

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Stunting masih menjadi salah satu masalah gizi di beberapa negara di dunia saat ini, termasuk Indonesia. Pada tahun 2017, sekitar 22,2% atau 150,8 juta balita di dunia mengalami stunting.<sup>1</sup> Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2023, prevalensi stunting (sangat pendek dan pendek) pada balita usia 0-59 bulan sejak 2018-2023 mengalami penurunan, yaitu dari 30,8 % pada tahun 2018 menjadi 21,5% pada tahun 2023.<sup>2</sup>

Perhatian khusus perlu diarahkan pada wilayah dengan prevalensi yang tinggi. Berdasarkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi stunting di Jawa Barat pada anak usia 0-59 bulan mencapai 21,7% (gabungan stunting sangat pendek dan stunting pendek). Data spesifik di Kabupaten Bandung Barat menunjukkan jumlah anak yang mengalami stunting sebesar 25,1%, angka ini tergolong tinggi dibandingkan wilayah lain di Jawa Barat.<sup>3</sup> Data terbaru dari Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) tahun 2024 memperkuat adanya prevalensi stunting yang tinggi di Kabupaten Bandung Barat, di mana stunting tercatat sebanyak 8,3% severely stunted dan 22,5% stunted.<sup>4</sup>

Stunting (kerdil) didefinisikan sebagai kondisi gagal tumbuh pada anak akibat kekurangan gizi kronis yang ditandai dengan panjang badan atau tinggi badan di bawah minus dua standar deviasi ( $<-2$  SD) dari standar pertumbuhan WHO.<sup>1</sup> Dampak jangka pendek stunting meliputi hambatan pertumbuhan fisik dan perkembangan kognitif, sedangkan dampak jangka panjangnya mencakup perawakan pendek permanen, risiko obesitas, hipertensi, hingga penurunan kapasitas kerja di masa depan.<sup>5,6,7</sup>

Secara fisiologis, laju pertumbuhan tulang panjang sangat bergantung pada dinamika lempeng pertumbuhan (growth plate). Proses pemanjangan tulang terjadi melalui osifikasi endokondral, di mana kondrosit mengalami proliferasi dan hipertrofi. Proses kompleks ini diatur oleh interaksi antara nutrisi, hormon sistemik, dan faktor pertumbuhan lokal.<sup>8</sup>

Selama ini stunting sering dikaitkan dengan asupan gizi yang tidak adekuat dan infeksi berulang. Namun, paradigma baru menunjukkan bahwa kesehatan tulang sangat dipengaruhi oleh mikrobiota usus, yang dikenal sebagai gut-bone axis. Asupan gizi memengaruhi komposisi mikrobiota, dan sebaliknya, mikrobiota berperan vital dalam proses pencernaan dan absorpsi. Banyak penelitian yang menghubungkan peran mikrobiota usus manusia dengan status

kesehatan, termasuk kaitannya dengan proses pertumbuhan, sinyal endokrin, dan metabolisme.<sup>9,10</sup>

Mikrobiota ditemukan di dalam saluran cerna, seperti gaster, duodenum, ileum, jejunum, dan kolon, dengan komposisi yang berbeda. Mikrobiota seperti *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, dan *Cyanobacteria* berperan dalam menghasilkan enzim yang dapat menghidrolisis karbohidrat dan serat menjadi gula, kemudian memfermentasikannya menjadi metabolit aktif, yaitu *short-chain fatty acid* (SCFA), yang terdiri dari asetat, propionat, dan butirat.<sup>11,12</sup> SCFA tidak hanya bekerja lokal di usus, tetapi juga bersirkulasi untuk memengaruhi organ yang lebih jauh, termasuk tulang. SCFA yang terdapat di usus bergantung pada keberadaan mikrobiota usus.<sup>13,14</sup> Mekanisme molekuler yang menghubungkan penurunan SCFA dengan terhambatnya pertumbuhan tulang melibatkan regulasi kompleks terhadap tiga biomarker seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), *Transforming growth factor-β1* (TGF-β1), dan leptin.<sup>15,16,17,18</sup>

Disbiosis atau ketidakseimbangan mikrobiota pada anak stunting menyebabkan penurunan SCFA, yang diduga menjadi titik awal gangguan sinyal pertumbuhan. Penelitian yang dilakukan oleh Surono IS dkk. membuktikan adanya perbedaan komposisi mikrobiota usus pada anak stunted dan anak dengan status gizi normal. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, diketahui bahwa komposisi *Bacteroidetes* lebih rendah dan *Firmicutes* lebih tinggi pada anak stunted. Pada anak stunted dan anak normal, terdapat perbedaan yang tidak signifikan dalam konsentrasi SCFA.<sup>10</sup> Li L, dkk. melakukan penelitian pada kelompok remaja prepubertas yang mengalami perawakan pendek idiopatik dan hasilnya membuktikan adanya perbedaan komposisi mikrobiota antara kelompok perawakan pendek idiopatik dengan kelompok kontrol, dan dikatakan bahwa SCFA berkorelasi positif dengan konsentrasi IGF-1 serum.<sup>19</sup>

Molekul IGF-1 merupakan regulator utama dan pengontrol pemanjangan tulang dengan cara merangsang proliferasi dan hipertropi kondrosit. IGF-1 berperan dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel baik pada saat prenatal maupun postnatal.<sup>20,21</sup> SCFA, khususnya butirat, memiliki peran penting sebagai inhibitor alami enzim histon deasetilase (HDAC). Dalam keadaan normal, aktivitas HDAC menyebabkan deasetilasi histon yang memadatkan struktur DNA (heterokromatin), sehingga mempersulit proses transkripsi gen. Keberadaan butirat menghambat aktivitas HDAC tersebut, yang berdampak pada peningkatan asetilasi histon (hyperacetylation). Kondisi ini melonggarkan struktur kromatin menjadi eukromatin, sehingga memfasilitasi ikatan faktor transkripsi pada promotor gen IGF-1. Akibatnya, terjadi peningkatan sintesis IGF-1 di hati dan sekresi IGF-1 ke dalam sirkulasi, yang kemudian bekerja pada lempeng pertumbuhan untuk memacu proliferasi dan hipertropi kondrosit. Pada anak stunting yang

mengalami disbiosis, rendahnya produksi SCFA diduga menyebabkan dominasi aktivitas HDAC, yang secara epigenetik meredam ekspresi gen IGF-1, sehingga menghambat laju pertumbuhan linier meskipun asupan substrat nutrisi mungkin telah ditingkatkan.<sup>22,23</sup>

Selain sebagai molekul sinyal, peran penting SCFA, khususnya butirat, adalah sebagai sumber energi utama bagi kolonosit untuk memelihara integritas barier usus (gut barrier integrity). Pada anak stunting, defisiensi butirat menyebabkan melemahnya tight junction antarsel epitel. Kondisi ini memicu translokasi bakteri dan endotoksin lipopolisakarida (LPS) ke dalam sirkulasi darah, menyebabkan inflamasi sistemik derajat rendah. Inflamasi kronis ini diketahui menginduksi resistensi terhadap reseptor GH di hepar, yang secara langsung menekan produksi IGF-1.<sup>23,24</sup>

Selain jalur hormonal, SCFA memengaruhi pertumbuhan tulang melalui jalur imunoregulasi yang memodulasi TGF- $\beta$ 1. Tulang dan kartilago merupakan sumber TGF- $\beta$ 1 terbesar dan merupakan target sel bagi aktivitas TGF- $\beta$ 1 itu sendiri.<sup>25</sup> SCFA berinteraksi dengan G-protein coupled receptors (GPR43) pada permukaan sel imun, yang memicu aktivitas sel T regulator (Treg). Sel Treg ini merupakan produsen utama sitokin TGF- $\beta$ 1 yang memiliki peran pleiotropik. TGF- $\beta$ 1 berfungsi meredam inflamasi sistemik yang sering terjadi pada anak stunting akibat environmental enteropathy, sehingga menciptakan lingkungan yang kondusif bagi anabolisme tulang. TGF- $\beta$ 1 secara spesifik pada jaringan tulang merupakan faktor krusial dalam inisiasi osifikasi endokondral. Sitokin ini berperan dalam menginduksi jalur Wnt-dependent pada proses osteogenesis, sehingga terjadi proliferasi sel prekursor osteoblast serta merangsang sintesis matriks ekstraseluler, seperti kolagen tipe II dan proteoglikan, pada kartilago lempeng pertumbuhan.<sup>23</sup> Penurunan kadar SCFA pada anak stunting berisiko menurunkan populasi sel Treg, yang berimplikasi pada rendahnya kadar TGF- $\beta$ 1, sehingga menghambat proses mineralisasi dan pematangan tulang panjang.<sup>14</sup> Kadar TGF- $\beta$ 1 yang rendah berhubungan signifikan dengan kejadian stunting. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Nurbaiti dkk. di mana konsentrasi dan ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada anak stunted lebih rendah dibandingkan dengan non-stunted secara signifikan.<sup>26</sup>

Leptin merupakan hormon yang disekresi oleh sel lemak putih, otot skelet, plasenta, dan kelenjar hipofisis. Leptin merupakan hormon adipokin yang berfungsi sebagai sensor ketersediaan energi tubuh.<sup>27</sup> SCFA, terutama asetat dan propionat, berperan sebagai ligan yang mengaktifkan reseptor GPR41 (FFAR3) dan GPR43 (FFAR2) di jaringan adiposa. Aktivasi reseptor ini menstimulasi sekresi leptin ke dalam sirkulasi. Dalam konteks pertumbuhan tulang, leptin memiliki peran ganda: secara sentral memengaruhi hipotalamus untuk mengatur sekresi *Growth Hormone* (GH) dan secara perifer bekerja langsung pada reseptor leptin pada kondrosit lempeng pertumbuhan untuk memicu diferensiasi.<sup>17,28,29</sup> Pada anak stunting dengan massa

lemak yang rendah dan disbiosis usus, stimulasi terhadap reseptor GPR adiposa menjadi sangat lemah karena minimnya SCFA. Hal ini memperburuk kondisi kadar leptin yang rendah, di mana tubuh menerjemahkannya sebagai sinyal defisit energi, sehingga sistem endokrin memprioritaskan kelangsungan hidup metabolisme basal di atas proses pertumbuhan tulang, yang bermanifestasi sebagai kegagalan pertumbuhan linier.<sup>30,31</sup> Menurut penelitian yang dilakukan Hossain M et al, leptin secara signifikan berhubungan dengan terjadinya stunting pada anak-anak di Bangladesh.<sup>30</sup>

IGF-1, TGF- $\beta$ 1, dan leptin bekerja secara sinergis dalam mengatur pertumbuhan tulang. IGF-1 dan leptin menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel-sel tulang, sementara TGF- $\beta$ 1 merangsang produksi matriks ekstraseluler dan memicu proliferasi sel-sel tulang rawan.<sup>16,17,20</sup> Pada kondisi individu yang sehat dan asupan gizi yang baik, SCFA dapat meningkatkan konsentrasi IGF-1, TGF- $\beta$ 1, dan leptin. Gangguan efek SCFA akibat disbiosis pada anak stunting diduga kuat memutus rantai regulasi ini, sehingga menyebabkan terhambatnya proses osifikasi. Meskipun hubungan antara disbiosis usus dan stunting telah beberapa dilaporkan, namun sebagian besar hanya berfokus pada perbedaan komposisi taksonomi bakteri dan SCFA-nya saja, atau hanya menganalisis SCFA dengan salah satu biomarker pertumbuhan, dan belum ada yang menganalisis secara langsung hubungan SCFA dengan leptin, bahkan belum ada penelitian, khususnya yang menganalisis pengaruh spesifik jenis SCFA (asetat, propionat, butirat) secara simultan terhadap tiga regulator pertumbuhan (IGF-1, TGF- $\beta$ 1, leptin) untuk memperjelas mekanisme molekular gut-bone axis pada patogenesis stunting.

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1) Bagaimana karakteristik komposisi dan diversitas mikrobiota usus pada anak stunting dan anak non-stunting?
- 2) Apakah terdapat perbedaan konsentrasi short-chain fatty acid (SCFA), meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, antara anak stunting dan anak non-stunting?
- 3) Apakah asupan makanan berhubungan dengan konsentrasi short-chain fatty acid (SCFA), meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, pada anak stunting?
- 4) Apakah short-chain fatty acid (SCFA), meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, berpengaruh terhadap biomarker pertumbuhan linier dan metabolik melalui IGF-1, TGF- $\beta$ 1, dan leptin pada anak stunting dalam mekanisme gut–bone axis?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Berdasarkan latar belakang penelitian, tujuan umum penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara asupan makanan, mikrobiota usus, short-chain fatty acid (SCFA), dan biomarker pertumbuhan dalam mekanisme gut-bone axis pada anak stunting.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus pada penelitian ini adalah:

- 1) Menganalisis karakteristik komposisi dan diversitas mikrobiota usus pada anak stunting dan anak non-stunting.
- 2) Menganalisis perbedaan konsentrasi short-chain fatty acid (SCFA), meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat antara anak stunting dan non-stunting.
- 3) Menganalisis hubungan asupan makanan dengan konsentrasi short-chain fatty acid (SCFA) meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, pada anak stunting.
- 4) Menganalisis pengaruh short-chain fatty acid (SCFA), meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, terhadap regulasi biomarker pertumbuhan linier dan metabolik melalui IGF-1, TGF- $\beta$ 1, dan leptin pada anak stunting dalam mekanisme gut-bone axis.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan berupa data ilmiah sebagai dasar pembuktian peran short-chain fatty acid terhadap faktor pertumbuhan tulang, yaitu IGF-1, TGF- $\beta$ 1, dan leptin pada balita. Penelitian ini dapat menjadi referensi ilmiah bagi peneliti selanjutnya, memperkaya literatur yang masih terbatas terkait hubungan mikrobiota usus, metabolit SCFA, dan faktor pertumbuhan pada anak, serta mendukung pengembangan teori maupun intervensi berbasis evidence-based medicine. Melalui analisis pengaruh short-chain fatty acids (SCFA) terhadap biomarker pertumbuhan seperti IGF-1, TGF- $\beta$ 1, dan leptin pada anak stunting, penelitian ini dapat memperluas pemahaman mengenai mekanisme molekuler dan fisiologis yang mendasari masalah pertumbuhan. Hasil penelitian juga dapat membantu memberikan pemahaman kepada masyarakat tentang keterkaitan nutrisi dengan mikrobiota usus dan stunting.

### 1.4.2 Manfaat Pada Aspek Aplikasi Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan strategi pencegahan dan penatalaksanaan stunting melalui pendekatan nutrisi dan modifikasi mikrobiota usus. Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat pada aspek klinis, terutama sebagai dasar strategi dalam melakukan intervensi gizi, seperti pemberian makanan yang mengandung prebiotik maupun probiotik, untuk mencegah terjadinya disbiosis sehingga membantu menjaga dan memperbaiki mikrobiota usus.

