

Buku : Kapita Selekta Malnutrisi

by Triawanti Triawanti

Submission date: 23-Sep-2020 10:56PM (UTC+0700)

Submission ID: 1394906371

File name: 2._Kapita_Selekta_Mal_Nutrisi.pdf (2.49M)

Word count: 25212

Character count: 157782



KAPITA SELEKTA MALNUTRISI

Malnutrisi adalah suatu keadaan dimana tubuh seseorang tidak mendapat asupan gizi yang cukup. Sampai saat ini malnutrisi masih menjadi masalah serius terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Pada tahun 2013, WHO melaporkan 328 juta orang mengalami malnutrisi dan 17% diantaranya berada di negara berkembang. Indonesia merupakan negara berkembang yang masih memiliki sejumlah permasalahan gizi. Dibandingkan dengan negara ASEAN lainnya, Indonesia yang paling lengkap permasalahan gizinya meliputi kekurangan kalori protein, anemia gizi, kekurangan vitamin A (KVA), dan gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI). Selain itu Indonesia memiliki masalah gizi lebih yang prevalensinya terus meningkat dari tahun ke tahun.

Buku ini mengulas tentang berbagai aspek malnutrisi, tidak hanya pada masalah kekurangan gizi tetapi juga gizi lebih. Penanggulangan masalah gizi harus dilakukan secara komprehensif mulai dari 1000 hari pertama kehidupan sampai sepanjang siklus hidup manusia. Upaya penanggulangan masalah gizi di Indonesia berbasis pada kearifan lokal. Pada buku ini juga dibahas potensi alam Kalimantan Selatan yang dapat digunakan sebagai sumber nutrisi dan pengobatan gangguan gizi.

Triawanti - Didik Dwi Sanyoto - Ari Yunanto

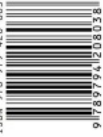
KAPITA SELEKTA MALNUTRISI



PENERBIT & PERCETAKAN
SARI MULIA



ISBN 978-979-420-803-8



9 789794 208038

PENERBIT & PERCETAKAN
SARI MULIA

Kapita Selektta

MALNUTRISI

Kapita Selekta
MALNUTRISI

Oleh :
Triawanti
Didik Dwi Sanyoto
Ari Yunanto

 SARI MULIA

Perpustakaan Nasional : Katalog dalam Terbitan (KDT)

KAPITA SELEKTA MALNUTRISI

© Sari Mulia

29
Cetakan Pertama, 2018

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang
All Right Reserved

Penulis : Triawanti, Didik Dwi Sanyoto,
Ari Yunanto

Layout & Desain : Sari Mulia

Produksi : Sari Mulia

ISBN: XX²⁹XXX-XXX-X
xv + 120 hal., 15.5 cm x 23.5 cm

Penerbit:



Sari Mulia

JL. Pramuka No 2, Komplek AKBID STIKES Sari Mulia

Telp : (0511) 674 2822 - 0821 3644 7888

41

Dilarang keras memfotokopi atau memperbanyak sebagian atau seluruh buku ini tanpa seizin tertulis dari penerbit



KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan hidayah dan petunjuk-Nya sehingga penulisan buku ini dapat terselesaikan.

Malnutrisi adalah suatu keadaan dimana tubuh seseorang tidak mendapat asupan gizi yang cukup. Sampai saat ini malnutrisi masih menjadi masalah serius terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Pada tahun 2013, WHO melaporkan 328 juta orang mengalami malnutrisi dan 17% diantaranya berada di negara berkembang. Indonesia merupakan negara berkembang yang masih memiliki sejumlah permasalahan gizi. Dibandingkan dengan negara ASEAN lainnya, Indonesia yang paling lengkap permasalahan gizinya meliputi kekurangan kalori protein, anemia gizi, kekurangan vitamin A (KVA), dan gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI). Selain itu Indonesia memiliki masalah gizi lebih yang prevalensinya terus meningkat dari tahun ke tahun.

Buku ini mengulas tentang berbagai aspek malnutrisi, tidak hanya pada masalah kekurangan gizi tetapi juga gizi lebih. Penanggulangan masalah gizi harus dilakukan secara komprehensif mulai dari 1000 hari pertama kehidupan sampai sepanjang siklus hidup manusia. Upaya penanggulangan masalah gizi di Indonesia berbasis pada kearifan lokal. Pada buku ini juga dibahas potensi alam Kalimantan Selatan yang dapat digunakan sebagai sumber nutrisi dan pengobatan gangguan gizi.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih banyak memiliki kekurangan. Namun demikian penulis berharap semoga buku ini dapat menambah wawasan bagi para pembaca mahasiswa, dosen, klinisi dan peneliti khususnya serta masyarakat dalam mempelajari dan menanggulangi masalah malnutrisi. Saran membangun dari berbagai pihak sangat penulis harapkan.

Buku ini penulis dedikasikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi seluruh pembaca.

*Banjarmasin, Agustus
2017*

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan kepada seluruh pihak yang membantu dalam penyelesaian dan penerbitan buku ini, terutama kepada Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi melalui pendanaan Hibah Penelitian Fundamental Tahun 2015-2016.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	6
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	Xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Epidemiologi Malnutrisi	1
1.2 Nutrisi 1000 Hari Pertama Kehidupan	5
1.2.1 Nutrisi Pra-Kehamilan dan Masa Kehamilan	5
1.3 Nutrisi dan Proses Tumbuh Kembang	9
1.3.1 Proses Tumbuh Kembang	9
1.3.2 Nutrisi untuk Pertumbuhan dan Perkembangan	11
1.4 Potensi Alam Kalimantan Selatan Sebagai Sumber Nutrisi dan Herbal	14
BAB II 3 STUNTING DAN KWASHIORKOR	17
2.1 Penilaian Status Gizi	17
2.1.1 Cara Penilaian Status Gizi Anak Balita	18
2.1.2 2 Sifat-Sifat Indikator Status Gizi	19
2.1.3 Status Gizi Anak Umur 5-18 Tahun	20
2.1.4 Status Gizi Dewasa	21
2.2 Stunting	22
2.3 Kwashiorkor	26
2.3.1 Dampak Kwashiorkor Terhadap Kerusakan pada Hipokampus	27

