

TESIS

**PENGARUH KEKURANGAN NUTRISI TERHADAP FENOTIP DAN
MOLEKULER MENGGUNAKAN ORGANISME MODEL
*Drosophila melanogaster***

**IMPACT OF UNDERNUTRITION ON PHENOTYPIC AND
MOLECULAR USING ORGANISM MODEL *DROSOPHILA
MELANOGASTER***

TENRI ZULFA AYU DWI PUTRI

N012221010



PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**PENGARUH KEKURANGAN NUTRISI TERHADAP FENOTIP DAN
MOLEKULER MENGGUNAKAN ORGANISME MODEL
*Drosophila melanogaster***

**TENRI ZULFA AYU DWI PUTRI
N012221010**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**IMPACT OF UNDERNUTRITION ON PHENOTYPIC AND
MOLECULAR USING ORGANISM MODEL *DROSOPHILA
MELANOGASTER***

**TENRI ZULFA AYU DWI PUTRI
N012221010**



**GRADUATE PROGRAM
HASANUDDIN UNIVERSITY
MAKASSAR, INDONESIA
2024**

**PENGARUH KEKURANGAN NUTRISI TERHADAP FENOTIP DAN
MOLEKULER MENGGUNAKAN ORGANISME MODEL
*Drosophila melanogaster***

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Magister Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

TENRI ZULFA AYU DWI PUTRI

N012221010

Kepada

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**IMPACT OF UNDERNUTRITION ON PHENOTYPIC AND
MOLECULAR USING ORGANISM MODEL *DROSOPHILA
MELANOGASTER***

Thesis

As one of the requirements for achieving a magister degree

Study Program Magister of Pharmacy

Prepared and submitted by

TENRI ZULFA AYU DWI PUTRI

N012221003

To

**GRADUATE PROGRAM
HASANUDDIN UNIVERSITY
MAKASSAR, INDONESIA
2024**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH KEKURANGAN NUTRISI TERHADAP FENOTIP DAN
MOLEKULER MENGGUNAKAN ORGANISME MODEL
*Drosophila melanogaster***

TENRI ZULFA AYU DWI PUTRI

NIM: N012221010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Pada tanggal 28 Februari 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

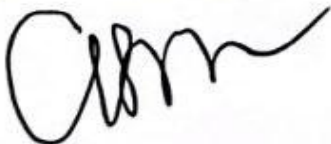
Menyetujui :

Pembimbing Utama



Prof. Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt
NIP. 19820610 200801 1 012

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Farmasi



Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19800101 200312 1 004

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt
NIP. 19560114 198601 2 001

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin




Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau., Apt
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Pengaruh Kekurangan Nutrisi Terhadap Fenotip dan Molekuler Menggunakan Organisme Model *Drosophila melanogaster*" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Dr. Elly Wahyudin., DEA., Apt sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah diajukan di Jurnal (ACS Omega) sebagai artikel dengan judul "Undernutrition-Induced Stunting-Like Phenotype In *Drosophila melanogaster*". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 13 Februari 2024



Tenri Zulfa Ayu Dwi Putri
N012221010

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanallahu wa ta'ala atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Dalam pembuatan tesis penulis tidak terlepas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Firzan Nainu, S.Si.,M.Biomed.Sc.,Ph.D., Apt selaku pembimbing utama dan dosen penasehat akademik yang telah membimbing, memberikan arahan dan motivasi, serta telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan masa studinya di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
2. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, motivasi dan sarannya serta meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.
3. Ibu Rina Agustina, M.Pharm.Sc.Ph.D., Apt, Ibu Prof. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.B.M.Sc., M.Si., Ph.D., Apt dan Bapak Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc, Ph.D selaku tim penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan masukan yang membangun kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.
4. Dekan, Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, bantuan, dan fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan tesis ini.
5. Kedua orang tua tercinta Ibu Dr. Hj. Fatmawati, SKM, M.Kes dan Bapak Drs. H. Tajeri AT, beserta saudara terkasih kakak Andi Muh. Akbar Rima Pratama S.Farm., Apt dan Desna Sarah Ziba, S.Gz serta adik Andi Muh. Aflah Zuhail Tri Ramadhan atas doa yang tulus tiada henti di setiap situasi apapun yang dirasakan oleh penulis serta perhatian, kasih sayang dan dukungan baik secara moril maupun materil selama menempuh studi hingga menyelesaikan tesis ini.
6. Penghargaan yang besar juga penulis sampaikan kepada Asriyanto Arsyam S.P, teman-teman UFRG terutama Widya, Avi, Acul, Dewita, Mukarram, Nadil Kiya, Asbah, Nadya, Jihan, Hiday, Ayzia, Ismi, Gimas, Adit dan Ilham serta

sahabat 5 Perkasa, Kapak, Kajokka-jokka, Thesis dan Anonim atas waktu, dukungan dan bantuan yang luar biasa yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan tesis ini.