Data hasil penelitian juga diharapkan dapat menjadi dasar dalam merancang program promotif, preventif, maupun kuratif yang lebih tepat sasaran serta menyusun kebijakan untuk menurunkan angka kejadian stunting. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya bermanfaat bagi pengembangan ilmu, tetapi juga berdampak langsung pada peningkatan kualitas layanan kesehatan anak.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Pertumbuhan Anak

##### 2.1.1 Definisi

Pertumbuhan pada anak merupakan proses fisiologis yang kompleks dan terkoordinasi, ditandai oleh peningkatan ukuran tubuh seperti tinggi badan, berat badan, massa otot, dan volume organ. Proses ini memperlihatkan interaksi antara faktor genetik, hormonal, nutrisi, dan lingkungan, yang dimulai sejak prenatal dan berlanjut hingga akhir masa remaja. Secara seluler, pertumbuhan terjadi melalui proliferasi, hiperplasia, hipertrofi, dan disertai perubahan komposisi jaringan, serta apoptosis.<sup>32</sup>

Perubahan ukuran terlihat pada pertumbuhan fisik seiring bertambahnya usia anak. Perubahan ukuran dapat terlihat jelas, seperti penambahan berat badan, tinggi badan, lingkaran kepala, dan organ tubuh lainnya. Sejak usia kehamilan dua bulan hingga dewasa, manusia mengalami perubahan proporsi tubuh. Pada masa balita, proporsi tubuh mengalami perubahan signifikan, terutama pada tulang kakinya, dengan tinggi badan rata-rata sekitar 80-90 cm pada usia tiga tahun dan mencapai 100-110 cm pada usia lima tahun.<sup>32</sup>

Fase pertumbuhan dalam kehidupan manusia terbagi menjadi empat fase, yaitu fase fetal, fase infantil, fase anak, dan fase pubertas. Fase fetal menyumbang sekitar 30% terhadap tinggi badan individu, sehingga proses pertumbuhan berlangsung cepat; pada fase ini, pertumbuhan dipengaruhi oleh nutrisi ibu. Fase infantile menyumbang sekitar 15% terhadap tinggi badan individu dan berlangsung dari saat bayi lahir hingga usia 18 bulan. Fase ini dipengaruhi oleh nutrisi dan hormon tiroid. Pada fase anak, hormon (GH, IGF-1, tiroksin), nutrisi, dan faktor genetik memengaruhi proses pertumbuhan, menyumbang sekitar 40% terhadap tinggi badan individu. Pada fase ini, proses pertumbuhan berjalan cukup lambat tetapi stabil, dan terakhir adalah fase pubertas, yang menyumbang sekitar 15% terhadap tinggi badan individu. Faktor yang memengaruhi fase pubertas adalah hormon seks (testosteron, estradiol) dan GH.<sup>33,34</sup>

Ukuran panjang badan saat bayi dilahirkan dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk faktor genetik, usia kehamilan, serta kondisi ibu seperti ukuran tubuh, pertumbuhan rahim, nutrisi, diabetes melitus, dan kebiasaan merokok. Selama kehamilan, ukuran janin tumbuh paling cepat antara usia 20 hingga 24 minggu dengan kecepatan sekitar 2,5 cm per minggu. Pada tahun pertama kehidupan, pertumbuhan masih cukup pesat, mencapai sekitar 25 cm per tahun. Setelah itu, laju pertumbuhan melambat menjadi setengahnya pada tahun kedua. Status gizi sangat berpengaruh terhadap pertumbuhan selama masa bayi dan anak-anak, sehingga ini menjadi alasan mengapa kurva tinggi badan sering melewati garis persentil selama 24 bulan pertama kehidupan.<sup>8</sup>

Pada usia dua tahun, anak-anak umumnya mencapai pertumbuhan yang stabil, tidak melewati persentil tinggi badan. Berbeda dengan masa bayi, hormon memainkan peran yang lebih penting pada tahap ini. Pemantauan pertumbuhan dalam pediatri menjadi indikator utama status kesehatan, karena gangguan pertumbuhan dapat menandai kelainan endokrin, kekurangan nutrisi, atau penyakit kronis.<sup>8, 32</sup>

### 2.1.2 Faktor- Faktor yang Memengaruhi Pertumbuhan

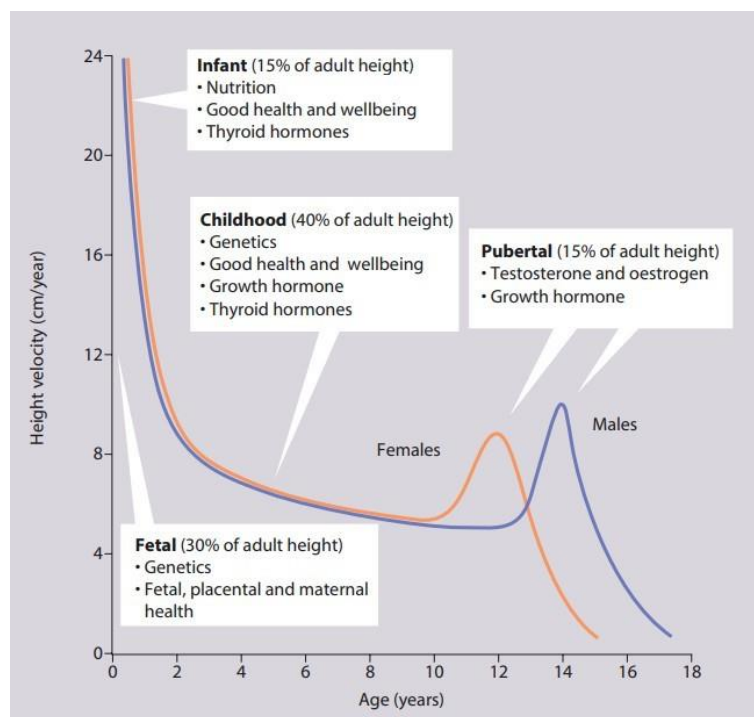
#### a) Faktor Hormonal

Growth hormone adalah hormon utama yang mengatur pertumbuhan somatik dan komposisi tubuh, mengekspresikannya secara langsung atau melalui efeknya pada IGF-1, insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) yang mirip insulin, dan acid-labile subunit (ALS). GH yang disekresikan oleh hipofisis anterior bekerja terutama melalui IGF-1 yang diproduksi di hati dan jaringan target. IGF-1 bekerja dengan merangsang proliferasi dan diferensiasi sel, termasuk kondrosit pada lempeng epifisis tulang panjang. Selain itu, diketahui pula bahwa hormon insulin turut berperan dalam pertumbuhan dengan cara berikatan dengan



reseptor IGF-1 dan meningkatkan kadar IGF-1 bebas dalam sirkulasi. Hormon lain yang juga berperan sebagai regulator pertumbuhan adalah hormon tiroid (T3 dan T4), yang fungsinya memodulasi kecepatan metabolisme, mempercepat maturasi skelet, mengatur kepadatan tulang, serta meningkatkan diferensiasi kondrosit.

Hormon seks mengatur sekresi dan efek GH, memengaruhi kondrogenesis, dan fusi lempeng pertumbuhan. Hormon seks berperan dalam meningkatkan pertumbuhan pada masa pubertas, namun pada akhir pubertas, terutama estrogen, memicu penutupan lempeng epifisis. Sedangkan leptin dalam proses pertumbuhan bekerja dengan mengatur sekresi GH dan merangsang kondrogenesis secara lokal di lempeng pertumbuhan.<sup>8,32</sup>



Gambar 2.1 Fase Pertumbuhan  
Dikutip dari: Lissauer T, Carroll W. (2022).<sup>34</sup>

## Faktor Nutrisi dalam Pertumbuhan

Nutrisi memiliki peran kunci dalam mendukung pertumbuhan yang optimal, baik secara fisik, kognitif, maupun emosional. Nutrisi yang cukup akan memberikan energi untuk pertumbuhan sel dan memfasilitasi perkembangan secara menyeluruh. Pada masa kanak-kanak, pertumbuhan dan perkembangan berlangsung cepat dan sangat penting. Oleh karena itu,

diperlukan asupan nutrisi yang berkualitas, cukup, dan seimbang untuk mendukung pertumbuhan fisik dan kognitif secara optimal.<sup>35</sup>

Protein merupakan komponen struktural utama bagi sintesis matriks tulang dan otot, sedangkan karbohidrat dan lemak menyediakan energi untuk proses anabolisme. Mikronutrien seperti kalsium, fosfor, dan vitamin D berperan langsung dalam mineralisasi tulang, sementara seng, zat besi, dan yodium diperlukan untuk fungsi enzimatis, sintesis hormon tiroid, dan proliferasi sel. Status gizi menjadi sangat penting pada masa pertumbuhan. Kekurangan nutrisi dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan seperti stunted dan wasting, penurunan sistem imun tubuh, serta gangguan kesehatan lainnya yang memberikan efek jangka panjang terhadap pertumbuhan, baik fisik maupun kemampuan kognitif anak, serta berimplikasi pada peningkatan risiko morbiditas di kemudian hari.<sup>8,36</sup>

#### b) Faktor Genetik.

Pertumbuhan tulang panjang dipengaruhi tidak hanya oleh nutrisi dan hormon, tetapi juga oleh faktor genetik yang menentukan potensi tinggi badan seseorang. Faktor genetik mengatur aktivitas kondrosit, osteoblas, dan osteoklas di lempeng epifisis, serta mengendalikan ekspresi protein matriks, faktor pertumbuhan, dan enzim yang terlibat dalam proses osifikasi endokondral.<sup>8,32</sup>

Faktor genetik dapat menentukan sensitivitas jaringan terhadap hormon pertumbuhan dan IGF-1. Polimorfisme pada reseptor GH dapat menyebabkan respons yang bervariasi terhadap terapi GH. Selain itu, diketahui pula bahwa variasi genetik juga memengaruhi kecepatan penutupan lempeng epifise yang dipicu oleh estrogen.<sup>8,32</sup>

#### 2.1.3 Fisiologi Pertumbuhan Tulang Panjang pada Anak

Secara fisiologis diketahui terdapat dua mekanisme utama pada proses pembentukan tulang, yaitu:

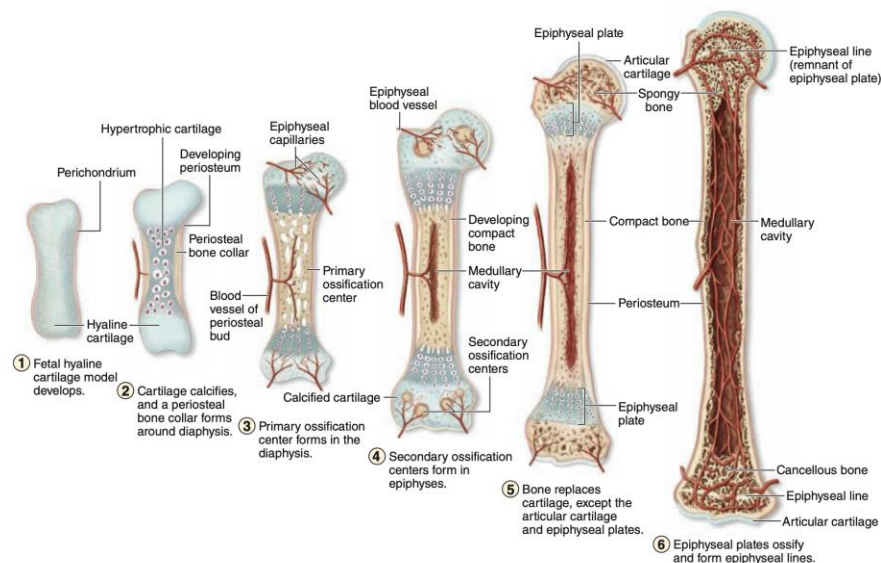
- a) Osifikasi intramembranosa, yaitu pembentukan tulang secara langsung dari jaringan mesenkim tanpa melalui fase tulang rawan, terjadi pada tulang pipih seperti tengkorak dan sebagian klavikula.
- b) Osifikasi endokondral, yaitu pembentukan tulang dari model tulang rawan hialin yang kemudian digantikan oleh tulang, merupakan mekanisme utama pada tulang panjang dan dasar tengkorak.<sup>37</sup>

Pada anak, pertumbuhan longitudinal hampir sepenuhnya bergantung pada osifikasi endokondral di epifise, yang secara progresif digantikan oleh tulang hingga akhirnya menutup pada akhir masa pubertas. Jaringan kartilago hialin merupakan pusat pertumbuhan longitudinal

tulang panjang pada osifikasi endokondral di lempeng epifisis. Proses ini terdiri dari beberapa zona berurutan:

- a) Zona istirahat terdiri atas kartilago hialin dengan kondrosit tipikal. Zona ini berisi kondrosit kecil yang tidak aktif membelah dan berfungsi sebagai cadangan sel progenitor.
- b) Zona proliferasi, kondrosit aktif membelah membentuk susunan kolumnar yang paralel terhadap sumbu panjang tulang, diperkuat oleh stimulasi GH dan IGF-1.
- c) Zona hipertrofi tulang rawan mengandung kondrosit besar dengan sitoplasma yang menimbun glikogen.
- d) Zona kalsifikasi, matriks kartilago mengalami pengendapan kalsium fosfat, kondrosit mati melalui proses apoptosis disertai kehilangan septa matriks tulang rawan melalui kristal hidroksiapatit.
- e) Zona osifikasi, pembuluh darah dan osteoblas masuk, mengganti matriks kartilago terkalsifikasi dengan osteoid yang kemudian mengalami mineralisasi.<sup>37</sup>

Pada tingkat molekuler, regulasi ini melibatkan PTHrP (*parathyroid hormone-related peptide*) yang mempertahankan kondisi proliferaatif kondrosit. Selain itu, melibatkan pula peran vitamin D dan kalsium untuk memastikan mineralisasi optimal, sementara hormon seks memodulasi percepatan pertumbuhan dan menutup lempeng epifisis pada akhir pubertas.<sup>8</sup>



Gambar 2.2 Osteogenesis  
Dikutip dari: Mescher AL, Junqueira LCU. (2016)<sup>37</sup>

## 2.2 Stunting

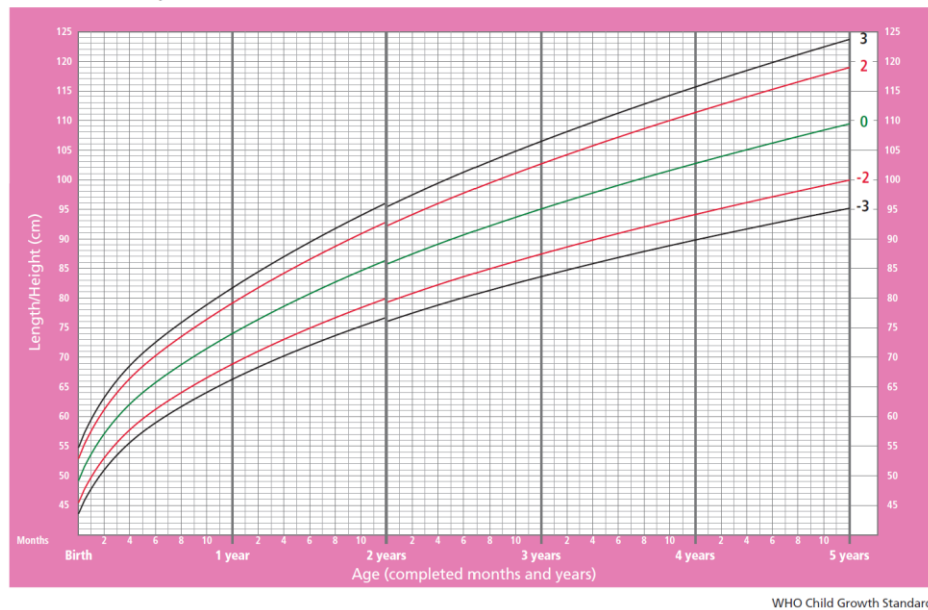
### 2.2.1 Definisi

Stunting didefinisikan sebagai perawakan pendek atau sangat pendek, berdasarkan panjang atau tinggi badan yang kurang dari -2 SD pada kurva pertumbuhan WHO.<sup>1</sup> Kondisi stunting ini baru terlihat setelah anak berusia 2 tahun, yang disebabkan oleh berbagai faktor.<sup>38</sup> Salah satu faktornya adalah kekurangan gizi kronis, baik makronutrien maupun mikronutrien, yang biasanya terkait dengan status sosioekonomi yang rendah. Faktor lain yang berpengaruh terhadap kurangnya asupan gizi adalah rendahnya pendidikan dan pengetahuan mengenai praktik pemberian makan bayi, rendahnya asupan protein hewani dalam Makanan Pendamping ASI (MPASI), serta penelantaran.<sup>2</sup> Stunting dapat menyebabkan terhambatnya pertumbuhan fisik, motorik, maupun mental, bahkan berisiko meningkatkan kesakitan hingga kematian. Kondisi stunting dapat berlanjut hingga anak memasuki usia remaja apabila tidak dilakukan perbaikan nutrisi dan kesehatan pada masa remaja. Selain pertumbuhan yang terhambat, akan muncul efek jangka panjang akibat stunting, seperti masalah akademik, gangguan reproduksi, dan obesitas.<sup>5,39,40</sup>