	2.3.2 Dampak Kwashiorkor Terhadap Gangguan Kognitif	29
85 BAB III	OBESITAS SEBAGAI BENTUK MALNUTRISI	31
	3.1 Definisi dan Prevalensi	31
	3.2 Klasifikasi Obesitas	32
	3.3 Obesitas Viseral	35
	3.4 Faktor-faktor Penyebab Obesitas	37
BAB IV	STRES OKSIDATIF PADA MALNUTRISI	43
	4.1 Radikal Bebas	43
	4.2 Antioksidan	45
	4.3 Dampak Stres Oksidatif	46
	4.3.1 Stres Oksidatif di Otak pada Marasmus dan Kwashiorkor	47
	4.3.2 Stres Oksidatif pada Obesitas	52
BAB V	DAMPAK MALNUTRISI TERHADAP BERBAGAI ORGAN	61
	5.1 Dampak Terhadap Otak	61
	5.1.1 Dampak Kwashiorkor terhadap Kerusakan pada Hipokampus	65
	5.1.2 Dampak Kwashiorkor Terhadap Gangguan Kognitif	67
	5.2 Dampak Terhadap Tulang dan Otot	69
	5.3 Dampak Terhadap Kelenjar Endokrin	70
	5.4 Dampak Terhadap Pembuluh Darah	71
	5.5 Dampak Terhadap Ginjal	72
BAB VI	PENANGGULANGAN MALNUTRISI DENGAN KEARIFAN LOKAL	73
	6.1 Pemanfaatan Ikan Seluang untuk Menanggulangi Stunting dan Kwashiorkor	73
	6.1.1 Ikan Seluang Meningkatkan Kadar Protein dan Hemoglobin Pasca Malnutrisi	75

6.1.2 Ikan Seluang Mengoptimalkan Pertumbuhan Tulang	79
6.1.3 Ikan Seluang Menurunkan Stress Oksidatif Otak Pasca Malnutrisi	86
6.2 Pemanfaatan Herbal Sebagai Terapi Obesitas	91
6.2.1 Isolat Protein Kedelai Hitam	92
6.2.2 Senyawa Polifenol	93
6.2.3 Platycodin Saponins	95
6.3 Peluang Pasak bumi (<i>Eurycoma longifolia</i> Jack) Sebagai Antiobesitas	96
DAFTAR PUSTAKA	103
TENTANG PENULIS	119

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	13 Dampak Jangka Pendek dan Jangka Panjang Akibat Malnutrisi pada Masa Janin dan Usia Dini	9
Gambar 2.1	Faktor-Faktor Penyebab Stunting	22
Gambar 2.2	Mekanisme Stunting	24
Gambar 2.3	Periode Pertumbuhan Sistem Tubuh Manusia	25
Gambar 4.1	Hubungan Antara Keterlibatan Pro-Oksidan dan Antioksidan dalam Stres Oksidatif Akibat Obesitas	52
Gambar 4.2	Jalur Stres Oksidatif yang Dipicu Hiper-glikemia pada Obesitas, Meliputi Jalur Poliol, Jalur AGE dan Auto-Oksidasi Glukosa	55
Gambar 4.3	Keseimbangan Prooksidan-Antioksidan pada Non-obes (Atas) dan Obes (Bawah)	58
Gambar 4.4	Lipid Menghasilkan Stres Oksidatif pada Obes	59
Gambar 5.1	Perbandingan Perkembangan Otak Tikus dan Otak Manusia	62
Gambar 6.1	Rerata Kadar Protein Tikus Malnutrisi (M), Tikus Malnutrisi Setelah Diberi Pakan Standar (P1) dan Tikus Malnutrisi Setelah Diberi Pakan Seluang (P2) Selama 4 Minggu	76
Gambar 6.2	Rerata Kadar Hemoglobin Tikus Malnutrisi (M), Tikus Malnutrisi Setelah Diberi Pakan Standar (P1) dan Tikus Malnutrisi Setelah Diberi Pakan Seluang (P2) Selama 4 Minggu	77

Gambar 6.3	Rerata Panjang Tulang Tikus Rattus Norvegicus Setelah Pemberian Perlakuan Selama 8 Minggu	81
Gambar 6.4	Rerata Kadar Ca Tulang Tikus Rattus Norvegicus Setelah Pemberian Perlakuan Selama 8 Minggu	82
Gambar 6.5	Rerata Kadar IGF1 Tikus RATTUS Norvegicus Setelah Pemberian Perlakuan Selama 8 Minggu	84
Gambar 6.6	Rerata Aktivitas SOD pada Otak Tikus Malnutrisi yang Diberi Pakan Standar (P1), Pelet Seluang (P2) dan Pakan Standar + DHA (P3) Selama 4 Minggu ..	88
Gambar 6.7	Rerata Kadar H ₂ O ₂ pada Otak Tikus Malnutrisi yang Diberi Pakan Standar (P1), Pelet Seluang (P2) dan Pakan Standar + DHA (P3) Selama 4 Minggu ..	90

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Asupan Gizi yang Diperlukan Wanita Usia 19-50 Tahun Selama Hamil	6
Tabel 1.2	Klasifikasi Status Gizi pada Anak	11
Tabel 1.3	Pola Pemberian ASI & MPASI	12
Tabel 1.4	Asupan Gizi untuk Anak Indonesia	13
Tabel 3.1	3 Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas pada Orang Dewasa berdasarkan IMT Menurut WHO 1998	33
Tabel 3.2	Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas Berdasarkan IMT dan Lingkar Perut Menurut Kriteria Asia-Pasifik	33
Tabel 4.1	Kerusakan Molekul Akibat ROS	48
Tabel 6.1	Kandungan Nutrisi/Gizi pada 100 gram Ikan Seluang	74
Tabel 6.2	Kandungan Nutrisi pada 100 gram Ikan Seluang Asal Kalimantan Selatan	75