7. Teman-teman pascasarjana angkatan 2022, yang telah memberikan banyak kenangan, dukungan, dan pengalaman selama menjadi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
8. Semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu farmasi. Aamiin.

Makassar, 18 Februari 2024



Tenri Zulfa Ayu Dwi Putri

ABSTRAK

TENRI ZULFA AYU DWI PUTRI. **Pengaruh Kekurangan Nutrisi Terhadap Fenotip dan Molekuler Menggunakan Organisme Model *Drosophila melanogaster*** (dibimbing oleh Firzan Nainu dan Elly Wahyudin).

Latar belakang. Kekurangan nutrisi seperti stunting merupakan masalah kesehatan yang masih perlu diperhatikan, terutama pada anak-anak di negara berkembang. Meskipun penyebab kejadian stunting telah diketahui, namun mekanisme yang mendasari kondisi ini masih kurang dipahami. Untuk mengetahui hal ini, maka digunakan organisme model dalam mempelajari kondisi kekurangan nutrisi lebih lanjut dengan pengujian secara *in vivo*. **Tujuan.** Penelitian ini untuk mengevaluasi pengaruh kekurangan nutrisi secara fenotip dan molekuler terhadap penggunaan *D. melanogaster* sebagai model. **Metode.** Penelitian ini dilakukan dengan analisis terhadap fenotip yang diinduksikan kekurangan nutrisi dengan kandungan pakan normal 100%, dan pakan perlakuan 50%, 25%, 12,5% terhadap sukrosa, glukosa, ragi dan tepung jagung. Dilanjutkan dengan analisis secara molekuler dengan menggunakan RTq-PCR terhadap ekspresi gen *dilp5*, *srl*, *pepck*, *totA* dan *indy* untuk selanjutnya dianalisis dengan menggunakan program *GraphPad Prism*[®] 9. **Hasil.** Kekurangan nutrisi secara signifikan mengurangi ukuran tubuh, kelangsungan hidup, dan kemampuan reproduksi, namun tidak memengaruhi lokomotor *Drosophila*. Hal ini mungkin berkaitan dengan penurunan ekspresi gen *totA*, serta peningkatan signifikan ekspresi gen *dilp5*, *srl*, dan *I'm Not Dead Yet (indy)*, namun tidak terdapat pengaruh signifikan terhadap ekspresi gen *pepck*. **Kesimpulan.** Berdasarkan hasil pengujian dari parameter yang diperiksa bahwa adanya perubahan fenotip dan molekuler pada *D. melanogaster* dalam kondisi kekurangan nutrisi sehingga kedepannya organisme model ini dapat menjadi platform *in vivo* alternatif dalam mempelajari kekurangan nutrisi lebih lanjut.

Kata Kunci: *Drosophila melanogaster*; kekurangan nutrisi; fenotip; molekuler; *in vivo*;

ABSTRACT

TENRI ZULFA AYU DWI PUTRI. **Impact Of Undernutrition On Phenotypic and Molecular Using Organism Model *Drosophila melanogaster*** (supervised by Firzan Nainu and Elly Wahyudin).

Background. Undernutrition such as stunting remain a health concern, especially among children in developing countries. Although the causes of stunting are known, the underlying mechanisms of this condition are not fully understood. In order to understand, model organisms are employed to further investigate undernutrition conditions through *in vivo* testing. **Aim.** This study aims to evaluate the phenotypic and molecular impact of undernutrition on *D. melanogaster* as organism model. The study involves inducing a phenotype through nutrient deficiency with diets containing 100% normal food and treatment food with 50%, 25%, and 12.5% sucrose, glucose, yeast, and cornmeal. Molecular analysis is then conducted using RT-qPCR to assess the expression of *dilp5*, *srl*, *pepck*, *totA*, and *indy* genes, followed by analysis using the GraphPad Prism® 9 program. **Result.** Significant reductions in body size, survival rates, and reproductive capabilities are induced by undernutrition, but locomotor function in *Drosophila* is not affected. This may be associated with a decrease in the expression of the *totA* gene, as well as a significant increase in the expression of *dilp5*, *srl*, and *I'm Not Dead Yet (indy)* genes, with no significant impact on the expression of the *pepck* gene. **Conclusion.** Based on the results of the examined parameters, it was found evident that there are phenotypic and molecular changes undernutrition conditions in *D. melanogaster*. Therefore, in the future, this model organism could serve as an alternative *in vivo* platform for further studying undernutrition.