Kategori dalam menentukan stunting pada anak dengan interval usia ditentukan berdasarkan nilai z-score dari hasil TB/U, yaitu sangat pendek (*severely stunted*), pendek (*stunted*), normal, dan tinggi. Kurva pertumbuhan yang digunakan sebagai pengukuran dapat dibedakan berdasarkan jenis kelamin anak, yaitu untuk anak laki-laki dan anak perempuan.<sup>41</sup> Kurva merah muda WHO menunjukkan grafik pertumbuhan anak perempuan usia 0-5 tahun berdasarkan TB/U, sedangkan kurva biru WHO menunjukkan grafik pertumbuhan anak laki-laki usia 0-5 tahun berdasarkan TB/U. Kurva pertumbuhan tinggi badan atau panjang badan menurut usia dapat dilihat pada Gambar 2.2 dan 2.3. Kategori stunting menurut Kementerian Kesehatan dapat dilihat pada Tabel 2.1.<sup>41,42,43</sup>

## Length/height-for-age GIRLS

Birth to 5 years (z-scores)



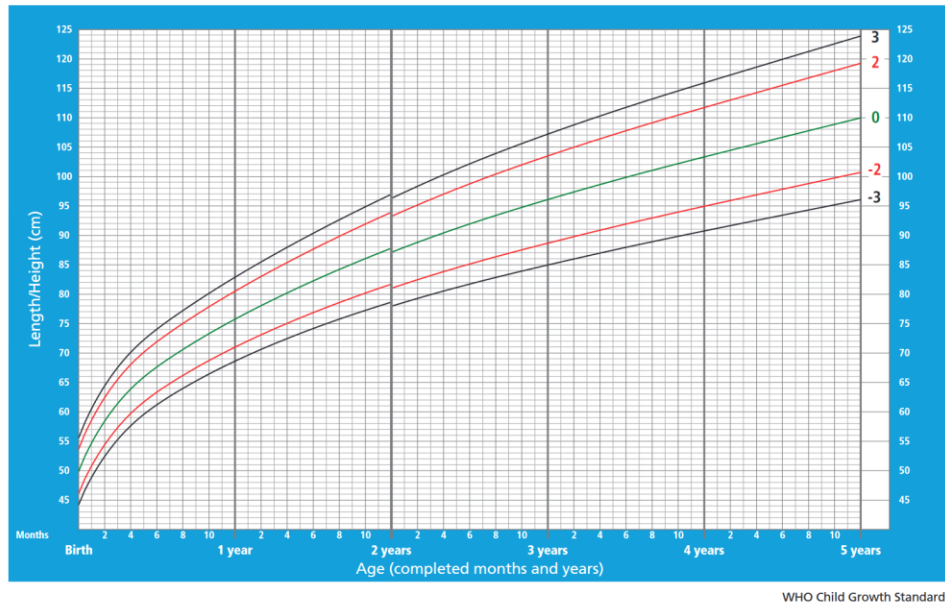
Gambar 2.3 Kurva TB/U Anak Perempuan 0-5 Tahun  
Dikutip dari: WHO.(2020) <sup>44</sup>

### 2.2.2 Epidemiologi

Data status gizi berdasarkan TB menurut usia (TB/U) pada anak usia 0-59 bulan dari hasil Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 menunjukkan bahwa 4,7% sangat pendek, 9,1% pendek, dan 86,3% normal. Tinggi badan menurut usia berdasarkan karakteristik jenis kelamin untuk anak usia 0-59 bulan yaitu, laki-laki 6,4% sangat pendek, 16,5% pendek, dan 79,2% normal. Pada anak perempuan, 3,6% sangat pendek, 15,0% pendek, dan 81,4% normal.<sup>3</sup> Hasil SSGI tahun 2023 menunjukkan bahwa prevalensi stunting di Indonesia menurun dari 24,4% pada tahun 2021 menjadi 21,5% pada tahun 2023.<sup>4</sup> Walaupun angka prevalensi *stunting* di Indonesia mengalami penurunan, stunting masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia karena angka kejadiannya masih di atas 20% menurut standar prevalensi stunting WHO.<sup>7</sup>

## Length/height-for-age BOYS

Birth to 5 years (z-scores)



Gambar 2.4 Kurva TB/U Anak Laki-laki Usia 0-5 Tahun  
Dikutip dari: WHO (2020) <sup>45</sup>

Tabel 2.1 Kategori TB/U

| Kategori<br>Tinggi Badan menurut Umur (TB/U) | Ambang Batas<br>(Z-score) |
|----------------------------------------------|---------------------------|
| Sangat pendek (severely stunted)             | < -3 SD                   |
| Pendek (stunted)                             | ≥ -3 SD s/d < -2 SD       |
| Normal                                       | ≥ -2 SD                   |

Dikutip dari: Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2 Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri Anak, 2020.<sup>41</sup>

### 2.2.3 Etiologi

Menurut kerangka konsep WHO dan UNICEF, stunting disebabkan oleh interaksi berbagai faktor, yaitu kekurangan atau peningkatan kebutuhan gizi, asupan yang tidak memadai akibat kondisi sosial ekonomi yang rendah, kurangnya pendidikan dan pengetahuan tentang pemberian makan dan menyusui pada bayi dan balita, kurangnya kandungan protein hewani dalam MPASI, serta pola asuh.<sup>38, 46</sup> Hal ini dapat dilihat pada Gambar 2.5.

#### a) Faktor Anak

Status gizi anak ditentukan sejak 1000 hari pertama kehidupan. Kebutuhan nutrisi dan status gizi ibu saat mengandung berhubungan erat dengan pertumbuhan dan perkembangan janin selama kehamilan. Bayi yang lahir dengan berat badan lahir rendah (BBLR), yaitu BB lahir < 2500 gram, mengindikasikan adanya fetal growth restriction (pembatasan pertumbuhan janin) saat di dalam kandungan, yaitu terhambatnya pertumbuhan linier.<sup>46</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Aryastami dkk. disebutkan bahwa bayi dengan BBLR 1,74 kali berisiko menjadi stunting dibandingkan dengan anak yang lahir dengan BB  $\geq$  2500 gram.<sup>47</sup>

Berat badan neonatal rendah dan panjang badan pendek dapat menjadi indikasi hambatan pertumbuhan intrauterin atau *intrauterine growth restriction* (IUGR), yang berarti bayi tidak tumbuh dengan kecepatan normal di dalam rahim selama kehamilan. Berat badan dan tinggi badan neonatal yang rendah juga dapat berkaitan dengan malnutrisi ibu selama kehamilan, yang pada gilirannya memengaruhi perkembangan bayi. Selain itu, bayi kecil juga mungkin lahir prematur, yang berarti mereka mungkin belum berkembang sepenuhnya selama kehamilan. Dalam jangka panjang, IUGR dapat menyebabkan berbagai masalah perkembangan, seperti retardasi pertumbuhan, kemampuan kognitif yang lebih rendah, dan hasil perkembangan saraf yang buruk.<sup>48</sup>

b) Asupan gizi

Asupan gizi pada balita dan remaja sangat menentukan pertumbuhannya agar tetap sesuai dengan grafik pertumbuhannya dan tidak mengalami gagal tumbuh. Pengetahuan ibu tentang kesehatan dan nutrisi saat kehamilan dan setelah melahirkan berpengaruh terhadap status gizi balita.<sup>49</sup> Kurangnya asupan gizi kronis selama kehamilan dan setelah bayi lahir merupakan penyebab stunting pada balita dan akan berlanjut hingga anak memasuki usia remaja. Pendidikan ibu yang rendah berpengaruh terhadap pemilihan menu makanan bergizi dalam keluarga. Kurangnya pemahaman ibu tentang makanan bergizi menyebabkan asupan gizi pada balita dan remaja menjadi kurang.<sup>1,50</sup> Pola pengasuhan akan memengaruhi status gizi anak secara tidak langsung. Pola pengasuhan meliputi pemberian ASI dan MPASI. Beberapa fakta menunjukkan bahwa sekitar 60% anak usia 0-6 bulan tidak mendapatkan ASI secara eksklusif dan 2 dari 3 anak usia 0-24 bulan tidak mendapatkan MPASI.<sup>50</sup> Stunting pada balita yang tidak teratasi akan berlanjut hingga remaja dan dewasa, dan akhirnya akan berisiko melahirkan bayi stunting.<sup>8,46</sup>

Kebutuhan nutrisi pada masa remaja meningkat secara bertahap, baik kebutuhan makronutrien maupun mikronutrien, serta berkorelasi lebih erat dengan pola pertumbuhan. Berdasarkan data dari WHO, gangguan mikronutrient pada remaja disebabkan oleh kekurangan zat besi, yodium, dan vitamin A.<sup>51</sup> Nutrisi yang adekuat sangat dibutuhkan untuk

pertumbuhan remaja. Kondisi undernutrisi (gizi kurang) pada remaja dapat menyebabkan pertumbuhan linier terhambat sehingga terjadi stunting, gangguan perkembangan seksual, dan keterlambatan menarche.<sup>51,52</sup>

Prevalensi stunting lebih tinggi di daerah pedesaan dibandingkan di perkotaan, dan stunting lebih tinggi terjadi di negara-negara miskin dan berkembang.<sup>38,53</sup> Kondisi sosial ekonomi berkaitan dengan terjadinya stunting. Kondisi ekonomi berkaitan dengan kemampuan dalam menyediakan makanan yang bergizi untuk memenuhi kebutuhan nutrisi baik kualitas maupun kuantitas.<sup>50</sup> Harga makanan yang mahal membuat akses terhadap makanan bergizi semakin sulit. Kondisi ekonomi yang rendah menyebabkan ketersediaan pangan yang kurang sehingga tidak dapat memenuhi kecukupan gizi, terutama bagi ibu hamil, balita, dan anak usia remaja, yang menjadi salah satu penyebab stunting yang tidak mudah untuk dituntaskan.

#### c) Faktor Ibu

Kesehatan ibu hamil sangat menentukan kesehatan bayi yang dikandungnya. Kondisi kesehatan dan gizi ibu sebelum, selama, dan setelah kehamilan serta persalinan memengaruhi pertumbuhan janin dan risiko stunting. Faktor lainnya yang memengaruhi adalah postur tubuh ibu (pendek), jarak kehamilan yang terlalu dekat, ibu yang masih remaja, serta asupan gizi yang kurang selama kehamilan.<sup>39</sup>

Selama kehamilan, seorang ibu harus mendapatkan pelayanan kesehatan berupa *antenatal care* (ANC) yang dapat dilakukan di posyandu, puskesmas, atau rumah sakit. Kondisi anemia atau kekurangan zat besi dan mikronutrient lainnya selama kehamilan berpengaruh terhadap terjadinya stunting pada balita. Data survei tahun 2017 pada perempuan berumur 15-49 tahun menunjukkan bahwa 54,01% hamil pertama kali pada usia di atas 20 tahun (usia ideal untuk kehamilan). Sisanya sebesar 23,79% hamil pertama kali pada usia 19-20 tahun, 15,99% pada usia 17-18 tahun, dan 6,21% pada usia 16 tahun atau lebih muda. Hal ini menunjukkan bahwa setengah dari perempuan yang pernah hamil di Indonesia mengalami kehamilan pertama pada usia muda atau remaja.<sup>38</sup> Kehamilan pada remaja berhubungan dengan pemahaman tentang perlunya ANC. Rendahnya pengetahuan dan akses terhadap layanan kesehatan untuk melakukan ANC berkaitan dengan masih tingginya angka stunting di beberapa daerah.

#### d) Penyakit Infeksi

Higiene dan sanitasi yang kurang baik dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit infeksi. Penyakit infeksi yang disebabkan oleh higiene dan sanitasi yang buruk, seperti diare dan kecacingan, dapat mengganggu penyerapan nutrisi selama proses pencernaan. Penyakit infeksi yang terjadi pada bayi dapat menyebabkan berat badan bayi turun. Apabila keadaan ini sering terjadi atau berlangsung cukup lama tanpa disertai asupan gizi yang memadai, hal



ini dapat menyebabkan malnutrisi kronis dan berpotensi menyebabkan stunting.<sup>1,54</sup> Penyakit infeksi dan kurangnya asupan gizi sering kali ditemukan secara bersama-sama dan hubungannya saling memengaruhi terhadap timbulnya stunting. Ada hubungan timbal balik antara asupan gizi dan kejadian infeksi. Kekurangan asupan gizi berhubungan erat dengan tingginya kejadian penyakit, karena anak yang kurang gizi dapat mengalami penurunan imunitas tubuh, dan penyakit infeksi dapat menyebabkan nafsu makan anak menurun. Akibatnya, terjadi kekurangan asupan makanan dan minuman yang masuk ke dalam tubuh sehingga anak dapat mengalami kurang gizi.<sup>54,39,55</sup>

Infeksi yang sering terjadi pada anak disebabkan, salah satunya, oleh status imunitas yang kurang baik. Hal ini terjadi akibat kurangnya nutrisi serta anak tidak mendapatkan imunisasi. Kementerian Kesehatan dan Bank Dunia menyatakan bahwa masih banyak balita yang tidak datang ke posyandu untuk dimonitor pertumbuhan dan perkembangannya, serta masih terdapat anak yang belum mendapatkan akses yang memadai terhadap layanan imunisasi.<sup>50</sup> Apabila keadaan ini dibiarkan, hal ini dapat menyebabkan status gizi anak menjadi semakin buruk, sehingga pada anak yang mengalami infeksi berulang akibat imunitas yang kurang dan malnutrisi kronis berakibat pada terjadinya stunting.