DAFTAR SINGKATAN

AGE	= <i>Advanced glycosylation end products</i>
2 CAT	= Katalase
BB/U	= Berat badan/umur
BB/TB	= Berat badan/Tinggi badan
BBLR	= Bayi berat lahir rendah 170
CREB	= Cyclic AMP respon element-binding protein
CT	= <i>computed tomography</i>
DHA	= <i>decahexoenoic acid</i>
EGCG	= epigallocatechin gallat
ER	= Estrogen reseptor
FFA	= Free fatty acid
121 I	= Gangguan akibat kekurangan iodium
HOMA-IR	= <i>homeostasis model assessment-insulin resistance</i>
ICAM-1	= <i>intracelullar adhesion molecule-1</i>
5 DM	= Insulindependent diabetes mellitus
IGF-1	= <i>insulin like growth factor-1</i>
3 IMT	= Indeks massa tubuh
IUGR	= <i>intra uterine growth retardation</i>
KEK	= Kurang energi kronis
KVA	= Kekurangan vitamin A
LILA	= Lingkar lengan atas
167	= Lingkar perut
MAPK	= <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MC4-R	= <i>melanocortin-4 receptor</i>
MONW	= Metabolic obese normal weight
MPASI	= Makanan pendamping air susu ibu
NADPH	= <i>nicotinamide adenine dinucleotide phophatase</i>

POX	= Peroksidase
PS	= Platycodin saponins
ROS	= Reactive oxygen species
SHBG	= <i>sex hormone-binding globulin</i>
SOD	= Superoksid dismutase
TB/U	= Tinggi badan/umur
UCP	= <i>uncoupling protein</i>
VCAM-1	= <i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
WHR	= Wrist hip ratio

BAB I

PENDAHULUAN

27

1.1 EPIDEMIOLOGI MALNUTRISI

Malnutrisi adalah suatu keadaan dimana tubuh seseorang tidak mendapat asupan gizi yang cukup. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendefinisikan malnutrisi sebagai ketidakseimbangan seluler pasokan nutrisi dan energi dengan kebutuhan tubuh untuk menjamin pertumbuhan, pemeliharaan, dan fungsi tertentu. Malnutrisi dapat disebabkan oleh asupan diet yang tidak seimbang atau memadai, atau kondisi medis yang mempengaruhi pencernaan makanan atau penyerapan zat gizi dari makanan. Sampai saat ini malnutrisi masih menjadi masalah serius terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Pada tahun 2013, WHO melaporkan 328 juta orang mengalami malnutrisi dan 17% diantaranya berada di negara berkembang. Jumlah anak yang memiliki berat badan dibawah normal sebesar 150 juta (26,7%) dan yang pendek (stunting) berjumlah 182 juta (32,5%). Dilihat sebaran geografisnya maka di Asia, terutama Asia Selatan lebih dari 70% penduduknya mengalami malnutrisi (Jain *et al.*, 2013).

Indonesia merupakan negara berkembang yang masih memiliki sejumlah permasalahan gizi. Dibandingkan dengan negara ASEAN lainnya, Indonesia yang paling lengkap permasalahan gizinya meliputi kekurangan kalori protein, anemia gizi, kekurangan vitamin A (KVA), gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI) dan gizi lebih. Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) di Indonesia pada tahun 2013 melaporkan bahwa

prevalensi gizi berat kurang adalah 19,6%, meningkat dari tahun 2010 (17,9%) dan terdiri dari 5,7% gizi buruk dan 13,9% gizi kurang. Prevalensi gizi buruk meningkat dari 4,9% di tahun 2010 menjadi 5,7% pada tahun 2013. Prevalensi balita gizi kurang juga meningkat dari 13,0% tahun 2010 menjadi 13,9% pada tahun 2013. Riskesdas 2013 juga melaporkan bahwa prevalensi pendek pada balita sebesar 37,2%, meningkat dari tahun 2010 yaitu 35,6%. Prevalensi balita sangat pendek hanya sedikit menurun yaitu 18,5% pada tahun 2010 menjadi 18,0% pada tahun 2013, sedangkan prevalensi pendek meningkat menjadi 19,2%. Selain itu dari 33 provinsi yang ada di Indonesia, sebanyak 20 provinsi memiliki prevalensi stunting di atas rata-rata nasional. Kalimantan Selatan menempati peringkat kelima terbanyak prevalensi stunting yaitu sekitar 40% (Kemenkes RI, 2013).

Stunting merupakan kekurangan gizi kronis atau kegagalan pertumbuhan dimasa lalu dan digunakan sebagai indikator jangka panjang untuk gizi kurang pada anak. Anak yang memiliki status gizi kurang atau buruk dan pendek atau sangat pendek mempunyai risiko kehilangan kecerdasan atau *intelligence quotient* (IQ) sebesar 10-15 poin (Kementrian Bappenas, 2011). Banyak faktor yang menyebabkan seorang anak mengalami stunting antara lain kekurangan energi dan protein, sering mengalami penyakit kronis, praktek pemberian makan yang tidak sesuai dan faktor kemiskinan. Prevalensi stunting meningkat dengan bertambahnya usia, peningkatan terjadi dalam dua tahun pertama kehidupan, dimana proses pertumbuhan anak masa lalu mencerminkan standar gizi dan kesehatan.

Menurut laporan UNICEF (1998), beberapa fakta terkait stunting dan pengaruhnya antara lain anak-anak yang mengalami stunting lebih awal yaitu sebelum usia enam bulan, akan mengalami stunting lebih berat menjelang usia dua tahun.

Stunting akan sangat ¹⁵ mempengaruhi kesehatan dan perkembangan anak serta mengganggu pertumbuhan dan perkembangan kognitif yang kurang. Anak stunting pada usia lima tahun cenderung menetap sepanjang hidup, kegagalan pertumbuhan anak usia dini berlanjut pada masa remaja dan kemudian tumbuh menjadi wanita dewasa yang stunted dan mempengaruhi secara langsung pada kesehatan dan produktivitas, sehingga meningkatkan peluang melahirkan anak dengan berat lahir rendah. Stunted terutama berbahaya pada perempuan, karena lebih cenderung menghambat dalam proses pertumbuhan dan berisiko lebih besar meninggal saat melahirkan.