Keywords: *Drosophila melanogaster*; undernutrition; phenotype; molecular; *in vivo*

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	vi	
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	vii	
UCAPAN TERIMA KASIH	viii	
ABSTRAK.....	x	
ABSTRACT	xi	
DAFTAR ISI.....	xii	
DAFTAR TABEL	xiii	
DAFTAR GAMBAR	xv	
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi	
DAFTAR ISTILAH	xvii	
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii	
BAB I		
PENDAHULUAN	1	
1.1 Latar Belakang	1	
1.2 Rumusan Masalah	4	
1.3 Tujuan Penelitian.....	4	
1.4. Manfaat Penelitian	4	
1.5 Kerangka Teori	5	
1.6 Kerangka Konsep.....	5	
BAB II		
METODE PENELITIAN.....	7	
2.1 Tempat dan Waktu	7	
2.2 Alat dan Bahan.....	7	
2.2.1 Alat.....	7	
2.2.2 Bahan.....	7	
2.3 Metode Penelitian.....	8	
2.3.1 Penyiapan Hewan Uji.....	8	
2.3.2 Pembuatan Pakan <i>Drosophila</i>	8	
2.3.3 Pengukuran bobot dan panjang badan <i>D. melanogaster</i>	9	
2.3.4 Analisis Survival	9	
2.3.5 Analisis Geotaksis Negatif	10	
2.3.6 Analisis Reproduksi.....	10	
2.3.7 Penyiapan sampel RNA.....	11	
2.3.8 Pengujian ekspresi gen terkait perkembangan <i>D. melanogaster</i> menggunakan RTq-PCR	12	
2.3.9 Analisis Data.....	12	
BAB III		14
HASIL DAN PEMBAHASAN	14	

3.1 Hasil.....	14
3.1.1 Penghambatan perkembangan larva <i>Drosophila</i> akibat kekurangan nutrisi	14
3.1.2 Perubahan ukuran larva <i>Drosophila</i> akibat kekurangan nutrisi.....	15
3.1.3 Penurunan kelangsungan hidup <i>Drosophila</i> akibat kekurangan nutrisi	16
3.1.4 Pengaruh kekurangan nutrisi terhadap lokomotor <i>Drosophila</i>	17
3.1.5 Kekurangan nutrisi dapat menurunkan reproduksi <i>Drosophila</i>	18
3.1.6 Kekurangan nutrisi dapat meningkatkan ekspresi gen terkait metabolisme <i>D. melanogaster</i>	19
3.1.7 Kekurangan nutrisi menurunkan ekspresi gen terkait proliferasi sel... ..	19
3.1.8 Kekurangan nutrisi meningkatkan ekspresi gen terkait biogenesis mitokondria	20
3.2 Pembahasan	21
BAB IV	30
KESIMPULAN DAN SARAN	30
4.1. Kesimpulan.....	30
4.2. Saran	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	35
Komposisi Pakan	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komposisi pakan <i>Drosophila</i>	8
Tabel 2. Kandungan karbohidrat dan protein dalam pakan	9
Tabel 3. Sekuens primer gen	12
Tabel 3. Hasil uji perkembangan larva.....	41
Tabel 4. Hasil uji perkembangan pupa.	41
Tabel 5. Hasil uji pengukuran bobot larva.	42
Tabel 6. Hasil pengukuran panjang larva.	42
Tabel 7. Hasil perbandingan pengukuran lebar.	42
Tabel 8. Hasil lokomotor.....	43
Tabel 9. Hasil reproduksi.....	44
Tabel 10. Hasil ekspresi gen <i>dilp5</i>	44
Tabel 11. Hasil ekspresi gen <i>srl</i>	44
Tabel 12. Hasil ekspresi gen <i>pepck</i>	45
Tabel 13. Hasil ekspresi gen <i>totA</i>	45
Tabel 14. Hasil ekspresi gen <i>indy</i>	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tahapan perkembangan <i>D. melanogaster</i>	14
Gambar 2. Pengukuran bobot, panjang, dan lebar larva <i>D. melanogaster</i>	15
Gambar 3. Tingkat kelangsungan hidup <i>D. melanogaster</i>	17
Gambar 4. Lokomotor <i>D. melanogaster</i>	17
Gambar 5. Pengaruh reproduksi <i>D. melanogaster</i>	18
Gambar 6. Ekspresi gen terkait metabolisme.	19
Gambar 7. Ekspresi gen terkait proliferasi sel.....	20
Gambar 8. Ekspresi gen terkait biogenesis mitokondria.....	21
Gambar 9. Penyiapan pembuatan pakan.....	39
Gambar 10. Uji Pengukuran bobot dan panjang larva <i>Drosophila</i>	39
Gambar 11. Uji perkembangan larva <i>Drosophila</i>	40
Gambar 12. Uji lokomotor dengan metode geotaksis negatif.....	40
Gambar 13. Uji reproduksi.....	40
Gambar 14. Penyiapan isolasi dan analisis ekspresi gen.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penyiapan Hewan Uji	35
Lampiran 2. Pembuatan Pakan	35
Lampiran 3. Uji Perkembangan	35
Lampiran 4. Uji Pengukuran Bobot.....	36
Lampiran 5. Uji Pengukuran Panjang dan Lebar	36
Lampiran 6. Uji Survival Lalat Dewasa	36
Lampiran 7. Uji Lokomotor Lalat Dewasa	37
Lampiran 8. Uji Reproduksi.....	37
Lampiran 9. Isolasi RNA	37
Lampiran 10. Running PCR.....	38
Lampiran 11. Perhitungan kandungan pakan <i>D. melanogaster</i>	38
Lampiran 12. Gambar Penelitian	39
Lampiran 12. Komposisi Pakan	46