#### 2.2.4 Patofisiologi

Stunting dapat terjadi sejak anak masih berada di dalam kandungan maupun setelah lahir. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ada beberapa kemungkinan penyebab yang saling terkait sehingga dapat terjadi gangguan pertumbuhan pada anak. Beberapa penyebab tersebut adalah kurangnya asupan gizi seperti protein, vitamin, dan zink, adanya kontaminasi atau patogen dalam makanan, bayi dengan berat lahir rendah, pemberian ASI yang tidak optimal, serta gizi buruk selama kehamilan.<sup>56,46</sup>

Patofisiologi terjadinya stunting berhubungan dengan faktor endokrin dan sinyal intraseluler pada lempeng pertumbuhan tempat terjadinya pertumbuhan linier. Aksis GH/IGF-1 meregulasi kondrogenesis di lempeng pertumbuhan dengan merangsang proliferasi kondrosit. Baik GH maupun IGF-1 berperan dalam diferensiasi dan proliferasi osteoblast. Akibat dari proses ini akan terjadi maturasi sel yang dirangsang oleh IGF-1, penurunan apoptosis osteoblast, dan induksi osteoblastogenesis. Beberapa mikronutrien, seperti zink, vitamin A, dan vitamin D diketahui terlibat dalam aksi GH dan IGF-1. Defisiensi mikronutrien menyebabkan gangguan sintesis DNA dan RNA, replikasi, serta diferensiasi kondrosit dan osteoblast, serta penurunan sistem imun. Akibat defisiensi mikronutrien, selanjutnya akan terjadi inhibisi sekresi GH, sehingga menekan sekresi IGF-1 di hati dan tulang, sehingga terjadi stunting.<sup>57</sup>

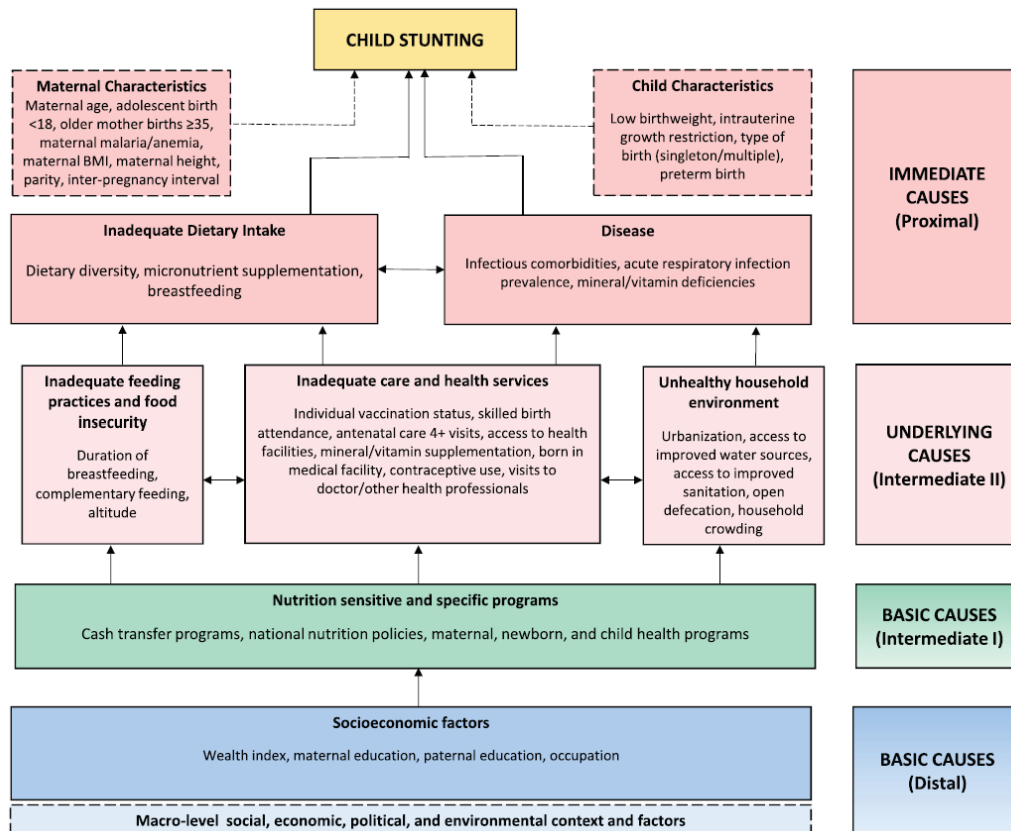
Mekanisme terjadinya stunting juga dikaitkan dengan infeksi saluran cerna pada anak. Sanitasi dan higiene yang buruk merupakan penyebab terjadinya infeksi saluran cerna. Infeksi saluran cerna diawali oleh masuknya patogen berupa bakteri, virus, atau parasit ke dalam saluran cerna melalui sumber air yang terkontaminasi limbah manusia atau limbah industri, serta makanan yang disiapkan dalam kondisi sanitasi yang buruk, yang dapat menjadi sarana penyebaran berbagai patogen penyebab penyakit pada saluran pencernaan. Kurangnya kebiasaan mencuci tangan sebelum menyiapkan atau makan dapat menyebabkan transfer patogen dari tangan ke makanan, sehingga meningkatkan risiko infeksi.<sup>46,58</sup>

Setelah menginvasi, patogen yang masuk ke dalam saluran cerna akan melekat pada permukaan epitel mukosa usus dan mulai berkembang biak serta membentuk koloni. Patogen dapat merusak jaringan dan epitel mukosa usus melalui produksi toksin, invasi langsung, atau perubahan pada interaksi seluler. Akibatnya, akan muncul respons inflamasi yang melibatkan dilepaskannya berbagai mediator inflamasi, seperti sitokin interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), serta memengaruhi sintesis IGF-1 dan kadar *insulin-like growth factor binding protein-3* (IGFBP-3).<sup>59</sup> Perubahan histopatologis, seperti atrofi villi, kerusakan mikrovili, dan hiperplasia kriptas, dapat menghambat absorpsi nutrisi, termasuk nutrisi yang penting untuk pertumbuhan. Efek gabungan dan interaktif dari infeksi, faktor lingkungan, dan malnutrisi sebagai faktor penentu stunting pada anak-anak dianggap sangat penting.

Baik infeksi akut yang serius, terutama yang melibatkan saluran pencernaan, maupun infeksi kronis dapat mengganggu pertumbuhan linier. Infeksi yang terjadi pada tahun-tahun pertama kehidupan di negara-negara berpendapatan rendah, serta episode diare atau infeksi parasit yang berulang dikaitkan dengan peningkatan risiko stunting. Sindrom stunting menunjukkan interaksi antara malnutrisi dan infeksi sepanjang siklus hidup ibu, bayi, dan anak yang menghambat pertumbuhan. Interaksi ini saling memperkuat melalui infeksi yang memperburuk malnutrisi karena menurunnya nafsu makan dan berkurangnya asupan makanan, dan setiap malabsorpsi mengurangi asupan gizi, sementara malnutrisi menurunkan sistem pertahanan kekebalan tubuh, sehingga memperburuk dampak buruk dari infeksi. Infeksi dapat menyebabkan malnutrisi dan defisiensi nutrisi, termasuk protein, energi, dan mikronutrien yang diperlukan untuk sintesis IGF-1 dan IGFBP-3.<sup>59</sup>

TGF- $\beta$  dan *bone morphogenetic protein* (BMP) berperan secara mendasar dalam perkembangan kerangka embrionik, pembentukan tulang dan homeostasis tulang postnatal. TGF- $\beta$  memengaruhi pertumbuhan linier tulang dengan bekerja sama dengan Wnt dalam merangsang diferensiasi osteoblas dan kondrosit. Sel imun mengatur homeostasis tulang dengan cara melepaskan senyawa pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi serta memanfaatkan metabolit

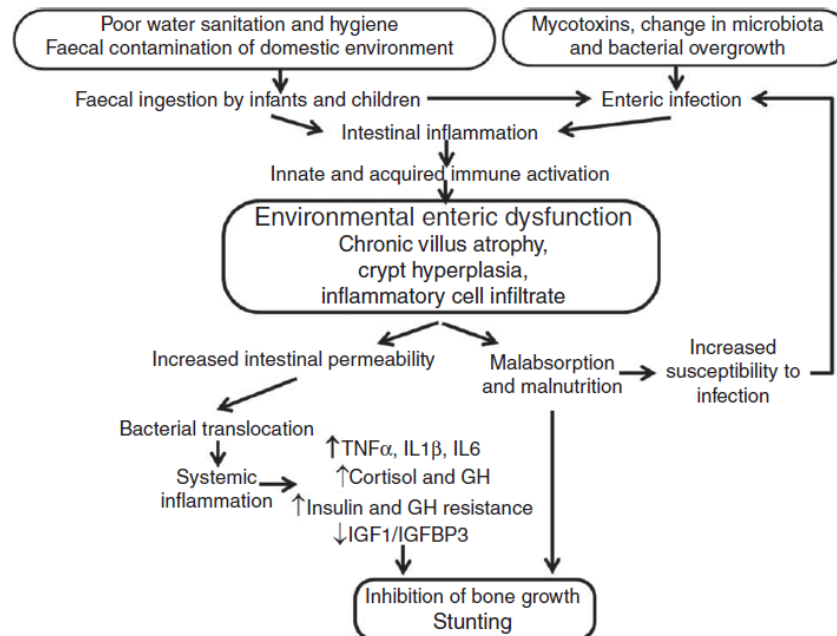
dari mikrobiota usus. Selanjutnya, zat-zat ini dapat meningkatkan regulasi jalur sinyal BMP. Mikrobiota usus dapat bermanfaat untuk merangsang sel-sel intestinal agar menyekresi GIP-1 dan GLP-1, yang dapat merangsang sekresi TGF- $\beta$  serta meningkatkan regulasi jalur sinyal BMP/SMADs. Gangguan pada jalur sinyal TGF $\beta$ /BMP mengubah komensal *Enterobacter* yang biasanya menguntungkan menjadi bentuk patogen.<sup>14</sup>



Gambar 2.5 Penyebab Stunting  
Dikutip dari: Vaivada T, *et al* (2020)<sup>46</sup>

*Short-chain fatty acids* dibentuk sebagai hasil metabolisme oleh mikroorganisme tertentu di saluran pencernaan, terutama di usus besar. Mekanisme pembentukan SCFA melibatkan fermentasi makanan yang mengandung serat pangan oleh bakteri usus. Bakteri usus melakukan fermentasi serat makanan yang tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan manusia di usus halus. Serat makanan ini mencakup berbagai jenis serat, seperti pektin, selulosa, dan oligosakarida. Bakteri usus melakukan fermentasi terhadap komponen sederhana yang dihasilkan dari pemecahan serat makanan. Proses fermentasi ini melibatkan sejumlah besar bakteri anaerobik, yang mendegradasi komponen karbohidrat menjadi SCFA. Sebagian besar SCFA yang dihasilkan oleh bakteri usus akan diserap melalui mukosa usus besar, masuk ke

dalam sistem peredaran darah, dan selanjutnya dapat digunakan sebagai sumber energi oleh sel-sel di dalam tubuh manusia. Sebagian besar SCFA diambil oleh hati, di mana mereka dapat digunakan sebagai sumber energi atau disimpan sebagai lemak.<sup>60</sup>



Gambar 2.6 Patogenesis Stunting  
Dikutip dari: Millward DJ. (2017)<sup>59</sup>

*Short-chain fatty acids* (SCFA) memiliki hubungan dengan IGF-1 dan TGF- $\beta$ 1, dua faktor pertumbuhan yang berperan dalam pertumbuhan tulang. SCFA, terutama asam butirat, telah diketahui dapat memengaruhi sintesis IGF-1. SCFA disebut sebagai *critical regulators* mikrobiota dan sistem imunitas, serta berpotensi berperan dalam modifikasi epigenome yang dapat menghambat aktivitas *histone deasetilase*. SCFA dapat memengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam produksi IGF-1 melalui perannya sebagai *inhibitor histone deasetilase* (HDACi), sehingga berpotensi memengaruhi pertumbuhan tulang.<sup>61</sup>

#### 2.2.5 Dampak Stunting

Dampak stunting memengaruhi kualitas hidup anak dalam jangka pendek maupun jangka panjang.<sup>22</sup> Dampak jangka pendek stunting berisiko meningkatkan morbiditas dan mortalitas, menurunkan kekebalan sistem imun sehingga mudah terpapar infeksi, serta menyebabkan perkembangan anak tidak optimal, baik perkembangan kognitif, motorik, maupun verbal.<sup>2,22</sup> Sedangkan dampak jangka panjangnya mengakibatkan postur tubuh yang tidak optimal saat

dewasa (lebih pendek dibandingkan dengan umumnya), kemampuan kognitif dan kecerdasan yang tidak optimal, peningkatan risiko obesitas dan penyakit degeneratif lainnya (hipertensi, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit kardiovaskular), serta produktivitas dan kapasitas kerja yang tidak optimal.<sup>2</sup> Sehingga, masalah stunting tidak hanya terbatas pada tinggi badan, tetapi yang lebih berbahaya adalah rendahnya kemampuan anak untuk belajar, keterbelakangan mental, dan munculnya penyakit kronis.<sup>3</sup> Pada akhirnya masalah stunting ini bisa memengaruhi kapasitas kerja dan status sosial ekonomi di masa depan.<sup>2</sup>

### 2.3 Insulin-like Biomarker pertumbuhan 1 (IGF-1)

IGF pertama ditemukan pada tahun 1957 oleh Salmon dan Daughaday, karena kemampuannya memediasi aksi GH dan disebut sebagai faktor sulfasi. Mereka menemukan bahwa *uptake* fosfat organik oleh tulang rawan tidak dipengaruhi oleh penambahan GH. Kemudian, faktor tersebut disebut sebagai somatomedin karena bekerja memediasi somatotropin, dan saat ini dinamakan sebagai *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) karena menunjukkan kesamaan struktur kimia dengan insulin serta merupakan mediator utama GH yang merangsang pertumbuhan somatik, serta respons anabolik yang tidak bergantung pada GH di beberapa sel dan jaringan. Hormon ini berperan penting dalam diferensiasi dan proliferasi sel, sehingga mampu meregulasi pertumbuhan somatik dan perkembangan organ. Sesuai dengan namanya, IGF tidak hanya mendorong diferensiasi dan proliferasi sel, tetapi juga memiliki efek yang mirip dengan insulin.<sup>35</sup>

#### 2.3.1 Fisiologi Aksis Somatotropin (GH/IGF-1)

*Growth hormone* tidak bekerja langsung pada sel sasarannya untuk menimbulkan efek merangsang pertumbuhan (peningkatan pembelahan sel, peningkatan sintesis protein, dan pertumbuhan tulang). Efek pertumbuhan GH dalam memodulasi secara langsung diperantarai oleh IGF yang bekerja pada sel sasaran untuk menyebabkan pertumbuhan jaringan lunak maupun tulang. IGF dihasilkan di banyak jaringan dan memiliki aksi endokrin, parakrin, dan autokrin. Mediator peptida ini awalnya disebut somatomedin, tetapi saat ini disebut sebagai faktor pertumbuhan mirip insulin (*insulin-like growth factor*) karena secara struktural dan fungsional mirip dengan insulin. Seperti insulin, IGF menjalankan efeknya terutama dengan berikatan pada reseptor-enzim yang mengaktifkan protein efektor tertentu di dalam sel target dengan memfosforilasi tirosin (suatu jenis asam amino) di dalam protein (jalur tirosin-kinase). Terdapat dua jenis IGF, yaitu IGF-I dan IGF-II.<sup>35,62,63</sup>

*Growth hormone* adalah hormon polipeptida yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior. Sintesis GH berada di bawah kendali sinyal dari pusat dan perifer. Jalur utama dari aksi

GH adalah hati. Kerja GH utama adalah di hati, di mana ia merangsang pengeluaran IGF-1. GH memiliki efek langsung pada berbagai jaringan, termasuk hati, ginjal, dan otot. GH juga bekerja di pusat sistem saraf dan tulang. Aksi GH dimediasi oleh pengikatan GH pada reseptor *GH transmembrani* (GHR) yang terdapat pada permukaan sebagian besar sel. GHR adalah efektor utama aksi pertumbuhan pada manusia dan merupakan varian fisiologis yang fungsional. GHR pada manusia diekspresikan di hati, jaringan adiposa, jantung, ginjal, usus, paru-paru, pankreas, tulang rawan, dan otot rangka, di mana protein ini menginduksi sintesis IGF-1.<sup>63,64</sup>

Dua hormon regulatorik dari hipotalamus yang bekerja berlawanan berperan dalam kontrol sekresi hormon pertumbuhan: *growth hormone releasing hormone* (GHRH) yang bersifat merangsang dan dominan serta *growth hormone-inhibiting hormone* (GHIH), hormon penghambat GH, atau somatostatin) yang bersifat menghambat. Terdapat perbedaan antara somatotropin, atau hormon pertumbuhan; somatomedin, yaitu IGF-1, suatu hormon hati yang secara langsung memerantarai efek GH; dan somatostatin, yang berefek menghambat sekresi GH. Baik GHRH maupun somatostatin bekerja pada somatotrop hipofisis anterior dengan berikatan pada reseptor bergandeng protein G yang terkait dengan jalur cAMP kedua, di mana GHRH meningkatkan cAMP dan somatostatin menurunkan cAMP.<sup>35, 65</sup>

Seperti pada kontrol hormon hipofisis anterior lainnya, lengkung umpan balik negatif berperan dalam mengendalikan sekresi GH. Hal yang turut memperumit lengkung umpan balik negatif pada aksis hipotalamus-hipofisis-hati adalah pengaturan langsung sekresi GH oleh faktor stimulator dan inhibitor. Oleh sebab itu, lengkung umpan balik negatif melibatkan inhibisi oleh faktor perangsang dan stimulasi oleh faktor inhibitor. GH merangsang sekresi IGF-1 oleh hati, dan IGF-1 pada gilirannya merupakan inhibitor utama sekresi GH oleh hipofisis anterior. IGF-1 secara langsung menghambat somatotrop di hipofisis dan selanjutnya menurunkan sekresi GH dengan menghambat sel penyekresi GHRH serta merangsang sel penyekresi somatostatin di hipotalamus, sehingga menurunkan perangsangan somatotrop oleh hipotalamus. Selanjutnya, GH sendiri menghambat sekresi GHRH hipotalamus dan merangsang pelepasan somatostatin.<sup>35,63,65</sup>

