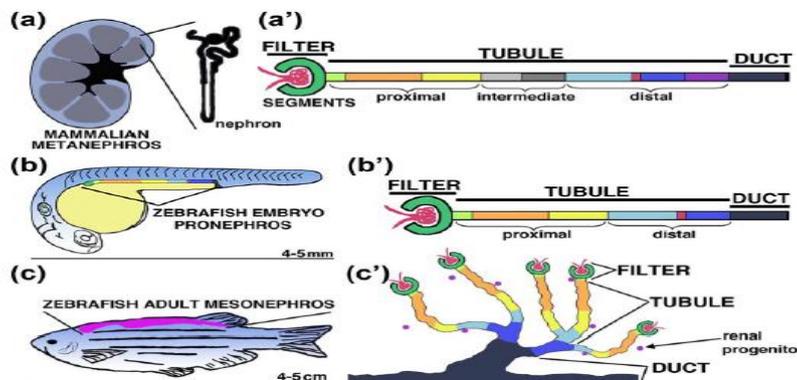


Gambar 4. Regenerasi Miokardium Ikan Zebra Dibandingkan dengan Manusia, dan Tikus pada saat Neonatus. (<https://www.escardio.org/Working-groups/Working-Group-on-Development,-Anatomy-and-Pathology/Publications/Heart-regeneration-dream-or-reality#>)

Penelitian pada Ginjal

Ginjal merupakan organ yang penting untuk kelangsungan hidup makhluk hidup. Struktur nefron dan sel-sel ginjal pada ikan zebra hampir mirip dengan yang terdapat pada ginjal mamalia. Regulasi faktor transkripsi

yang berperan pada perkembangan ginjal pun sama dengan yang terjadi pada ginjal mamalia, semua hal tersebut membuat penelitian dengan ikan zebra ideal untuk meneliti perkembangan ginjal, fungsi ginjal, dan kerja dari sel-sel di ginjal.¹⁰



Gambar 5. Struktur Nefron pada Ginjal Mamalia, Embrio Ikan Zebra, dan Ikan Zebra Dewasa.¹⁰

4. Penelitian Mengenai Irama Sirkardian

Irama sirkardian adalah irama tubuh yang telah terprogram, yang dimiliki oleh semua makhluk hidup dan merupakan proses adaptasi terhadap rotasi bumi. Irama sirkardian sangat penting bagi kesehatan tubuh, studi epidemiologi menunjukkan individu yang terganggu irama sirkardiannya memiliki insidens terkena kanker lebih besar dibandingkan dengan yang irama sirkardiannya normal.¹¹ Melihat begitu pentingnya irama sirkardian sedangkan yang diketahui tentang irama sirkardian masih sedikit, maka dibutuhkan model binatang yang representatif dan mudah untuk dilakukan penelitian. Untuk membantu meneliti mekanisme dari irama sirkardian dapat digunakan ikan zebra yang telah mengalami mutasi, sehingga hormon melatoninnya berkurang,¹² dari sini banyak yang bisa dipelajari mulai dari pengaruh gangguan irama sirkardian sampai kepada protein-protein apa saja yang dipengaruhi oleh mutasi ini.

5. Penelitian Mengenai Pigmentasi Kulit

Pigmentasi kulit pada mamalia bergantung kepada hormonal dan hal yang sama berlaku pada ikan zebra. Karena penelitian yang ekstensif mengenai genome ikan zebra, memungkinkan untuk ditentukan gen, protein yang berperan, fungsi dari protein tersebut terhadap pigmentasi kulit. Dengan menggunakan ikan zebra bisa dilihat respons dari melanofor terhadap hormon dan proses translokasi dari melanofor.¹³