DAFTAR ISTILAH

Istilah	Arti dan penjelasan
Fenotip	Serangkaian karakteristik yang dapat diamati atau diukur dari suatu organisme
<i>In vivo</i>	Metode eksperimental dengan observasi pada organisme hidup untuk memahami respons biologis
Invertebrata	Organisme yang tidak memiliki tulang belakang atau kerangka dalam.
Lokomotor	Segala sesuatu yang berkaitan dengan gerakan atau perpindahan.
<i>Mating</i>	Perkawinan antara dua individu dari spesies yang sama atau serupa
Malnutrisi	Kondisi yang disebabkan oleh asupan nutrisi yang tidak seimbang atau tidak tepat sesuai dengan kebutuhan tubuh
Metabolisme	Serangkaian proses kimia dalam sel yang mengubah makanan menjadi energi dan bahan-bahan yang diperlukan untuk pertumbuhan, pemeliharaan, dan fungsi normal organisme.
Mikroorganisme	Organisme kecil yang hanya dapat dilihat dengan mikroskop. Ini termasuk bakteri, virus, jamur, dan protozoa.
Mitokondria	Organel sel untuk proses respirasi seluler
Molekuler	Analisis yang berkaitan dengan struktur, fungsi, dan interaksi molekul-molekul dalam sistem biologis.
<i>Stunting</i>	Kondisi pertumbuhan terhambat pada anak-anak yang disebabkan oleh kekurangan nutrisi kronis
<i>Undernutrition</i>	Kondisi umum yang mengacu pada kekurangan gizi ketika tubuh tidak mendapatkan asupan nutrisi yang cukup
<i>Underweight</i>	Kondisi badan berada di bawah batas standar berdasarkan tinggi badan dan usia tertentu.
<i>Wasting</i>	Kondisi berat badan di bawah batas berdasarkan tinggi badan.