### 2.3.2 Organ Sasaran IGF-1

Efek GH bekerja dengan mengikat reseptor GH pada sel target, yang pada akhirnya merangsang produksi dan sekresi IGF-1 di banyak jaringan. Sebagian besar IGF-1 disekresikan oleh hati dan bertindak sebagai hormon endokrin, meskipun dapat disekresikan oleh banyak jaringan lain. Salah satu peran utama IGF-1 adalah keterlibatannya dalam pertumbuhan serta hubungannya dengan hormon pertumbuhan. Efek sinyal seluler dari GH dan IGF-1 tidak hanya berperan dalam meningkatkan panjang tulang, kepadatan tulang, dan massa otot selama masa

kanak-kanak dan remaja, tetapi juga penting dalam mengatur metabolisme lipid, karbohidrat, dan air tubuh sepanjang hidup.<sup>21</sup>

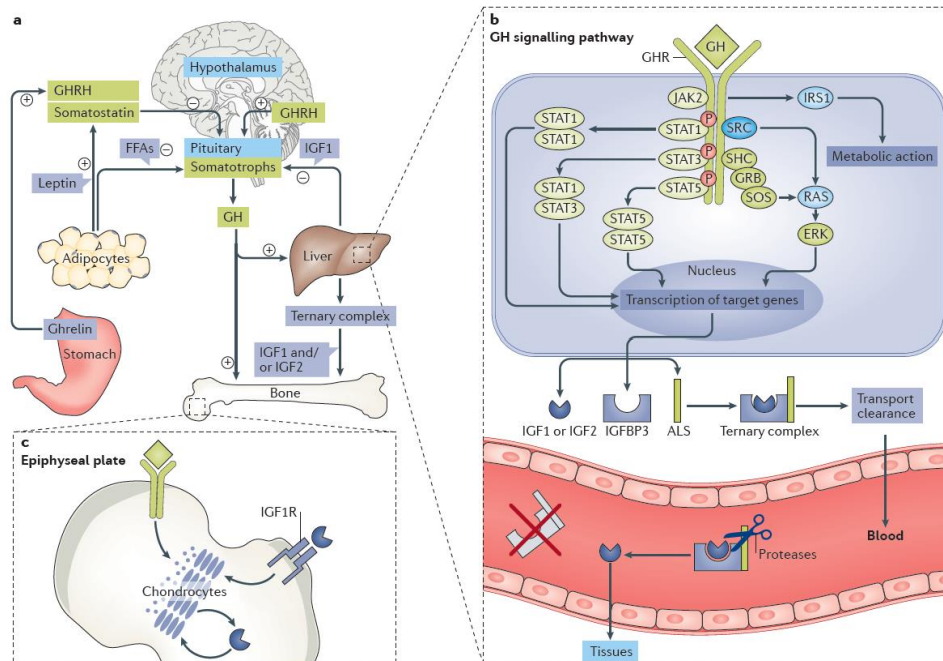
#### 2.3.3 Kerja GH dan IGF-1 Pada Pertumbuhan Linier

*Growth hormone* tidak memiliki efek langsung dalam menginduksi pertumbuhan tulang, namun melalui perantara IGF-1, yang kemudian dikenal sebagai somatomedin-C. Namun, "hipotesis dual-efektor" pada tahun 1985 menyatakan bahwa GH dapat bekerja secara langsung dalam proses diferensiasi sel. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa IGF diekspresikan pada berbagai jaringan dan GH mengatur IGF-1 yang diproduksi secara lokal, yang kemudian bertindak melalui mekanisme autokrin/parakrin. Laju pertumbuhan tulang hampir seluruhnya bergantung pada dinamika lempeng pertumbuhan tulang rawan. Tulang panjang (seperti humerus, radius/ulna, femur, dan tibia/fibula) mengalami pertumbuhan memanjang seiring dengan proses khondrogenesis pada lempeng pertumbuhan, membentuk model tulang melalui proses osifikasi endokondral. Proses ini diatur oleh faktor pertumbuhan lokal dan sistemik, termasuk faktor pertumbuhan somatotropik, yang merupakan sinyal antara hormon pertumbuhan (GH) dan faktor pertumbuhan mirip insulin-1 (IGF-1). IGF-1 adalah pengatur utama pertumbuhan dan mengontrol pemanjangan tulang dengan mendorong proliferasi dan hipertrofi kondrosit. Dengan demikian, kompleks GH-IGF saling terkait dalam mekanisme kerjanya, baik secara langsung maupun tidak langsung, pada lempeng epifisis.<sup>21,65</sup>

#### 2.3.4 Efek Spesifik IGF-1 Terhadap Sel Tulang

Kontrol GH pada pertumbuhan tulang dilakukan dengan mendorong pertumbuhan ketebalan dan panjang tulang. Hormon ini, melalui IGF-1, merangsang proliferasi tulang rawan epifisis sehingga terbentuk lebih banyak ruang untuk pembentukan tulang serta merangsang aktivitas osteoblas. GH dapat mendorong pemanjangan tulang panjang selama lempeng epifisis masih berupa tulang rawan atau "terbuka". Pada akhir masa remaja, di bawah pengaruh hormon seks, lempeng ini mengalami penutupan sempurna, atau "menutup", sehingga tulang tidak lagi dapat memanjang meskipun terdapat GH. Oleh karena itu, setelah lempeng tertutup, yang bersangkutan tidak lagi bertambah tinggi.<sup>63</sup>

Kondrosit dalam lempeng pertumbuhan dikelilingi oleh matriks yang terdiri dari agregat proteoglikan dan dibagi menjadi tiga zona, yaitu zona cadangan/istirahat, zona proliferasi, dan zona hipertrofi. Prosesnya dimulai dengan perekrutan kondrosit di zona sel punca, kemudian secara aktif berproliferasi melalui pembelahan sel, diikuti oleh diferensiasi, apoptosis, dan pada akhirnya mineralisasi di zona hipertrofi. Di antara hormon-hormon lainnya, GH dan IGF-1 mengatur proses ini.<sup>35,20</sup>



Gambar 2 7 Aksis GH/IGF-1 dan Jalur Sinyal GH  
Dikutip dari: Ranke MB. Wit JM. (2018) <sup>66</sup>

Baik GH maupun IGF-1 dianggap sebagai agen anabolik potensial karena keduanya berperan fisiologis dalam akuisisi dan pemeliharaan massa tulang. Pemberian GH dan IGF-1 memiliki kapasitas untuk merangsang pertumbuhan tulang longitudinal pada hewan dan manusia, baik secara langsung maupun tidak langsung, serta meningkatkan produksi lokal IGF-1 yang merangsang ekspresi gen IGF-1. GH dan IGF-1 memiliki fungsi yang independen dan berbeda, dan ketika kedua senyawa tersebut diberikan bersama-sama, keduanya memberikan efek sinergis.

### 2.3.5 Hubungan Stunting Dengan IGF-1

Meskipun mekanisme pastinya masih belum jelas, terdapat banyak bukti yang menunjukkan bahwa penurunan konsentrasi IGF-1 berperan penting dalam restriksi pertumbuhan akibat malnutrisi. Faktor pertumbuhan seperti IGF-1 merupakan protein yang memediasi hormon pertumbuhan dan telah dilaporkan memiliki banyak efek anabolik pada otot rangka serta jaringan lain. Apabila asupan protein dan asam amino esensial tidak adekuat, asam amino dalam serum dapat memengaruhi sintesis IGF-1 sehingga kadar serum IGF-1 rendah, dan pada gilirannya dapat mengganggu pertumbuhan pada anak.<sup>67</sup> Protein merupakan makronutrien yang memiliki pengaruh kuat dan berefek meningkatkan kadar insulin. IGF-1, bersama-sama dengan asam amino, bekerja pada epifiseal plate untuk mengoptimalkan osifikasi endokondral dengan meningkatkan sintesis protein dan aktivitas proteoglikan.<sup>68</sup>



Aksis GH/IGF-1 sangat penting untuk regulasi pertumbuhan linier pada anak. GH menstimulasi transkripsi IGF-1 di hati, sehingga meningkatkan konsentrasi IGF-1 yang memediasi pertumbuhan. Insufisiensi atau hilangnya IGF-1 dapat menyebabkan perawakan pendek secara klinis. Konsentrasi IGF-1 biasanya dipengaruhi oleh banyak faktor, terlepas dari pengaruh genetik dan hormonal, kondisi nutrisi merupakan faktor kunci untuk konsentrasi IGF-1. Gizi buruk dapat memengaruhi sinyal GH pada berbagai titik sepanjang jalur ini dan menyebabkan resistensi terhadap GH. Pada hewan coba, restriksi kalori berhubungan dengan penurunan transkripsi mRNA reseptor GH sehingga menyebabkan resistensi GH. Malnutrisi juga dapat menyebabkan resistensi terhadap GH melalui efek sinyal postreseptor.<sup>67</sup>

Resistensi GH merupakan respons adaptif, mengalihkan sumber energi untuk pertumbuhan yang digunakan untuk kebutuhan metabolisme yang meningkat. Kadar IGF-1 mengurangi stimulasi anabolisme, sedangkan efek peningkatan kadar GH (lipolisis, antagonisme insulin) dapat meningkatkan ketersediaan substrat energi. Mekanisme adaptif ini diikuti oleh perubahan serum IGFBP yang selanjutnya menurunkan aktivitas IGF-1. *Fibroblast growth factor 21* (FGF21) dihasilkan oleh adiposit dan hepatosit, dan konsentrasinya meningkat saat puasa. FGF21 menyebabkan penurunan produksi IGF-1. FGF21 juga meningkatkan ekspresi IGFBP-1, yang selanjutnya mengurangi bioavailabilitas sinyal IGF-1.<sup>59</sup>

## 2.4 Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)

*Transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) adalah peptida multifungsi yang mengatur proliferasi, diferensiasi, dan fungsi sel lainnya pada berbagai jenis sel. TGF- $\beta$  juga bekerja melalui mekanisme negatif pada faktor pertumbuhan autokrin. Disregulasi aktivasi dan sinyal TGF- $\beta$  dapat menyebabkan apoptosis. Ada banyak sel yang mensintesis TGF- $\beta$ , dan hampir semua sel memiliki reseptor spesifik untuk peptida ini. TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, dan TGF- $\beta$ 3 semuanya berfungsi melalui sistem sinyal reseptor yang sama (*TGF- $\beta$  signaling*).<sup>69</sup>

TGF- $\beta$  merupakan protein sekresi yang terdiri dari tiga isoform, yakni TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 dan TGF- $\beta$ 3. TGF- $\beta$ 1 merupakan anggota utama dari kelompok ini yang perannya telah banyak diketahui. TGF- $\beta$  merupakan superfamili protein yang dikenal sebagai faktor pengatur transformasi beta, yang meliputi inhibin, aktivin, dan hormon anti-mullerian. TGF- $\beta$  adalah faktor pertumbuhan multifungsi yang penting; contohnya, TGF- $\beta$  berperan dalam remodeling tulang. TGF- $\beta$  berperan dalam mengoordinasikan aktivasi sel untuk mempertahankan homeostasis tulang serta dalam pembentukan dan pengaturan osteoblas dan fungsi osteoklas. TGF- $\beta$  berperan dalam mengaktivasi reseptor serin/treonin kinase dalam proses regulasi

organogenesis tulang. TGF- $\beta$  merupakan regulator penting dalam perkembangan kerangka dan pertumbuhan tulang.<sup>70,16</sup>

#### 2.4.1 Peran TGF- $\beta$ Terhadap Tulang

Tulang terbentuk melalui dua fase berbeda: osifikasi endokondral, di mana model tulang rawan digantikan oleh tulang, dan osifikasi intramembran, di mana tulang dibentuk langsung dari kondensasi sel-sel mesenkim tanpa perantara tulang rawan (1). Tulang terus-menerus mengalami remodeling sepanjang hidup dan ketidakseimbangan dalam proses ini dapat menyebabkan penyakit tulang. Integritas dan fungsi tulang dijaga oleh keseimbangan yang sangat baik antara osteoblas dan osteoklas, dua sel tulang utama yang terlibat dalam proses remodeling tulang. Osteoblas bertanggung jawab atas pembentukan tulang, sedangkan osteoklas adalah sel yang menyerap tulang.<sup>71</sup>

Stimulasi autokrin dan parakrin oleh TGF- $\beta$  merupakan hal yang penting dalam memelihara dan memperbanyak sel punca/progenitor mesenkim, sel progenitor osteoblast. Tulang dan tulang rawan mengandung sejumlah besar TGF- $\beta$  dan merupakan sel target untuk aktivitas TGF- $\beta$ . Pada tahap perkembangan awal, populasi osteoblast terutama pada tulang janin, sangat sensitif terhadap efek mitogenik TGF- $\beta$  dibandingkan dengan bayi baru lahir. Selanjutnya, pensinyalan TGF- $\beta$  juga merangsang proliferasi osteoprogenitor, diferensiasi dini, dan bertanggung jawab atas diferensiasi osteoblastik melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) selektif dan Smad2/3, serta kerja sama antara TGF- $\beta$  dan PTH, Wnt, BMP, dan sinyal FGF.<sup>71</sup>

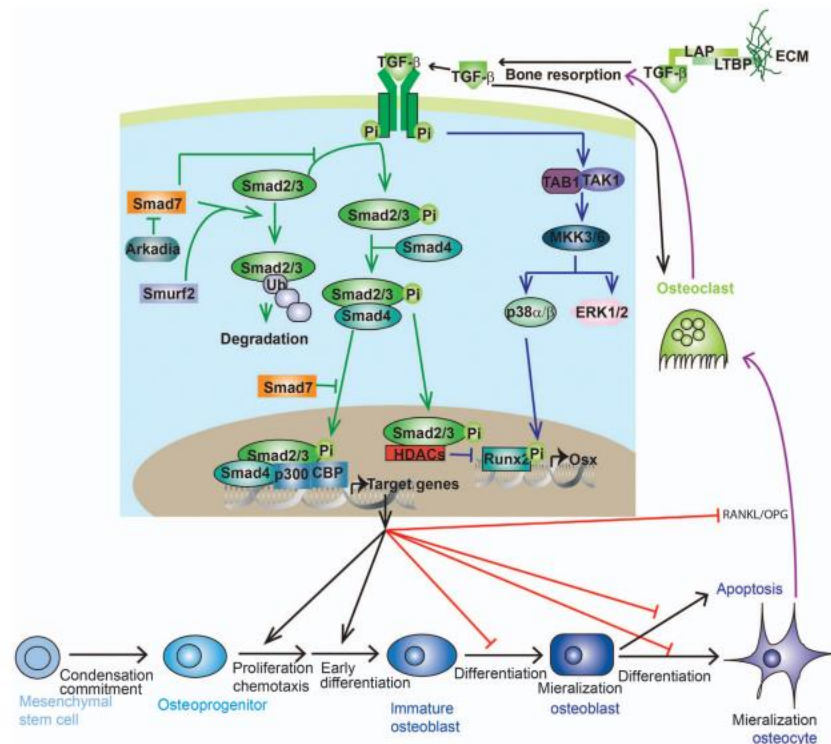
TGF- $\beta$  bekerja sama dengan jalur sinyal Wnt, dan menyebabkan diferensiasi osteoblas sel induk mesenkim manusia (*human mesenchymal stem cells/hMSCs*). TGF- $\beta$ 1 mengaktifkan sinyal  $\beta$ -catenin melalui jalur ALK5, Smad3, PKA, dan PI3K, serta memodulasi osteoblastogenesis melalui jalur ALK5, PKA, dan JNK pada hMSCs. Dikatakan bahwa induksi jalur Wnt menstabilkan  $\beta$ -catenin dan memiliki efek yang kompleks, baik sebagai stimulator maupun penghambat, terhadap aktivitas TGF- $\beta$ .<sup>71</sup>