Malnutrisi secara terminologi berarti gizi salah, sehingga dalam perkembangannya bukan hanya kasus kekurangan gizi saja yang perlu mendapat perhatian, akan tetapi kasus gizi lebih dan obesitas pun perlu mendapat perhatian. Obesitas didefinisikan sebagai suatu penyakit kelebihan lemak tubuh yang terakumulasi dan mempunyai efek merugikan bagi kesehatan seseorang (Dewan & Wilding, 2003). Obesitas ¹⁹ merupakan faktor utama untuk sejumlah penyakit misalnya penyakit jantung koroner, hipertensi, non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), disfungsi pulmonal, osteoarthritis, beberapa jenis kanker tertentu (Platenga *et al.*, 2005; Walley *et al.*, 2006) dan penyakit kejiwaan yang serius (Walley *et al.*, 2006).

Saat ini obesitas telah menjadi permasalahan ¹⁸ kesehatan masyarakat dunia (Dewan & Wilding, 2003). Hampir 1,6 milyar orang dewasa di seluruh dunia mengalami berat badan berlebih dan sekurang-kurangnya 400 juta diantaranya mengalami obesitas. Pada tahun 2015, diperkirakan 2,3 milyar orang dewasa akan mengalami berat badan berlebih dan 700 juta diantaranya obesitas. Sementara itu, sedikitnya 20 juta anak-anak dibawah 5 tahun mengalami obes secara global pada tahun 2005 (WHO,

2009). Lebih dari 30% orang dewasa di USA memiliki indeks massa tubuh (IMT) $>30 \text{ kg/m}^2$ dan yang lebih menakutkan 1 dari 3 anak yang dilahirkan di awal abad 21 akan mengalami diabetes sehingga konsekuensinya adalah mengurangi usia harapan hidup (Walley *et al.*, 2006). Di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2010, prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk berusia ≥ 18 tahun adalah 21,7% yang terdiri atas laki-laki 16,3% dan wanita 26,9%. Angka ini menunjukkan peningkatan jika dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2007 (Depkes RI, 2011). Angka ini kembali mengalami peningkatan pada tahun 2013. Hasil Riskesdas 2013 dilaporkan bahwa prevalensi balita gemuk sebesar 11,9%, anak usia 5-12 tahun 18,8%, usia 13-15 tahun 10,8% dan usia 16-18 tahun 7,3%. Pada orang dewasa prevalensi gemuk sebesar 13,5% dan obesitas 15,4%, sedangkan jika berdasarkan jenis kelamin maka pada laki-laki prevalensi obes sebesar 19,7% dan perempuan sebesar 32,9%.

Banyak faktor yang menyebabkan seseorang mengalami obesitas. Lebih dari satu dekade, penelitian tentang genetik obesitas telah mendominasi. Disamping bentuk “murni” obes, dimana terjadi defek gen pada pengaturan nafsu makan dan ditandai dengan onset obes yang sangat dini akibat hiperfagi, bentuk sindromik telah diketahui turut mendasari mekanisme obesitas (Walley *et al.*, 2006). Namun demikian banyak penelitian melaporkan faktor penyebab utama perkembangan obesitas adalah keseimbangan energi positif akibat penurunan aktivitas fisik yang disertai dengan peningkatan asupan energi khususnya asupan lemak (Platenga *et al.*, 2005). Secara keseluruhan dapat dikatakan bahwa berat badan berlebih dan obesitas merupakan akibat dari interaksi banyak faktor yaitu genetik, metabolik, perilaku dan pengaruh lingkungan (Stein & Colditz, 2004).

1.2 NUTRISI 1000 HARI PERTAMA KEHIDUPAN

Salah satu faktor penyebab langsung yang paling menentukan status gizi bayi dan balita adalah asupan gizi yang tidak memenuhi jumlah dan komposisi zat gizi yang dipersyaratkan terutama pada 1000 hari pertama kehidupan. Periode yang krusial pada perkembangan metabolik dan kognitif bayi terjadi selama 1000 hari pertama kehidupan yang dapat dibagi menjadi 3 fase yaitu kehamilan (9 bulan), ASI eksklusif (6 bulan), ASI dan pemberian makanan pendamping (18 bulan). Sejak terjadi pembuahan, status kesehatan dan nutrisi ibu memiliki pengaruh mendasar terhadap perkembangan fetus dan glandula mama. Waktu kelahiran, obesitas, *maternal undernutrition* dan masalah kesehatan maternal merupakan faktor yang mempengaruhi kebutuhan nutrisi dan kesehatan neonatus. Asupan nutrisi yang baik pada pra-kehamilan, masa kehamilan, masa menyusui dan pemberian makanan pendamping merupakan faktor utama yang menentukan dan hal ini dapat diantisipasi sejak dini dengan memanfaatkan sumber daya dan kearifan lokal.

1.2.1 Nutrisi Pra Kehamilan dan Masa Kehamilan

Nutrisi ibu sangat menentukan pertumbuhan dan perkembangan janin. Jika terjadi asupan nutrisi janin yang inadeguat, maka akan menimbulkan kelainan yang permanen pada struktur, fisiologis dan metabolisme sistem tubuh. Kekurangan gizi pada ibu akan menyebabkan gangguan sirkulasi ke janin, sehingga akan menghambat pertumbuhan janin.

Kebutuhan zat gizi ibu hamil tergantung dari konsumsi makanan. Pola makan yang dianjurkan adalah tidak berlebihan, tidak mengurangi komponen lemak, dan memperbanyak buah dan sayur. Pertambahan berat badan saat hamil menunjukkan

cukup/tidaknya asupan makanan. *Committee on Nutritional* (1990) menyatakan peningkatan BB selama hamil adalah sekitar 7 kg sampai 18 kg. Peningkatan berat badan yang tidak sesuai standard yaitu <1 kg/bulan pada trimester dua dan tiga atau peningkatan berat badan yang berlebihan >3 kg/bulan) harus dievaluasi dan diberikan konseling gizi.

Status gizi ibu sebelum konsepsi dan masa kehamilan sangat menentukan kesehatan bayi yang akan dilahirkan. Beberapa asupan gizi yang harus dipenuhi seperti pada Tabel 1.1 (*Abu-Saad dan Fraser, 2010*).