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti
ANOVA	Analysis of Variance
BSC	Biosafety Cabinet Class
cm	Sentimeter
CO ₂	Karbondioksida
<i>D. melanogaster</i>	<i>Drosophila melanogaster</i>
<i>dilp</i>	Drosophila insulin like peptide
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DR	Dietary restriction
g	gram
<i>indy</i>	I'm not dead yet
InR	Insulin Reseptor
IPC	Insulin Producing Cells
JAK/STAT	Janus Kinase/ Signal Transducer Activator of Transcription
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
mg	Miligram
mL	Mililiter
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGC 1- α	PPAR- γ coactivator 1- α
<i>pepck</i>	Phosphoenolpyruvate carboxykinase
RNA	Ribonucleic Acid
ROS	Reactive Oxygen Species
Rp49	Ribosomal Protein 49
RT-qPCR	Reverse Transcription quantitative Polymerase Chain Reaction
<i>srl</i>	Spargel
<i>totA</i>	Turandot A
Upd	Unpaired
μ L	Mikroliter

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kekurangan nutrisi kronis atau stunting merupakan masalah utama dalam perkembangan pada berbagai kelompok masyarakat di beberapa negara berkembang, khususnya Indonesia (UNICEF, 2021). Masalah kekurangan nutrisi pada anak balita dapat menghambat perkembangan pada usia muda yang berdampak negatif pada kehidupan selanjutnya (UNICEF, 2018). Dampak stunting masih menjadi salah satu masalah kesehatan global yang hingga saat ini (Vonaesch *et al.*, 2018). Stunting dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan, infeksi dan stimulasi kognitif yang kurang mendukung ditunjukkan oleh z-score tinggi badan menurut usia <-2 standar deviasi berdasarkan median standar pertumbuhan anak (Mercedes de Onis, 2013). Stunting pada anak balita merupakan salah satu hambatan paling signifikan bagi pertumbuhan dan perkembangan manusia dan secara global telah memengaruhi 162 juta anak di bawah usia lima tahun (WHO, 2014).

Pemenuhan nutrisi yang kurang memadai dan serangan infeksi berulang pada periode 1.000 hari pertama kehidupan seorang anak merupakan faktor pencetus terjadinya stunting (Madan *et al.*, 2018); (Hoddinott *et al.*, 2013). Besarnya masalah stunting pada anak saat ini akan berdampak pada kualitas masa depan bangsa jika terus berlanjut, proyeksi menunjukkan bahwa 127 juta anak terbatas pertumbuhannya hingga usia di bawah lima tahun pada tahun 2025 (Kustanto, 2021). Pada tahun 2020, diperkirakan sekitar 149,2 juta anak di bawah 5 tahun menderita stunting dengan angka tertinggi terjadi di negara berkembang seperti Afrika sub-Sahara dan Asia Tenggara, termasuk Indonesia (UNICEF, 2021).

Saat ini telah banyak hal yang diketahui mengenai kekurangan nutrisi. Akan tetapi, salah satu hal mendasar karena kurangnya pengetahuan terhadap kelangsungan hidup manusia masih belum bisa diketahui dengan jelas. Untuk itu, pentingnya studi lanjutan dengan menggunakan organisme model. Namun, penggunaan hewan dalam penelitian praklinis sudah mulai dibatasi karena kepedulian manusia terhadap kesejahteraan hewan yang

digunakan serta adanya kesadaran terhadap konsep hak hewan (Giacomotto and Segalat, 2010, Pandey and Nichols, 2011). Salah satu yang terkenal adalah lalat buah (*Drosophila melanogaster*). Organisme ini banyak digunakan dalam studi pemodelan berbagai penyakit dan penemuan obat baru (Fernandez-Hernandez *et al.*, 2016, Strange, 2016, Ugur *et al.*, 2016).

Drosophila melanogaster telah digunakan dalam berbagai riset penelitian dengan keunggulan memiliki sekitar 75% gen yang homolog dengan manusia sehingga (Mirzoyan *et al.*, 2019). Organisme model ini telah banyak digunakan dalam mempelajari berbagai hal terkait fisiologi seluler, perkembangan tubuh, mekanisme kematian sel dan penuaan (Nainu, 2018). Salah satu poin terpenting dalam menggunakan *D. melanogaster* sebagai organisme model dalam penelitian terkait stunting karena *D. melanogaster* banyak digunakan untuk menjelaskan berbagai fenomena biologis penting yang juga ada pada manusia, seperti pengaruh nutrisi terhadap pengaturan fungsi biologis dan usia individu (Perrimon, 2013). Sehingga cocok untuk digunakan dalam studi intervensi nutrisi karena menunjukkan banyak kesamaan dengan spesies mamalia seperti manusia (Staats *et al.*, 2018).