6. Penelitian Mengenai Mata

Penelitian fisiologi mata sangat baik menggunakan ikan zebra karena matanya sangat mirip dengan mata manusia, dan merupakan model yang lebih baik dibandingkan dengan tikus karena tikus penglihatannya didominasi oleh sel batang, sedangkan pada ikan zebra penglihatannya didominasi oleh sel kerucut yang sama seperti pada manusia. Juga dapat dilakukan penelitian respons fisiologi mata dengan mengukurnya menggunakan alat *electroretinogram*. Penelitian mata lainnya dengan ikan zebra lebih banyak ke perkembangan retina, regenerasi retina, penyakit pada mata (katarak,

retinitis pigmentosa), dan juga regenerasi mata.¹⁴

Penutup

Ikan zebra (*Danio rerio*) merupakan ikan air tawar yang sering dipelihara di akuarium, beberapa tahun belakang ini mendapat perhatian yang sangat serius untuk dikembangkan sebagai model penelitian. Kelebihan dari ikan zebra dibandingkan dengan model penelitian yang lain adalah, ikan zebra mudah dipelihara, embrionya transparan, berkembang biak sangat banyak, dan genetiknya mudah dimanipulasi. Penelitian menggunakan ikan zebra lebih banyak untuk penelitian mengenai embriologi, mekanisme penyakit, dan juga pengobatan untuk penyakit, juga dapat digunakan sebagai model penelitian fisiologi. Penelitian-penelitian fisiologi yang sangat baik menggunakan ikan zebra adalah penelitian fisiologi mukus, perkembangan jantung, elektrofisiologi jantung, regenerasi jantung, perkembangan dan fungsi ginjal, irama sirkardian, pigmentasi kulit, dan penelitian fisiologi mata.

Daftar Pustaka

1. Spence R, Fatema MK, Reichard, Huq KA, Wahab MA, Ahmed ZF, et al. The distribution and habitat preferences of the zebrafish in Bangladesh. *Journal of fish biology*. 2006;69: 1435-48.
2. Schlegel A, Gut P. Metabolic insight from zebrafish genetics, physiology, and chemical biology. *Cell. Mol. Life. Sci*. 2015;72:2249-60.
3. Parichy DM, Elizondo MR, Mills MG, Gordon TN, Engeszer RE. Normal table of post embryonic zebrafish development: staging by externally visible anatomy of living fish. *Dev Dyn*. 2009;238(12): 2975-3015.
4. Rosen JN, Sweeny MF, Mably JD. Microinjection of zebrafish embryo to analyze gene function. *JOVE*. 2009;25: 1-5.
5. Goldsmith JR, Jobin C. Think small: Zebrafish as a model human system pathology. *Journal of biomedicine and biotechnology*. 2012;817341: 1-12.
6. Jevtov I, Samuelsson T, Yao G, Amsterdam A, Ribbeck K. Zebrafish as a

- model to study live mucus physiology. *Sci Rep*. 2014;4:6653.
7. Nguyen CT, Lu Q, Wang Y, Chen JN. Zebrafish as a model for cardiovascular development and disease. *Drug Discov Today Dis Models*. 2008;5(3):135-40.
 8. Verkerk AO, Remme CA. Zebrafish: a novel research tool for cardiac (patho)electrophysiology and ion channel disorders. *Frontiersin*. 2012;3:1-9.
 9. Major RJ, Poss KD. Zebrafish heart regeneration as a model for cardiac tissue repair. *Drug Discov Today Dis Models* . 2007;4(4):219-25.
 10. Kroeger PT, Wingert R. Using zebrafish to study podocyte genesis during kidney development and regeneration. *Wiley*. 2014;52:771-92.
 11. Roenneberg T, Merrow M. The circadian clock and human health. *Current Biology*. 2016;26:432-43.
 12. Gandhi AV, Mosser EA, Oikonomou G, Prober DA. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron*. 2015;85:1193-9.
 13. Logan DW, Burn SF, Jackson IJ. Regulation of pigmentation in zebrafish melanophores [Abstract]. *Pigment Cell Res*. 2006;19(3):206-13.
 14. Chhetri J, Jacobson G, Gueven N. Zebrafish-on the move towards ophthalmological research. *Eye*. 2014;28:367-80.