Tabel 1.1. Asupan gizi yang diperlukan wanita usia 19-50 tahun selama hamil

Nutrien	Kebutuhan harian	Komentar	Sumber
Energy, Kkal	2.200-2.900	Tergantung pada indeks massa tubuh ibu hamil, usia, fisiologis, nafsu makan dan kecepatan penambahan berat badan	American Dietetic Association
Protein, g	71	Merujuk pada kelengkapan protein (mengandung 9 asam amino esensial); menunjukkan kebutuhan ibu hamil untuk menjaga keseimbangan protein dan simpanan protein selama kehamilan	RDA dari DRI
Lysine, mg/kg	51	Berperan penting dalam sintesis protein	

3

Asam lemak Omega-3, g	1,4	Sangat penting untuk perkembangan otak dan sistem saraf pusat.	DRI
DHA	0,3	Esensial untuk pembentukan jaringan baru, yang meningkat pada kehamilan dan perkembangan janin	DRI
EPA	0,2		
Zat besi, mg	27	Berdasarkan asumsi bahwa 75% zat besi berasal dari sumber heme (daging dan unggas)	DRI
Asam folat, ug	600	Diperlukan untuk reaksi seluler, meliputi DNA dan sintesis asam nukleat dan secara luas untuk keberlangsungan pembelahan sel	DRI

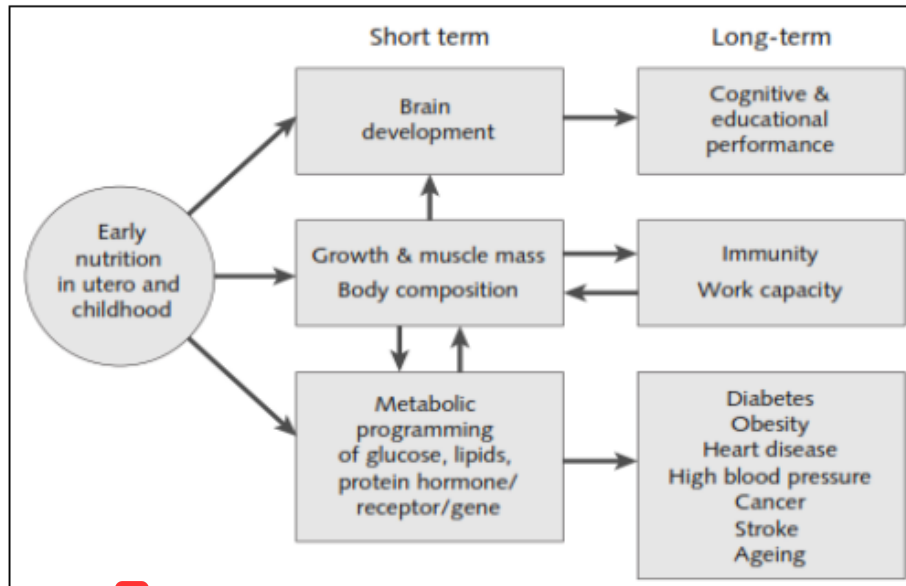
Sumber: Abu-Saad dan Fraser, 2010

13

Developmental plasticity: adalah suatu fenomena dimana satu genotipe dapat meningkatkan status fisiologis dan morfologis dalam rentang yang berbeda, sebagai respons terhadap kondisi lingkungan yg berbeda selama masa perkembangan. Esensi dari *Developmental plasticity* adalah: suatu periode kritis saat suatu sistem bersifat plastis dan sensitif terhadap lingkungannya, diikuti dengan hilangnya plastisitas dan kapasitas fungsional yang menetap. Sebagian besar organ dan sistem, mas⁵ kritisnya terjadi saat periode di dalam kandungan (Baker DJ, 2008). Kesehatan dan penyakit merupakan hasil interaksi antara gen, keterpaparan terhadap faktor risiko

lingkungan dan juga kondisi gizi, metabolik dan hormonal pada priode kritis pada awal kehidupan (Plageman *et al.*, 2008). Secara epidemiologis terbukti bahwa, terdapat korelasi yang erat antara undernutrisi maternal dan neonatal dengan meningkatnya risiko terjadinya beberapa penyakit kronis pada waktu dewasa. Meningkatnya risiko adanya penyakit-penyakit metabolik dan kardiovaskuler seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, stroke, non-insulin dependen diabetes melitus, sering dihubungkan dengan riwayat kelahiran bayi berat lahir rendah, wasting, dan stunting (Global nutrition challenges, 2000).

Terdapat korelasi yang erat status nutrisi kehidupan intrauterin dengan dampak jangka pendek dan jangka panjang pada kehidupan selanjutnya (Gambar 1.1.) Masalah-masalah yang berkaitan dengan nutrisi menjadi sangat penting, karena dalam 5 dekade terakhir ini kematian anak yang disebabkan oleh penyakit-penyakit infeksi sudah sangat menurun karena keberhasilan program imunisasi, pemberian rehidrasi oral dan perbaikan sanitasi, serta lebih mudahnya akses mendapatkan layanan kesehatan primer. Dengan meningkatnya harapan hidup, masalah nutrisi menjadi determinan mayor, bukan hanya untuk berlangsungnya kehidupan tetapi juga untuk masalah kesehatan dan penyakit (Global nutrition challenges, 2000).



Gambar 1.1. Dampak jangka pendek dan jangka panjang akibat malnutrisi pada masa janin dan usia dini

1.3 NUTRISI DAN PROSES TUMBUH KEMBANG

1.3.1 Proses Tumbuh Kembang

Tumbuh adalah penambahan ukuran dan proporsi, sehingga terjadi hilangnya ciri-ciri fisik lama dan muncul ciri fisik baru. Sedangkan perkembangan adalah perubahan fungsi organ tubuh yang berkelanjutan, teratur dan saling terkait. Tahapan pertumbuhan dan perkembangan adalah (Tanuwidjaja, 2002) :

1. Masa intra uterin: sejak terbentuknya zigot hingga menjelang melahirkan, terbagi menjadi masa fetus dini (saat usia kehamilan 9 minggu hingga trimester kedua dimana terjadi pertumbuhan yang cepat) dan masa fetus lanjut (saat trimester 3 dimana terjadi pertumbuhan dan perkembangan yang cepat).