#### 2.4.2 Hubungan TGF- $\beta$ Dengan Stunting

Anak dengan malnutrisi dapat mengalami kegagalan pertumbuhan dan perkembangan. Terdapat banyak bukti yang menunjukkan bahwa penurunan konsentrasi TGF- $\beta$  berperan penting dalam restriksi pertumbuhan akibat gangguan nutrisi. Pada anak yang mengalami stunting, terjadi kekurangan nutrisi kronis berupa makronutrient, terutama protein, serta mikronutrient. Kekurangan gizi kronis dapat memengaruhi pertumbuhan tulang panjang. Faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$  merupakan protein yang memediasi pertumbuhan dan telah dilaporkan memiliki efek pada tulang serta jaringan lainnya.<sup>16</sup>

Rendahnya asupan protein dapat memengaruhi konsentrasi dan ekspresi TGF- $\beta$ . Pada suatu percobaan yang dilakukan pada tikus yang mengalami glomerulonefritis dengan diet rendah protein,

terjadi penurunan konsentrasi dan ekspresi mRNA TGF- $\beta$ 1.<sup>72</sup> Hasil penelitian yang dilakukan oleh Nurbaiti L dkk. menunjukkan peranan TGF- $\beta$ 1 terhadap pertumbuhan tulang; terbukti terdapat penurunan konsentrasi dan ekspresi mRNA TGF- $\beta$ 1 pada anak stunted. Hal ini memperkuat peran faktor pertumbuhan TGF- $\beta$ 1 terhadap terjadinya stunting.<sup>73</sup>



Gambar 2.8 TGF- $\beta$  Signaling  
Dikutip dari: Tzaviaki K Moustakas A. (2020)<sup>69</sup>

## 2.5 Leptin

Leptin adalah hormon peptida yang disekresikan terutama oleh jaringan adiposa dan berfungsi sebagai indikator status energi tubuh. Selain mengatur metabolisme energi, leptin juga berperan penting dalam pertumbuhan skeletal, khususnya dalam proses pertumbuhan tulang panjang. Hormon ini bekerja baik secara sentral maupun perifer. Leptin adalah hormon protein yang strukturnya terdiri dari 167 asam amino.<sup>74</sup>

Secara sentral, leptin berinteraksi dengan reseptor di hipotalamus yang kemudian memengaruhi sekresi hormon pertumbuhan (GH) dan produksi insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Kedua hormon tersebut merupakan mediator utama dalam merangsang pertumbuhan tulang panjang melalui proliferasi kondrosit dan sintesis matriks ekstraseluler pada lempeng epifisis.

Dengan demikian, leptin berperan sebagai penghubung antara status nutrisi, regulasi neuroendokrin, dan pertumbuhan skeletal.<sup>17</sup>

Di sisi lain, leptin juga bekerja secara langsung (perifer) pada jaringan tulang. Reseptor leptin (Ob-R) diekspresikan pada kondrosit di lempeng pertumbuhan dan osteoblas. Aktivasi reseptor ini menstimulasi jalur sinyal JAK2/STAT3, MAPK, dan PI3K/Akt, yang berperan dalam mengatur proliferasi, diferensiasi, dan maturasi kondrosit. Studi in vitro menunjukkan bahwa leptin meningkatkan ekspresi kolagen tipe II dan aggrecan, dua komponen penting dari matriks kartilago pertumbuhan. Leptin juga berperan dalam angiogenesis di sekitar lempeng epifisis, sehingga menyediakan nutrisi dan oksigen untuk mendukung pertumbuhan tulang.

Secara klinis, kadar leptin yang rendah pada anak dengan malnutrisi dapat menghambat aktivitas proliferasi kondrosit dan menekan aksis GH-IGF-1, sehingga memperburuk stunting. Sebaliknya, pada obesitas, kadar leptin yang tinggi dapat menimbulkan resistensi leptin, sehingga sinyal pertumbuhan menjadi tidak optimal. Dengan demikian, leptin bukan hanya sekadar hormon metabolik, melainkan juga regulator penting pertumbuhan tulang panjang.<sup>75,17</sup>

#### 2.5.1 Hubungan Leptin dengan Pertumbuhan Tulang Panjang

Pertumbuhan tulang panjang terjadi di lempeng epifisis melalui proses osifikasi endokondral. Leptin berperan dalam regulasi proliferasi dan diferensiasi kondrosit pada zona proliferasi dan hipertropik, regulasi aktivitas osteoblast dan osteoklas sehingga memengaruhi remodeling tulang, serta regulasi angiogenesis di lempeng pertumbuhan melalui interaksi dengan faktor pertumbuhan lainnya.<sup>17</sup>

Mekanisme molekuler leptin dalam pertumbuhan tulang panjang, yaitu secara sentral leptin bekerja di hipotalamus dengan memengaruhi sekresi hormon pertumbuhan (GH) dan aksis GH/IGF-1 yang berperan penting dalam pertumbuhan tulang. Efek perifer leptin yaitu leptin secara langsung menstimulasi kondrosit pada lempeng epifise melalui aktivasi reseptor leptin, mengaktifkan jalur JAK2/STAT3 yang berefek pada proliferasi kondrosit, mengaktifkan jalur MAPK/ERK untuk diferensiasi kondrosit, serta meningkatkan ekspresi kolagen tipe II dan aggrecan yang merupakan komponen penting dari matriks kartilago pertumbuhan.<sup>17,76</sup>

Leptin di dalam tubuh berinteraksi dengan molekul lain dalam proses pertumbuhan tulang. Kadar leptin mencerminkan status energi tubuh. Kekurangan nutrisi dapat menurunkan leptin dan berkorelasi dengan proses pertumbuhan tulang. Selain itu, leptin dapat meningkatkan produksi IGF-1 yang merupakan mediator penting pertumbuhan tulang panjang. Leptin juga berhubungan dengan pubertas dan percepatan maturasi epifisis melalui interaksinya dengan estrogen dan hormon seks.<sup>17,75,76</sup>

## 2.6 Mikrobiota Usus

Mikrobiota usus merupakan sekumpulan mikroorganisme (bakteri, Archaea, virus, jamur) yang menghuni saluran cerna, yaitu usus. Saluran cerna mempunyai berbagai jenis mikrobiota. Filum utama mikroorganisme yang hidup dalam saluran cerna manusia adalah *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, dan *Proteobacteria*. Dalam kondisi fisiologis, koloni mikroorganisme cenderung berfungsi sebagai flora normal yang membantu proses pencernaan makanan dan menjaga sistem kekebalan tubuh.<sup>77</sup>

Mikroba usus pada anak-anak yang sehat didominasi oleh beberapa spesies bakteri, seperti *Lactobacillus rhamnosus* (30,92%), *Bifidobacterium breve* (21,49%), *Fusicatenibacter saccharivorans* (9,32%), *Bifidobacterium longum* (8,4%), *Akkermansia muciniphila* (6,69%), *Sarcina ventriculi* (4,67%), dan *Bifidobacterium bifidum* (3,12%). Sebagian spesies bakteri ini juga merupakan probiotik, yaitu mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat bagi kesehatan inangnya. Secara umum, bakteri probiotik merupakan bakteri nonpatogen yang biasa ditemukan di saluran cerna manusia, dan memberikan perlindungan pada usus dari bakteri patogen. Probiotik memiliki kemampuan untuk memfermentasi karbohidrat yang tidak dapat dicerna, yang dikenal sebagai prebiotik, seperti fruktooligosakarida, oligofruktosa, inulin, galaktosa, dan xilosa. Prebiotik menyediakan oligosakarida yang diperlukan untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh.<sup>12,78,79</sup>

Pada kondisi usus bayi yang sehat, jenis mikrobiota awal yang terutama adalah *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, dan *Clostridium*. Mikrobiota usus memengaruhi perkembangan usus yang normal dan fisiologis serta membantu pematangan dan diferensiasi mukosa usus dan sistem imunnya. Mikrobiota usus dapat membatasi pertumbuhan mikroba patogen dan mempertahankan kesehatan individu. Apabila terjadi keterlambatan pematangan dan kolonisasi mikrobiota usus, hal ini dapat menyebabkan malnutrisi dan infeksi berulang yang pada akhirnya berdampak negatif pada status gizi anak. Hal ini memperlihatkan bahwa mikrobiota usus berperan penting dalam hubungan dengan proses di dalam usus dan pertumbuhan. Disbiosis dapat menyebabkan malabsorpsi zat gizi, bahkan stunting pada anak. Disbiosis juga dapat menyebabkan munculnya masalah kesehatan, seperti diare, infeksi, inflamasi dan penurunan probiotik dalam saluran cerna.

### 2.6.1 Faktor-Faktor yang Berperan Terhadap Perkembangan Mikrobiota Usus

Kolonisasi awal mikroba dipengaruhi oleh sejumlah faktor seperti pola makan ibu, obesitas, dan penggunaan agen antibiotik selama kehamilan. Selain itu, hal ini juga dipengaruhi oleh cara persalinan, praktik pemberian makan, dan pemberian ASI.<sup>62</sup> Cara persalinan memengaruhi

mikrobiota usus bayi yang baru lahir. Pada persalinan normal (pervaginam), bayi terpapar mikroorganisme seperti *Lactobacillus* dan *Bacteroides fragilis*, yang terkait dengan keberagaman mikrobiota usus dan pematangan yang lebih cepat. Sebaliknya, pada operasi sesar (*C-section*), mikrobiota usus bayi dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti udara, peralatan bedah, dan petugas kesehatan. Bayi yang lahir melalui *C-section* cenderung memiliki jumlah *Clostridium difficile* yang lebih tinggi, yaitu mikroorganisme yang umum ditemukan di rumah sakit. Operasi sesar juga dikaitkan dengan keterlambatan kolonisasi mikrobiota dan keberagaman yang lebih rendah dibandingkan dengan persalinan normal.<sup>80</sup>

Komposisi mikrobiota usus juga berbeda pada bayi yang diberi ASI dan bayi yang diberi susu formula. ASI mampu menstimulasi perkembangan mikrobiota usus secara seimbang pada bayi karena ASI mengandung oligosakarida dalam jumlah tinggi. Komponen ASI, seperti oligosakarida, berperan penting dalam mendorong pertumbuhan beberapa mikroba. Selain itu, lisozim, laktoferin, dan peptida antimikroba dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen.<sup>79,81</sup>

#### 2.6.2 Peran Mikrobiota Usus

Mikrobiota memiliki banyak manfaat melalui berbagai fungsi fisiologis, seperti memperkuat integritas barier usus, membentuk epitel usus, melindungi dari patogen, menyerap energi, dan mengatur sistem imun tubuh. Peran utama mikrobiota usus adalah menyerap energi dari karbohidrat yang tidak dicerna di usus bagian atas melalui fermentasi.<sup>11</sup> Tanpa mikrobiota usus, tubuh manusia tidak akan mampu memanfaatkan beberapa karbohidrat yang belum tercerna. Beberapa jenis mikrobiota usus memiliki enzim yang tidak dapat diproduksi oleh sel-sel manusia, khususnya untuk memecah polisakarida.<sup>11</sup> Hasil fermentasi mikrobiota dapat menghasilkan gas dan SCFA, seperti asetat yang paling melimpah, propionat, dan butirat. *Short-chain fatty acid* dapat memodulasi berbagai aktivitas di saluran pencernaan, termasuk proliferasi dan diferensiasi sel, penyerapan air dan elektrolit, sekresi hormon, serta aktivasi sistem imun. Selain itu, mikrobiota usus juga berperan dalam sintesis vitamin (terutama vitamin B dan K) serta mengatur perkembangan dan fungsi mikroglia dan astrosit, yang memediasi proses neurofisiologis, termasuk perkembangan saraf, transmisi saraf, aktivasi sistem imun saraf pusat, dan integritas sawar darah-otak.<sup>82</sup>

Mikrobiota usus memiliki hubungan yang erat dan kompleks dengan sistem kekebalan tubuh. Mikrobiota usus membantu dalam pengembangan dan pematangan sistem kekebalan tubuh, khususnya pada masa bayi dan anak-anak. Interaksi fungsional antara mikrobiota dan sistem kekebalan usus dimulai dengan bakteri komensal yang mempromosikan lingkungan anti-inflamasi. Beberapa bakteri mampu mencerna karbohidrat kompleks melalui fermentasi, menghasilkan SCFA yang memodulasi sel kekebalan tubuh serta berfungsi sebagai sumber

karbon bagi kolonisasi. Secara kolektif, SCFA dianggap sebagai metabolit turunan mikrobiota yang paling melimpah di lumen usus dan memiliki kapasitas yang kuat untuk mengurangi peradangan usus, melindungi dari invasi patogen, serta menjaga integritas usus.<sup>83,80</sup>

Dalam kondisi homeostatik usus, mikrobiota usus, terutama bakteri penghasil butirat, mengubah serat menjadi produk fermentasi seperti SCFA. *Short-chain fatty acid* ini menstimulasi aktivasi oksidasi mitokondria yang bergantung pada PPAR- $\gamma$ , sehingga menurunkan oksigenasi epitel. *Short-chain fatty acid* (SCFA) juga secara langsung mengikat reseptor berpasangan protein G (GPCR), seperti GPR41, GPR43, dan GPR109A, pada permukaan sel epitel dan sel kekebalan, sehingga menurunkan peradangan di usus. Selama disbiosis usus, terjadi penurunan bakteri penghasil SCFA, sehingga menurunkan konsentrasi asam lemak luminal rantai pendek seperti butirat.<sup>82</sup>

Dalam konteks disbiosis, kehadiran patogen dapat mengganggu lingkungan antiinflamasi. Ketidakseimbangan antara komensal dan bakteri patogen dapat menyebabkan pelepasan MAMPs yang signifikan. Peningkatan MAMPs ini dapat menginduksi IECs, DC yang diaktifkan, dan makrofag untuk mengeluarkan sitokin inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, dan IL-23. Sitokin ini merangsang perkembangan efektor sel CD4<sup>+</sup> T helper 1 (TH1) dan sel TH17 (yang memproduksi IL-17A, IL-17F, dan IL-22) yang mengakibatkan peradangan kronis. Balita yang mengalami disbiosis sistem imunnya relatif lemah, mudah terinfeksi bakteri, virus atau parasit, sehingga rentan terkena berbagai macam penyakit yang pada akhirnya menghambat pertumbuhan balita.<sup>83,33,84</sup>

Mikrobiota usus penting untuk pertumbuhan dan perkembangan manusia sebelum dan sesudah kelahiran, selama masa bayi dan masa kanak-kanak. Kesehatan sistem pencernaan ditentukan oleh kinerja maksimal mikrobiota yang ada di dalam usus. Mikrobiota nonpatogen termasuk probiotik yang mampu memfermentasi SCFA yang berasal dari berbagai makanan, terutama asupan berserat dan pati. *Short-chain fatty acid* kemudian bekerja untuk meningkatkan absorpsi nutrisi dan fungsi neurotransmitter dalam tubuh. Secara efektif, SCFA menurunkan *potensial hidronium* (pH) di dalam usus, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri patogen dan mencegah penyerapan nutrisi secara optimal. *Potential of hydrogen* (pH) feses yang meningkat ke arah basa dapat memengaruhi penyerapan nutrisi di usus, yang pada gilirannya dapat menyebabkan kekurangan gizi hingga *stunting* pada anak-anak.<sup>12</sup>

Beberapa mikrobiota dalam usus memiliki enzim yang dapat mengkatabolisme karbohidrat diantaranya adalah enzim *glikohidrolase*, enzim *glikotransferase*, *polisakrida hidrolase*, *esterase karbohidrat* dan memiliki molekul pengikat karbohidrat (*carbohydrate-binding molecules*), kemampuan bakteri dalam memfermentasi karbohidrat ini akan menghasilkan beberapa

metabolit seperti *D- glycerol-B-D-manno-heptose-1, 7-bisphosphate* (HBP) dan asam lemak rantai pendek atau yang bisa disebut dengan SCFA sehingga keadaan disbiosis (keadaan populasi mikroflora yang tidak seimbang) dapat menyebabkan gangguan produksi SCFA yang berperan penting dalam menjaga kesehatan saluran cerna. Faktor yang berpengaruh terhadap komposisi mikrobiota ini berasal dari faktor internal dan eksternal. Faktor internal terdiri atas usia, sedangkan faktor eksternal meliputi diet, probiotik, prebiotik, antibiotik, dan kejadian infeksi.<sup>12</sup>