Keuntungan penggunaan *D. melanogaster* sebagai organisme model pada penelitian yang berkaitan dengan stunting antara lain, lalat buah sangat mudah dipelihara dan membutuhkan biaya yang relatif murah jika dibandingkan dengan organisme model seperti zebrafish, mencit, dan tikus (Giacomotto and Segalat, 2010, Pandey and Nichols, 2011, Strange, 2016). Lalat betina dapat menghasilkan 30-50 telur per hari dan tiap telur dapat berkembang menjadi lalat dewasa dalam waktu sekitar 10 hari, sangat berbeda dengan mencit yang hanya menghasilkan sejumlah kecil keturunan dalam waktu 3-4 bulan (Panchal and Tiwari, 2017). Umur *D. melanogaster* yang relatif pendek (2-3 bulan) sehingga memudahkan dalam pelaksanaan penelitian, persyaratan perawatan yang mudah, serta kemudahannya digunakan dalam eksperimen yang membutuhkan manipulasi genetik. Selain itu, penggunaan lalat buah *D. melanogaster* dalam penelitian tidak membutuhkan pengurusan kode etik (Panchal and Tiwari, 2017, Pandey and Nichols, 2011) sehingga sangat mengefisienkan waktu peneliti.

Terdapat beberapa gen yang berperan dalam perkembangan dan metabolisme *D. melanogaster* yang dapat dikaitkan dengan masalah

stunting, diantaranya gen *dilp5*, *srl* dan *pepck*. Selain itu, peran gen *totA* dalam proliferasi sel dan gen *indy* terkait biogenesis mitokondria penting untuk dipelajari. Gen tersebut dianalisis terkait ekspresi yang dihasilkan pada kondisi kekurangan nutrisi.

Drosophila insulin like peptida (dilp) terlibat dalam mengontrol homeostatis karbohidrat dan perkembangan jaringan serta memberikan gambaran dalam metabolisme, penuaan, dan respons terhadap pembatasan pola makan (DR) (Kannan and Fridell, 2013, Arquier *et al.*, 2008). Adapun homolog *Drosophila* PGC-1 α atau *spargel (srl)*, mirip dengan mamalia, berperan dalam kelangsungan hidup, biogenesis mitokondria dan ketahanan terhadap stres oksidatif (Mukherjee *et al.*, 2014). Gen *pepck D. melanogaster* homolog CG17725 dari *pepck* manusia dikodekan oleh PCK-1 yang berhubungan dengan nutrisi, berperan dalam glukoneogenesis pada kondisi lalat diberi makanan standar, DR (*Dietary Restriction*), atau diet tinggi lemak (Fernandez-Ayala *et al.*, 2010, Boyd *et al.*, 2011). Gen *totA* merupakan bagian dari keluarga gen Turandot yang terdiri dari delapan gen terkait Turandot yang respons stres humoral *D. melanogaster* yang homolog dengan mamalia, berperan dalam proliferasi sel (Ekengren and Hultmark, 2001). Adapun gen *Indy (I'm dead not yet)* mengkodekan homolog lalat dari transporter membran plasma mamalia SLC13A5. *Indy* berfungsi sebagai pengangkut sitrat selama proses metabolisme, sehingga aktivitas pengangkutannya secara langsung memengaruhi proses metabolisme sitrat (Rogers and Rogina, 2015).

Meskipun penelitian dengan berbagai penyakit manusia telah dilakukan terkait peran penting nutrisi, infeksi dan berbagai penyakit menggunakan *D. melanogaster*. Namun, hingga saat ini belum tersedia model stunting menggunakan *D. melanogaster*. Penelitian ini dimaksudkan untuk membuat model kekurangan nutrisi secara *in vivo* menggunakan *D. melanogaster* sebagai organisme model. Hal ini akan menunjang penelitian berikutnya yang akan mengeksplorasi penemuan senyawa obat yang berkaitan dengan efek jangka panjang stunting menggunakan model *D. melanogaster*.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Apakah kekurangan nutrisi dapat diamati secara *in vivo* dan memengaruhi fenotip menggunakan organisme model *D. melanogaster*?
- b. Bagaimana pengaruh ekspresi gen terkait terhadap kekurangan nutrisi yang diamati pada *D. melanogaster*?

1.3 Tujuan Penelitian

- a. Untuk mengevaluasi penggunaan *D. melanogaster* sebagai organisme model dan pengaruh kekurangan nutrisi secara fenotip.
- b. Untuk mengeksplorasi pengaruh kekurangan nutrisi terhadap ekspresi gen yang diamati pada *D. melanogaster*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan menjadi tambahan referensi bagi mahasiswa/pembaca lainnya yang tertarik untuk menjadikan acuan dalam penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan kondisi kekurangan nutrisi.