2. Masa post natal, terdiri dari:

- a. Masa neonatal : 0-28 hari
- b. Masa bayi : bayi dini (1-12 bulan)
dan bayi akhir (1-2 tahun)
- c. Masa prasekolah : 2-6 tahun
- d. Masa sekolah : 6-10 tahun
- e. Masa remaja : 10-18 tahun untuk wanita,
12-20 tahun untuk laki-laki

Faktor - faktor yang mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak adalah (Tarwidi, 2002) :

1. Faktor internal : ras, keluarga, umur, jenis kelamin, kelainan genetik, kelainan kromosom.
2. Faktor eksternal : semua faktor yang mempengaruhi masa pra natal, persalinan, dan post natal. Gizi termasuk dalam faktor eksternal ini.

Gangguan pertumbuhan fisik berupa gangguan penambahan tinggi badan (TB) merupakan gambaran malnutrisi kronis, sehingga disebabkan oleh proses yang panjang. Indikator yang digunakan adalah tinggi badan/umur (TB/U), yang merupakan indikator gizi untuk masa lampau. Jika terjadi gangguan pertumbuhan fisik berupa TB yang pendek seperti stunting, maka penanganannya juga berawal dari masa awal pertumbuhan yaitu dari intra uterin (Zulkifli, 2012). Klasifikasi status gizi dapat dilihat pada Tabel 1.2.

Monitoring pertumbuhan fisik anak adalah dengan menggunakan ukuran antropometri, yaitu BB, TB, lingkar kepala, lingkar lengan atas (LILA) dan tebal lipatan kulit. Saat anak berusia 4 tahun maka harus mencapai 2 kali PB saat lahir. Standard baku penilaian pertumbuhan fisik berdasarkan WHO/NCHS. Jika tidak mencapai standard tersebut maka kemungkinan mengalami gangguan pertumbuhan (Suyitno dan Narendra, 2002).

Tab 18.2. Klasifikasi status gizi pada anak

Indeks	Status Gizi	Ambang Batas
BB/U	Gizi lebih Gizi baik Gizi kurang Gizi buruk	+ 2SD ≥ -2SD sampai +2SD < -2SD sampai ≥ -3SD < -3SD
TB/U	Normal Pendek (stunted)	≥ 2 SD < -2 SD
BB/TB	Gemuk Normal Kurus (Wasted) Kurus sekali	+2 SD ≥ -2SD sampai +2SD < -2SD sampai ≥ -3SD < -3SD

Sumber: KeMenkes RI, 2002

1.3.2 Nutrisi untuk Pertumbuhan dan Perkembangan

Jenis-jenis nutrisi yang diberikan untuk anak dalam tahapan pertumbuhannya adalah (Soetjiningsih dan Suandi, 2002):

1. ASI: ASI eksklusif diberikan hingga bayi berumur 6 bulan. ASI mengandung kandungan gizi yang lengkap, kekebalan seluler dan humoral, enzim pencernaan, enzim antioksidan dan hormon, termasuk hormon pertumbuhan. Kandungan ASI dipengaruhi oleh diet ibu. Asupan gizi yang baik dari ibu akan memberikan ASI yang baik.
2. Susu formula: komposisi susu formula mengacu pada ASI. Pemberian susu formula harus disesuaikan dengan indikasi, dan prosesnya harus memperhatikan kebersihan agar tidak menyebabkan kesakitan pada anak.
3. Makanan pendamping ASI (MPASI): diberikan setelah bayi berusia 6 bulan. Tujuan pemberian MPASI adalah untuk memenuhi asupan zat gizi yang adekuat, membantu pertumbuhan dan perkembangan dan membina pola makan

yang sehat untuk anak. Pola pemberian MPASI seperti pada **Tabel 1.3.** (Zulkifli, 2012).

Tabel 1.3. Pola pemberian ASI & MPASI

Umur (Bulan)	Pemberian	Frekuensi
0-6	ASI eksklusif	5 Sekehendak bayi
6-9	ASI & MPASI Buah Makanan lumat	5 Sekehendak bayi 1-2 kali 2-3 kali
7-12	ASI & MPASI Buah Makanan lumat Makanan lunak Telur	5 Sekehendak bayi 1-2 kali 1 kali 2 kali 1 kali
12-24	ASI & MPASI Makanan keluarga	Sekehendak bayi 1-3 kali

Penelitian Jahari dan Husaini (2008) menyatakan bahwa kurva pertumbuhan anak usia 3-18 bulan yang mendapatkan ASI eksklusif lebih baik daripada anak usia yang sama yang tidak mendapatkan ASI eksklusif, walaupun mereka berasal dari kelompok sosial ekonomi menengah ke atas. Hal ini membuktikan bahwa produksi dan kualitas ASI sangat berperan dalam pertumbuhan fisik anak.

Salah satu zat gizi yang dibutuhkan adalah mikronutrien. Pemberian mikronutrien disarankan secara kombinasi, di antaranya harus termasuk zat besi. Kombinasi mikronutrien terbukti mendukung pertumbuhan anak daripada pemberian mikronutrien tunggal atau tanpa mikronutrien. Pemberian kombinasi mikronutrien juga dapat mengurangi morbiditas anak (Ramakrishnan *et al.*, 2011). Asupan gizi yang dianjurkan untuk anak Indonesia seperti pada Tabel 1.4.