## 2.7 Short Chain Fatty Acid (SCFA)

*Short-chain fatty acid* (SCFA) adalah produk utama fermentasi karbohidrat, khususnya polisakarida dan serat, oleh mikroba dari makanan yang tidak tercerna yang mencapai usus besar manusia. Mikroba dalam usus memiliki enzim yang dapat mencerna jenis karbohidrat tersebut dan menghasilkan SCFA. Enzim yang terdapat dalam mikroba intestinal adalah 4 famili glikosidase, yaitu glikosidase hidrolase (153 subfamili), glikosiltransferase (106 subfamili), polisakaridasi (28 subfamili) dan karbohidrat esterase (16 subfamili).<sup>85</sup>

SCFA memiliki jumlah karbon 1–6 dan termasuk dalam golongan asam organik lemah. *Short chain fatty acid* disintesis oleh mikrobiota anaerobik yang ada di usus halus dan kolon. Fermentasi ini disebut dengan fermentasi *sakarolitik*. Asam lemak rantai pendek merupakan asam monokarboksilat organik yang terdiri dari rantai alifatik dengan 1 hingga 6 karbon, dengan jumlah atom karbon: asetat 2, propionat 3, dan butirat 4. Struktur molekul SCFA terlihat pada Gambar 2.8. Asam asetat, asam propionat, dan asam butirat merupakan jenis *short chain fatty acid* terbanyak dengan persentase jumlah  $\geq 95\%$  dari total SCFA pada manusia; sisanya adalah *kaproat, isokaproat, isobutirat, valerat, isovalerat, dan format*.<sup>86,87</sup>

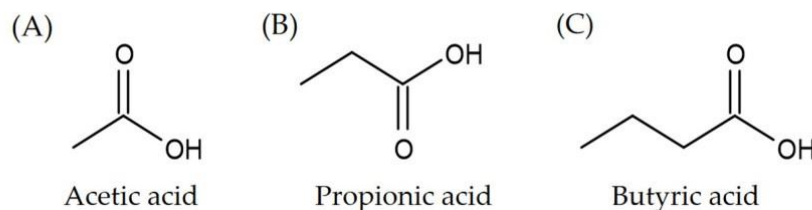
Tiga produk utama SCFA, yaitu asetat, propionat, dan butirat, berbeda dalam distribusinya, efek, serta mekanismenya terhadap kesehatan. Sebagian besar SCFA akan diabsorpsi melalui difusi pasif atau melalui proses pertukaran ion di kolon. Konsentrasi feses mewakili keseimbangan antara produksi dan penyerapan, serta sekitar 5-10 persen dari total produksi. Konsentrasi yang lebih tinggi terdapat di bagian proksimal dibandingkan dengan kolon distal, Hal ini mencerminkan fermentasi bakteri yang lebih besar (produksi) di tempat tersebut dan lebih sedikit waktu untuk penyerapan. Laju transit melalui usus besar juga memengaruhi jumlah penyerapan dan berkorelasi dengan konsentrasi SCFA dalam feses. Konsentrasi SCFA dalam saluran pencernaan manusia di sekum sebanyak 130 mmol/kg, di kolon bagian distal sebanyak 80 mmol/kg dan di ileum terminal sebanyak 10 mmol/kg.<sup>88</sup>

Metabolit yang dihasilkan oleh bakteri tersebut memiliki beberapa manfaat bagi sel inang, di antaranya membantu penyerapan mineral seperti kalsium, magnesium, dan zat besi, serta



menyediakan sumber energi bagi tubuh. Dengan meningkatkan produksi SCFA, pH lumen kolon proksimal akan menjadi lebih asam sehingga dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan mikroba patogen yang tidak tahan asam, seperti *Escherichia coli* dan *Salmonella spp.* sekitar 60% sampai 70% SCFA menyediakan kebutuhan energi sel usus besar dan enterosit, sisanya sebanyak 5% sampai 10% SCFA memasuki aliran darah untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh dan sebanyak 5%-10% SCFA diekskresikan melalui feses.<sup>88</sup>

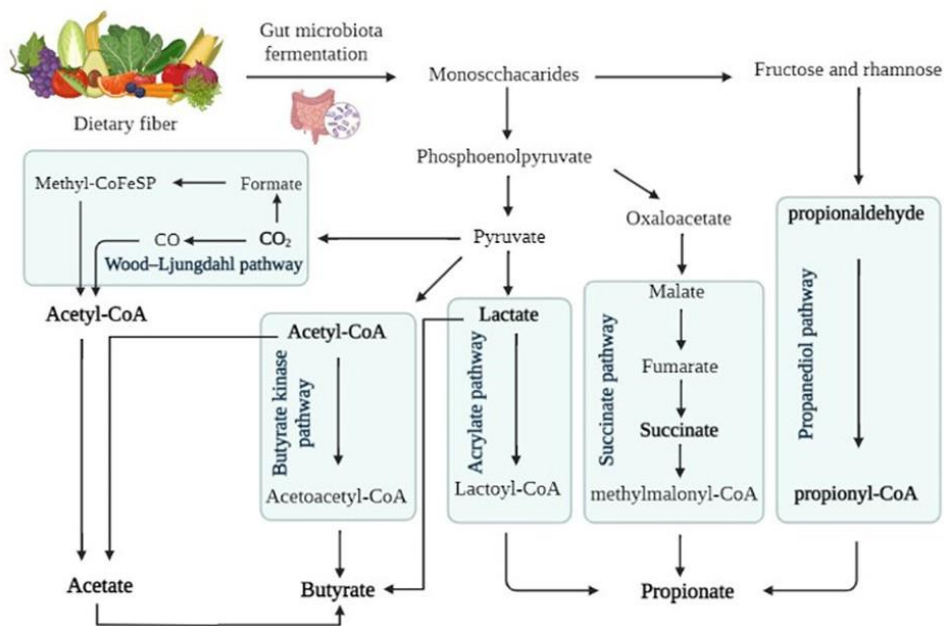
Butirat adalah sumber energi yang disiapkan untuk sel epitel kolon, menghasilkan benda keton, dan karbon dioksida. Selain sebagai sumber energi, butirat juga mengatur homeostasis energi dengan merangsang sel enteroendokrin usus untuk memproduksi leptin dari adiposit, termasuk produksi Glucagon-like peptide-1 dalam sel L. Hal ini dapat mengurangi efek metabolit berbahaya dari asam empedu dan fenol. Propionat umumnya melintasi kolonosit dan diangkut ke hati, di mana molekul tersebut berfungsi sebagai asetat. Banyak faktor yang memengaruhi tingkat produksi asetat, propionat, dan butirat secara in vivo. Hasil fermentasi oleh mikrobiota intestinal tersebut dapat bervariasi karena dipengaruhi oleh komposisi spesies mikrobiota intestinal, jenis substrat yang difermentasi, dan lingkungan intestinal secara umum.<sup>88</sup>



Gambar 2.9 Struktur Kimia SCFA  
 Dikutip dari : Ruo-Gu Xiong *et al* (2022).<sup>88</sup>

#### 2.7.1 Metabolisme Short-Chain Fatty Acid

Karbohidrat yang tidak dicerna dan tidak diserap oleh saluran cerna akan dimanfaatkan oleh sejumlah mikroba di lumen intestinal untuk menghasilkan SCFA. Piruvat merupakan prekursor pertama dalam pembentukan *short-chain fatty acid*. Piruvat dihasilkan dari glikolisis karbohidrat. SCFA disintesis melalui 4 jalur metabolisme, yaitu melalui asetil-KoA, laktat, suksinat, dan propanediol. Pembentukan *short-chain fatty acid* dipengaruhi oleh asupan gizi serat dari karbohidrat yang tidak dapat disintesis oleh tubuh. Produksi SCFA juga dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu komposisi mikrobiota, kuantitas dan kualitas substrat, waktu transit usus, serta stres dan usia (penuaan).<sup>60</sup>



Gambar 2.10 Jalur Biosintesis SCFA  
Dikutip dari : Oumaima Anachad, *et al* (2023).<sup>89</sup>

Proses pembentukan molekul SCFA ditunjukkan pada Gambar 2.9. Asetat dibentuk melalui 2 jalur metabolisme yang berbeda. Piruvat merupakan prekursor pertama yang akan membentuk asetat. Sebagian besar asetat dihasilkan dari asetil-KoA, yang merupakan hasil fermentasi  $\text{CHO}_2$ . Kemudian, sepertiga asetat dari total kolon dihasilkan oleh bakteri *asetogenik* melalui jalur *Wood-Ljungdahl*. Jalur ini memiliki dua cabang: melalui cabang satu, asetat dihasilkan dari reduksi  $\text{CO}_2$  menjadi CO, sedangkan melalui cabang kedua, asetat dihasilkan dari reduksi  $\text{CO}_2$  menjadi CO. Setelah itu, dibantu oleh gugus metil, terbentuk asetil-KoA yang kemudian membentuk asetat.<sup>89,90</sup>

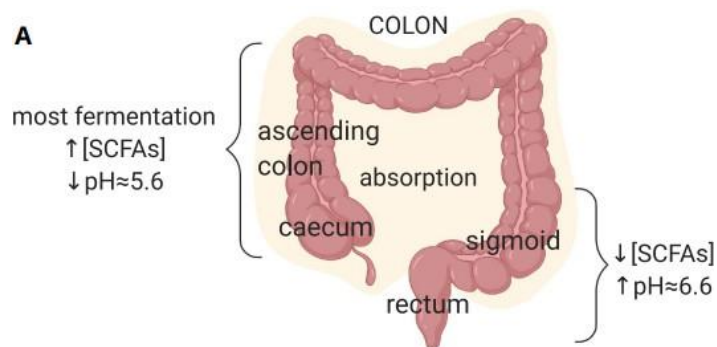
Propionat dihasilkan melalui 3 jalur metabolisme yang berbeda, yaitu jalur suksinat, jalur akrilat, dan jalur propanediol. Prekursor produksi propionat melalui jalur suksinat adalah *oksaloasetat*, kemudian berubah menjadi malat, lalu menjadi fumarat, kemudian fumarat menjadi suksinat, lalu melalui dekarboksilasi suksinat dikonversi menjadi *metilmalonil-KoA*, sehingga menghasilkan propionat. Melalui jalur *akrilat*, prekursor yang digunakan adalah laktat, yang melalui aktivasi *laktat-KoA dehidrogenase* diubah menjadi propionat. Selain kedua jalur tersebut, propionat juga dibentuk melalui jalur *propanediol* dengan mengonversi *fruktosa* dan *rhamnose* menjadi *propionil-KoA*.<sup>91</sup>

Butirat sebagian besar diproduksi melalui glikolisis dari karbohidrat melalui dua jalur yang berbeda, kemudian oleh *fosfotransbutirilase* dan *butirat kinase*. Melalui jalur butirat kinase akan terbentuk asetoasetil-KoA yang kemudian akan membentuk butirat. Selain itu, butirat dapat dihasilkan dari asetat melalui jalur butiril-KoA.<sup>91</sup>

#### 2.7.2 Distribusi dan Penyerapan SCFA

SCFA diserap dengan cepat di kolon sebagai sumber energi. Sekitar 60–70% kebutuhan sel usus besar dipenuhi oleh SCFA. Kemudian, sebanyak 5–15% diekskresikan melalui feses, sedangkan sebagian SCFA yang tidak digunakan, sekitar 5–10% dari total, masuk ke aliran darah untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh.<sup>88</sup>

Distribusi dan penyerapan SCFA ditunjukkan pada Gambar 2.10. Konsentrasi SCFA pada kolon proksimal hingga distal akan semakin menurun. Hal ini disebabkan oleh substrat yang digunakan untuk fermentasi yang habis secara bertahap. Dengan meningkatnya jumlah produk asam, pH lumen kolon proksimal akan semakin rendah. Sebaliknya, penurunan pH produk (SCFA) dapat menyebabkan pH menjadi lebih rendah (lebih asam).<sup>88,89</sup>



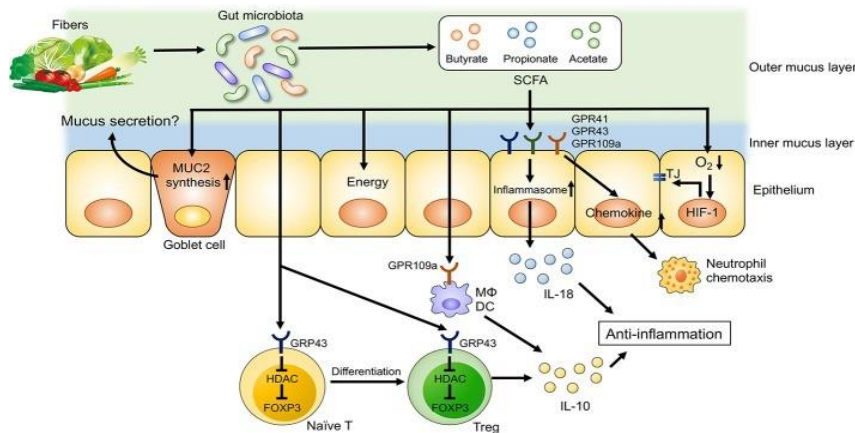
Gambar 2.11 Distribusi dan Penyerapan SCFA

Dikutip dari : Ana Nogal, Ana M. Valdés and Cristina Menni (2021).<sup>89</sup>

SCFA memiliki 3 jenis reseptor *G-protein terpasang* (GPCR). Melalui reseptor GPCR, SCFA memiliki beberapa fungsi dalam fisiologi manusia, baik di intrainestinal maupun ekstraintestinal. Reseptor yang dimiliki oleh SCFA di antaranya adalah GPR43 atau FF AR2 yang diaktivasi oleh asam asetat dan propionat, GPR41 atau FF AR3 yang diaktivasi oleh butirat dan propiat, serta reseptor FPR 109 A yang diaktivasi oleh butirat. (Gambar 2.11).<sup>92,93</sup>

SCFA yang dihasilkan dari fermentasi makanan oleh mikrobiota usus selanjutnya akan diangkut ke dalam sel dan terikat pada reseptor yang terletak pada membran, seperti GPR41, GPR43, dan GPR109A, pada sel epitel dan sel imun. Butirat akan terikat pada GPR43 dan mengaktifkan mediator antiinflamasi, seperti sitokin, sehingga memicu produksi TGF- $\beta$  dan interleukin-10 (IL-10). Butirat juga menghambat aktivitas deasetilasi histon dan menurunkan regulasi faktor nuklear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Sedangkan asetat akan berikatan lebih kuat dengan GPR43 dibandingkan dengan butirat. Asetat juga diketahui merangsang sel goblet untuk menyekresi mukus dan IgA guna memperkuat fungsi barier.<sup>92</sup>

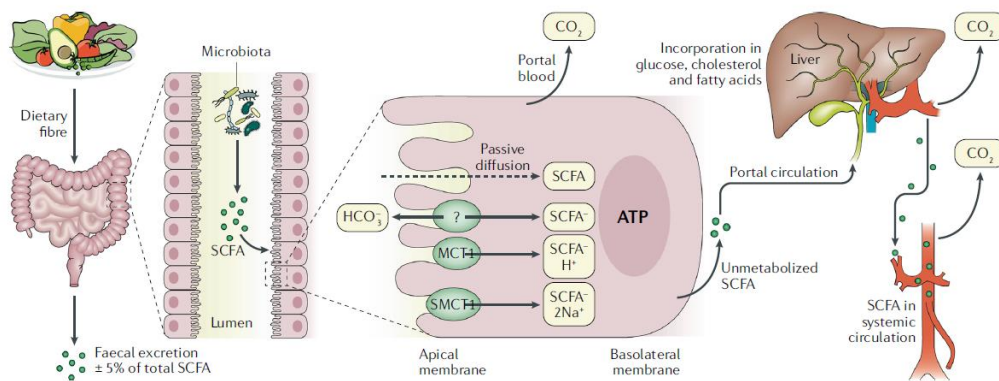
Propionat dan butirat secara bersama-sama menghambat lipopolisakarida (LPS) yang menginduksi inflamasi melalui aktivitas sel Treg dan menurunkan produksi sitokin seperti IL-6 dan IL-12.<sup>90</sup>