1.4.2 Manfaat Praktis

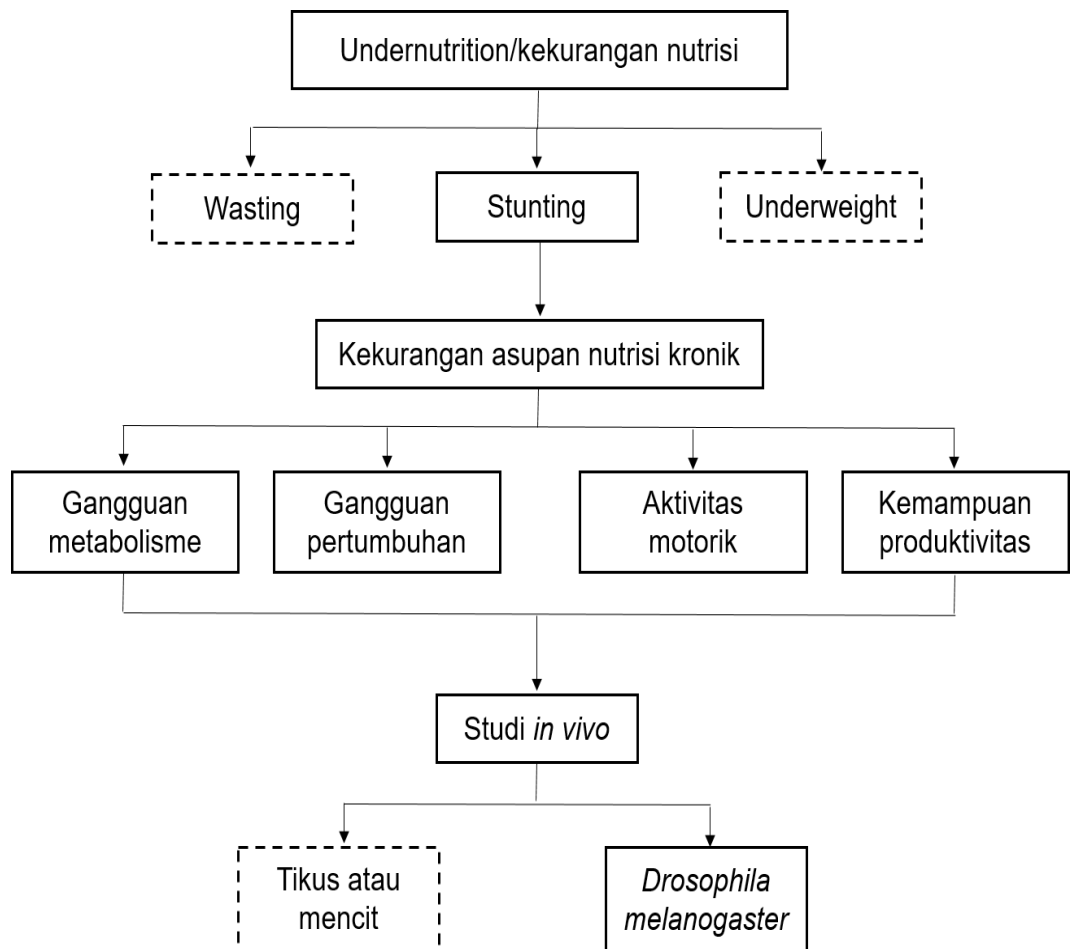
a. Bagi Peneliti

Adapun manfaat penelitian ini yaitu diharapkan dengan menggunakan *D. melanogaster* dapat sebagai organisme model stunting yang mudah dibuat, ekonomis, serta sesuai dengan kondisi manusia sehingga dapat berpotensi menghasilkan pengetahuan baru bagi pengembangan senyawa dalam pengobatan stunting.

b. Bagi Masyarakat

Penelitian ini bermanfaat untuk menambah pengetahuan bagi masyarakat khususnya mengenai gambaran pengaruh yang dapat ditimbulkan dari kondisi kekurangan nutrisi yang dapat diamati secara fenotip dan molekuler.

1.5 Kerangka Teori



Keterangan

- : Tidak dilakukan pada penelitian
- : Dilakukan pada penelitian

1.6 Kerangka Konsep