Tabel 1.4. Asupan gizi untuk anak Indonesia

Zat Gizi	Umur (bulan)		
	0-6	7-11	12-24
3 Berat badan (kg)	5,5	8,5	13
Tinggi badan (cm)	60	71	90
Energi (Kkal)	560	800	1250
Protein (gram)	20	15	23
Vitamin A (RE)	350	350	350
Thiamin (mg)	0,3	0,4	0,5
Riboflavin (mg)	0,3	0,5	0,6
Niacin (mg)	2,5	3,8	5,4
Vitamin B12 (mg)	0,1	0,1	0,5
Asam folat (mg)	22	32	40
Vitamin C (mg)	30	35	40
Kalsium (mg)	200	250	500
Fosfor (mg)	200	250	250
Magnesium (mg)	35	55	75
Besi (mg)	54	5	8
Seg (mg)	3	5	10
Yodium (mg)	50	70	10
Selenium (mg)	10	15	20

Sumber: PPGK Unhas dalam Zulkifili, 2012

Gangguan pertumbuhan fisik terkait dengan kesehatan tulang, sehingga asupan gizi yang diberikan harus meliputi nutrisi untuk tulang. Jika kesehatan tulang kurang optimal maka berisiko untuk menderita gangguan pertumbuhan antara lain stunting. Zat gizi yang dikonsumsi harus berawal dari intra uterin, sehingga ibu hamil harus mengonsumsi vitamin D, protein, lemak, Ca, P, Mg, K, vitamin C, Cu, Zn, dan asam folat. Nutrisi tersebut dilanjutkan segera setelah lahir melalui ASI dan mikronutrien komplementer setelah mendapatkan MPASI. Nutrisi tersebut dapat membantu ukuran PB, kesehatan tulang, dan mengurangi risiko fraktur. Fungsi dari zat gizi tersebut dipengaruhi oleh jumlah yang dikonsumsi, absorbs dan ekskresinya oleh tubuh (Prentice *et al.*, 2006). Ukuran tubuh awal dan pertumbuhan pada masa bayi

berhubungan dengan massa tulang pada saat remaja akhir. Selain itu pemberian ASI eksklusif dan penanda *turnover* tulang pada 6 bulan pertama berhubungan positif dengan masa tulang spinal lumbar pada usia 17 tahun (Molgaard *et al.*, 2011).

Konsumsi kalsium yang disertai dengan vitamin D dari sinar matahari dapat membantu pertumbuhan tulang panjang (lengan dan tungkai) dan mengoptimalkan kesehatan tulang. Kesehatan tulang ditandai dengan ukuran selnya yang lebih besar, densitas dan remodeling tulang lebih baik (Prentice *et al.*, 2006).

1.4 POTENSI ALAM KALIMANTAN SELATAN SEBAGAI SUMBER NUTRISI DAN HERBAL

Kalimantan Selatan memiliki sumberdaya alam yang sangat banyak. Potensi perairan tawar di Kalimantan Selatan menyumbang keanekaragaman ikan yang banyak dikonsumsi masyarakat. Berdasarkan data Dinas Perikanan dan Kelautan Provinsi Kalimantan Selatan tahun 2010, tingkat konsumsi ikan penduduk Kalimantan Selatan sebesar 36,84 kg/Kapita. Angka ini lebih tinggi dibandingkan konsumsi ikan nasional yaitu 33,89 kg/kapita, tetapi masih di bawah negara Malaysia (55,4 kg/kapita) dan Singapura (37,9 kg/kapita).

Ikan merupakan sumber protein dan kalsium yang tinggi, terutama ikan-ikan yang dikonsumsi secara keseluruhan daging dan tulangnya. Ikan seluang (*Rasbora spp.*) merupakan ikan sungai yang dikenal dan dikonsumsi luas oleh masyarakat Kalimantan Selatan dan termasuk dalam ikan endemik Kalimantan dan Sumatera. Kandungan zat gizi per 100 gram ikan jenis ini yang pernah diteliti di daerah lain sebesar 361 Kkal, protein 10 gram, lemak 3,2 gram, kalsium 80 mg, fosfor 224 mg dan zat besi 4,7 mg. Akan tetapi belum diketahui kandungan

asam amino esensial dan asam lemak esensialnya. Kandungan zat gizi ini dapat berbeda antar wilayah asal ikan tersebut termasuk yang berasal dari Kalimantan Selatan. Hal ini menjadi peluang untuk dilakukan penelitian terhadap potensi ikan seluang Kalimantan Selatan dalam upaya penanggulangan masalah gizi di Indonesia

Terapi obesitas menjadi sangat kompleks karena etiologinya yang juga kompleks. Terapi tidak hanya ditujukan untuk mengurangi berat badan tetapi juga untuk komorbiditas penyakit yang menyertainya antara lain penyakit kardiovaskuler dan diabetes tipe 2. Untuk dapat mencari suatu obat antiobesitas yang ideal maka perlu diketahui tempat dan molekul yang dapat dijadikan sebagai agen target. Obat-obat antiobesitas dapat dikelompokkan menjadi 4 yakni bahan yang secara primer menurunkan nafsu makan melalui kerja sentral, bahan yang secara primer meningkatkan kecepatan metabolik atau mempengaruhi metabolisme melalui kerja perifer, bahan yang bekerja pada traktus gastrointestinal, bahan yang tidak hanya mempengaruhi obesitas, tetapi juga seluruh sindrom metabolik. Jalur yang melibatkan mTOR juga menjadi target pengembangan obat antiobesitas dan diabetes. Selain bahan-bahan sintetik juga telah dikembangkan fitofarmaka antiobesitas antara lain isolat protein kedelai, genistein, senyawa flavonoid (catechin, ECGC), xanthin, alkaloid dan saponin.

Pada buku ini akan dibahas mengenai beberapa bentuk malnutrisi dan peluang pengembangan potensi alam Kalimantan Selatan untuk mengatasi permasalahan tersebut. Ikan seluang dapat dipromosikan sebagai sumber nutrisi untuk mengatasi permasalahan stunting, anemia, kwashiorkor dan marasmus. Sementara itu pasak bumi dapat dipertimbangkan untuk dikembangkan menjadi obat obesitas karena kandungan bahan

aktifnya yaitu quassinoids, canthin-6-one alkaloids, β -carboline alkaloids, tirucallane-type triterpenes, squalene derivat, biphenylneolignans, tannins, xanthin, glyco-saponins dan glycoprotein.