Gambar 2.12 Peran SCFA Intraintestinal Manusia  
Dikutip dari: Kohei Sugihara, Tina L. Morhardt et al (2019)<sup>90</sup>

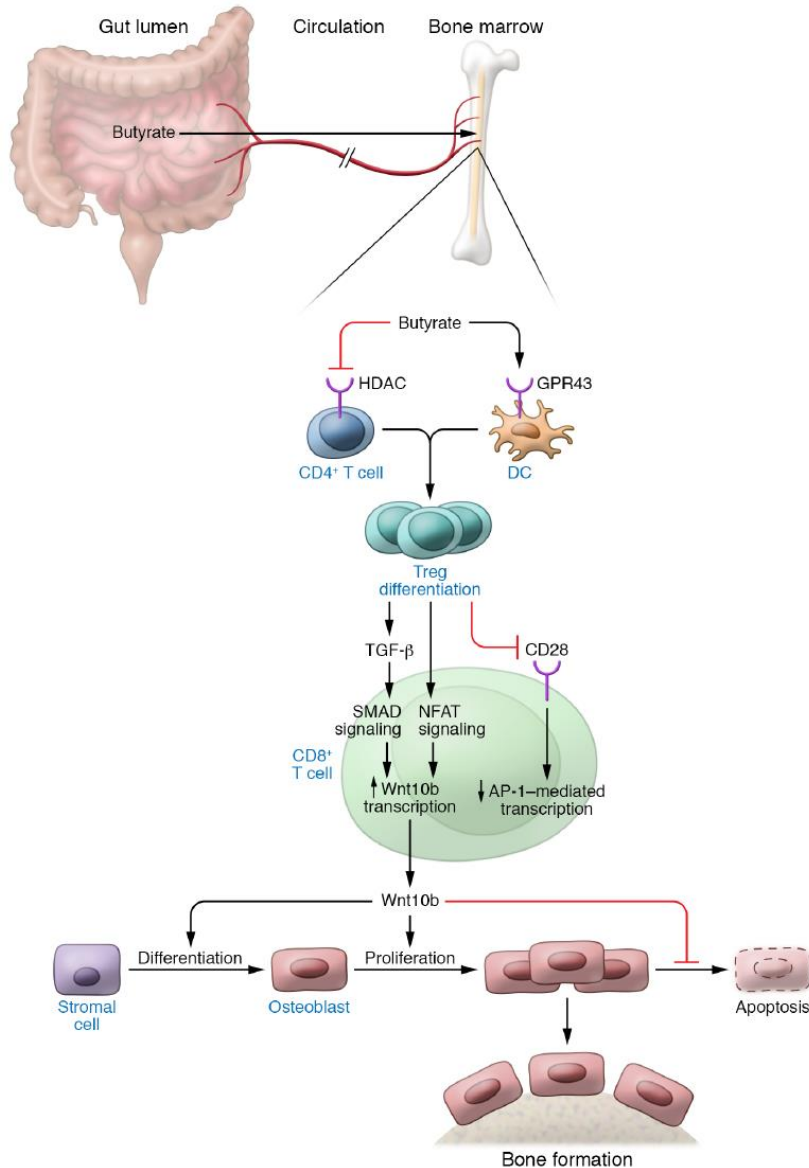
### 2.7.3 Hubungan SCFA dengan Pertumbuhan Tulang

*Short-chain fatty acid* dapat berperan dalam pertumbuhan dan homeostasis tulang. SCFA secara tidak langsung berperan terhadap osteogenesis. Peran SCFA terhadap pertumbuhan tulang di antaranya adalah meningkatkan sensitivitas insulin di dalam hati sehingga terjadi peningkatan sintesis protein menjadi asam amino yang kemudian membentuk IGF-1, hormon yang berperan dalam meningkatkan aktivitas osteoblastik dalam pembentukan tulang. SCFA mendorong pembentukan tulang dengan menurunkan pH saluran usus sehingga ion kalsium dapat diserap lebih mudah. Ion kalsium berperan dalam proses mineralisasi tulang dan dapat menghambat osteoklastogenesis yang diinduksi oleh *Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand* (RANKL).<sup>14</sup>



Gambar 2.13 Distribusi SCFA  
Dikutip dari: Dalile B, et al. (2019)<sup>95</sup>

SCFA dapat menghambat sinyal *reseptor aktivator nuklear faktor  $\kappa B$  ligand* (RANKL), mengupregulasi sinyal TGF $\beta$ -BMP-Wnt, dan meningkatkan absorpsi kalsium dengan menurunkan pH saluran cerna.<sup>14</sup> SCFA dapat merangsang sel intestinal untuk menyekresi GIP-1 dan GLP-1. Ikatan antara GIP-1 dengan reseptor permukaan osteoblast meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1, meningkatkan maturasi dan mineralisasi matriks kolagen, meningkatkan aktivitas fosfatase alkali, serta meningkatkan regulasi jalur pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ /BMP, sehingga merangsang proliferasi kondrosit. GLP-1 merangsang pembentukan tulang dan menghambat resorpsi melalui sekresi insulin oleh sel islet  $\beta$  dan kalsitonin oleh sel C tiroid.<sup>14</sup>



Gambar 2.14 Peran SCFA Melalui Sinyal TGF- $\beta$   
Dikutip dari: Zaiss MM, *et al.* (2019)<sup>23</sup>

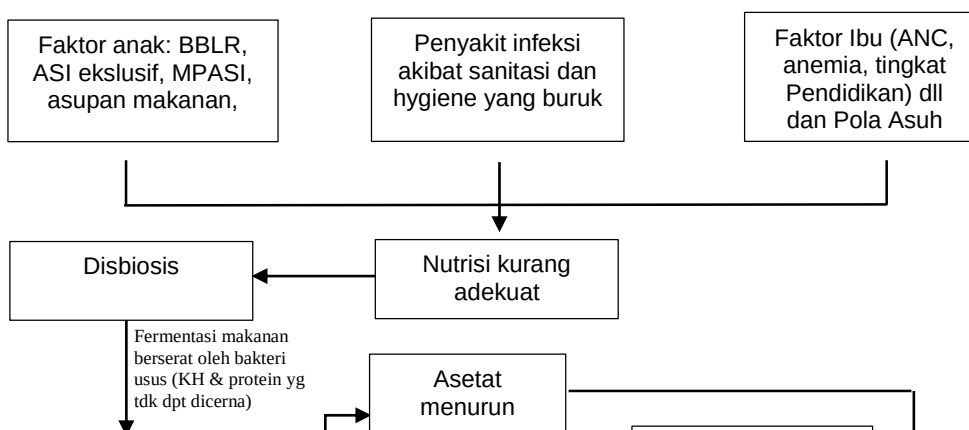
Efek imunomodulator SCFA telah diketahui mampu menginduksi diferensiasi dan proliferasi sel T regulator (Tregs). Sel ini sangat penting untuk memelihara toleransi imun dan hubungan simbiosis antara host dan mikroba. Sel Tregs menekan sel T konvensional melalui berbagai mekanisme, termasuk produksi dan sekresi sitokin immunosupresan IL-10 dan TGF- $\beta$ . SCFA yang dihasilkan oleh mikroba penting untuk meningkatkan Tregs intestinal. Pada suatu penelitian yang menggunakan tikus sebagai hewan coba, dibuktikan bahwa pemberian suplemen SCFA mampu meningkatkan jumlah Tregs di usus tikus.

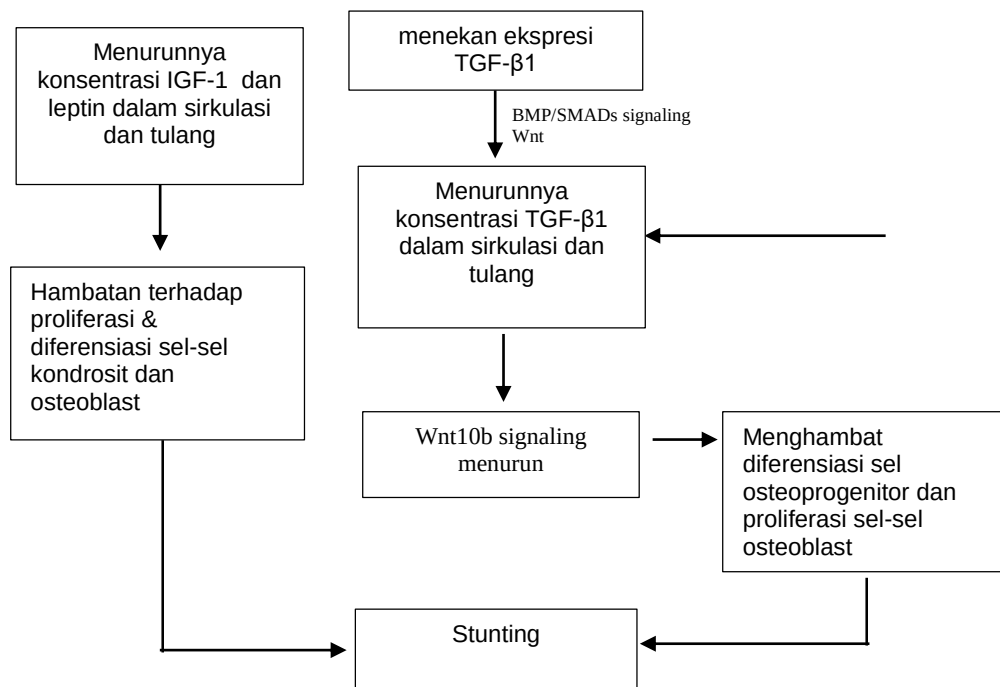
Perubahan komposisi mikrobiota intestinal dapat menurunkan Tregs karena produksi SCFA lebih rendah pada tikus dengan disbiosis dibandingkan dengan tikus dengan mikrobiota usus normal.<sup>23</sup>

SCFA (butirat) meningkatkan transformasi sel CD4 menjadi sel T regulator di usus, limpa, dan sumsum tulang. Di sumsum tulang, Treg menghambat sinyal CD28 pada sel T CD8+, mengurangi aktivitas nuklir AP-1, Treg juga memicu sinyal NFAT (*nuclear factor of activated T cell*) dan SMAD yang menyebabkan terjadinya peningkatan TGF- $\beta$ . Hal ini meningkatkan ekspresi gen ligand Wnt10b osteogenik yang kemudian mengaktifkan jalur Wnt10b pada sel stroma di sumsum tulang, sehingga terjadi peningkatan jumlah osteoblas, menyebabkan peningkatan pembentukan tulang dan perbaikan struktur tulang.<sup>23</sup> Selain itu, peningkatan kadar NFAT di sumsum tulang menyebabkan migrasi sel Th17 dari usus ke sumsum tulang. Sel Th17 kemudian mengeluarkan TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-1, dan IL-6 sehingga membantu proses osteoklastogenesis.<sup>23</sup> Dari beberapa penelitian dikatakan bahwa mikrobiota memengaruhi aksis GH/IGF-1 melalui peran metabolitnya, yaitu SCFA. SCFA yang masuk ke dalam sistem sirkulasi dapat berperan dalam merangsang sintesis dan sekresi IGF-1 di hati.<sup>15</sup> IGF yang diskresikan ini selanjutnya akan mendorong terbentuknya osteoblast dan kondrogenesis.<sup>96</sup>

Mikrobiota intestinal telah terbukti memengaruhi kadar sitokin proinflamasi dalam sirkulasi. Penelitian oleh Webster dkk. menunjukkan kadar IL-1 $\beta$  dan IL-6 serum berkorelasi dengan keberadaan strain bakteri tertentu (mikrobioma usus). Butirat, salah satu SCFA yang diproduksi oleh mikrobiota usus, telah terbukti menghambat respons inflamasi yang ditimbulkan oleh lipopolisakarida, TNF $\alpha$ , dan interleukin melalui GRP41 dan GRP43 pada sel endotel dan kondrosit. Hal tersebut menunjukkan bahwa mikrobiota usus dapat merangsang pertumbuhan tulang dengan mengurangi inflamasi.<sup>96</sup>

## 2.8 Kerangka Teori

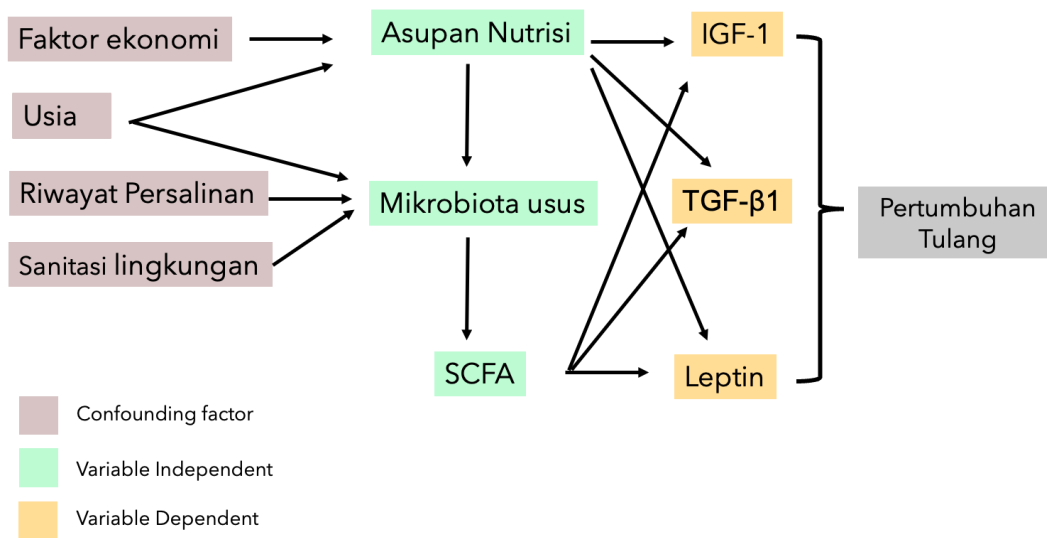




Gambar 2.15 Kerangka Teori



## 2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.16 Kerangka Konsep

## 2.10 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan pada kerangka teori di atas, dibuat hipotesis yaitu:

### 1. Hipotesis 1

H<sub>0</sub>: Tidak terdapat perbedaan konsentrasi short-chain fatty acid (SCFA), meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, antara anak stunting dan anak non-stunting.

H<sub>1</sub>: Terdapat perbedaan konsentrasi short-chain fatty acid (SCFA), meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, antara anak stunting dan anak non-stunting.

### 2. Hipotesis 2

H<sub>0</sub>: Asupan makanan tidak berhubungan dengan konsentrasi short-chain fatty acid, meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, pada anak stunting.

H<sub>1</sub>: Asupan makanan berhubungan dengan konsentrasi short-chain fatty acid, meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat, pada anak stunting.

### 3. Hipotesis 3

H<sub>0</sub>: Short-chain fatty acid (SCFA) meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat tidak berpengaruh terhadap biomarker pertumbuhan linier dan metabolik melalui IGF-1, TGF- $\beta$ 1 dan leptin pada anak stunting dalam mekanisme gut-bone axis.

H<sub>1</sub>: Short-chain fatty acid (SCFA) meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat berpengaruh terhadap biomarker pertumbuhan linier dan metabolik melalui IGF-1, TGF- $\beta$ 1 dan leptin pada anak stunting dalam mekanisme gut-bone axis.