BAB II

STUNTING DAN KWASHIORKOR

2.1 PENILAIAN STATUS GIZI

22

Malnutrisi adalah keadaan patologis akibat kekurangan atau kelebihan secara relatif maupun absolut satu atau lebih zat gizi. Ada 4 bentuk malnutrisi,

1. *Under nutrition*: kekurangan konsumsi pangan secara relative maupun absolute untuk periode tertentu
2. *Specific deficiency*: kekurangan zat gizi tertentu, misalnya kekurangan yodium
3. *Over nutrition*: kelebihan konsumsi pangan untuk periode tertentu
4. *Imbalance*: karena disproporsi zat gizi.

Walaupun malnutrisi berarti gizi salah yang meliputi *under nutrition* dan *over nutrition*, akan tetapi perhatian dan program pemerintah lebih banyak tertuju pada masalah gizi kurang dan gizi buruk pada balita dan anak usia sekolah. Terdapat beberapa metode penentuan status gizi untuk mendiagnosis gizi kurang dan gizi buruk, antara lain secara antropometri, klinis dan biokimia. Antropometri berasal dari kata anthropos dan metros. Anthropos artinya tubuh dan metros artinya ukuran. Jadi, antropometri adalah ukuran dari tubuh.

Antropometri gizi berhubungan dengan berbagai macam pengukuran dimensi tubuh dan komposisi tubuh dari berbagai tingkat umur dan tingkat gizi. Berbagai jenis ukuran tubuh antara

lain: berat badan, tinggi badan, lingkaran lengan atas dan tebal lemak dibawah kulit. Antropometri sangat umum digunakan untuk mengukur status gizi dari berbagai ketidak seimbangan antara asupan protein dan energi. Gangguan ini biasanya terlihat dari pola pertumbuhan fisik dan proporsi jaringan tubuh seperti lemak, otot dan jumlah air dalam tubuh.

4

2.1.1 Cara Penilaian Status Gizi Anak Balita

Status gizi anak balita diukur berdasarkan umur, berat badan (BB) dan tinggi badan (TB). Berat badan anak balita ditimbang menggunakan timbangan digital yang memiliki presisi 0,1 kg, panjang atau tinggi badan diukur menggunakan alat ukur panjang/tinggi dengan presisi 0,1 cm. Variabel BB dan TB/PB anak balita disajikan dalam bentuk tiga indeks antropometri, yaitu BB/U, TB/U, dan BB/TB.

Untuk menilai status gizi anak balita, maka angka berat badan dan tinggi badan setiap anak balita dikonversikan ke dalam nilai terstandar (*Zscore*) menggunakan baku antropometri anak balita WHO 2005. Selanjutnya berdasarkan nilai *Zscore* dari masing-masing indikator tersebut ditentukan status gizi anak balita dengan batasan sebagai berikut (Kemenkes RI, 2013) :

a. Klasifikasi status gizi berdasarkan indeks BB/U :

Gizi buruk	:	$Zscore < -3,0$
Gizi kurang	:	$Zscore \geq -3,0$ s/d $Zscore < -2,0$
Gizi baik	:	$Zscore \geq -2,0$

b. Klasifikasi status gizi berdasarkan indikator TB/U:

Sangat pendek	:	$Zscore < -3,0$
Pendek	:	$Zscore \geq -3,0$ s/d $Zscore < -2,0$
Normal	:	$Zscore \leq -2,0$

c. Klasifikasi status gizi berdasarkan indikator BB/TB:

Sangat kurus	:	$Zscore < -3,0$
Kurus	:	$Zscore \geq -3,0$ s/d $Zscore < -2,0$
Normal	:	$Zscore \geq -2,0$ s/d $Zscore \leq 2,0$
Gemuk	:	$Zscore > 2,0$

d. Klasifikasi status gizi berdasarkan gabungan indikator TB/U dan BB/TB:

Pendek-kurus	:	$Zscore\ TB/U < -2,0$ dan $Zscore\ BB/TB < -2,0$
Pendek-normal	:	$Zscore\ TB/U < -2,0$ dan $Zscore\ BB/TB$ antara $-2,0$ s/d $2,0$
Pendek-gemuk	:	$Zscore \geq -2,0$ s/d $Zscore \leq 2,0$
TB Normal-kurus	:	$Zscore\ TB/U \geq -2,0$ dan $Zscore\ BB/TB < -2,0$
TB Normal-normal	:	$Zscore\ TB/U \geq -2,0$ dan $Zscore\ BB/TB$ antara $-2,0$ s/d $2,0$
TB Normal-gemuk	:	$Zscore\ TB/U \geq -2,0$ dan $Zscore\ BB/TB > 2,0$

2

2.1.2 Sifat-Sifat Indikator Status Gizi

Indikator status gizi berdasarkan indeks BB/U memberikan indikasi masalah gizi secara umum. Indikator ini tidak memberikan indikasi tentang masalah gizi yang sifatnya kronis ataupun akut karena berat badan berkorelasi positif dengan umur dan tinggi badan. Indikator BB/U yang rendah dapat disebabkan tubuh pendek (masalah gizi kronis) atau sedang menderita diare atau penyakit infeksi lain (masalah gizi akut).

Indikator status gizi berdasarkan indeks TB/U memberikan indikasi masalah gizi yang sifatnya kronis sebagai akibat dari keadaan yang berlangsung lama. Misalnya, kemiskinan, perilaku hidup tidak sehat, dan pola asuh/pemberian makan yang kurang baik dari sejak anak dilahirkan yang mengakibatkan anak menjadi pendek.

Indikator status gizi berdasarkan indeks BB/TB memberikan indikasi masalah gizi yang sifatnya akut sebagai akibat dari peristiwa yang terjadi dalam waktu yang tidak lama (singkat). Misalnya, terjadi wabah penyakit dan kekurangan makan (kelaparan) yang mengakibatkan anak menjadi kurus. Indikator BB/TB dan IMT/U dapat digunakan untuk identifikasi kurus dan gemuk. Masalah kurus dan gemuk pada umur dini dapat berakibat pada risiko berbagai penyakit degeneratif pada saat dewasa (Teori Barker). Masalah gizi akut-kronis adalah masalah gizi yang memiliki sifat masalah gizi akut dan kronis. Sebagai contoh adalah anak yang kurus dan pendek (Kemenkes RI, 2013).

8

2.1.3 Status Gizi Anak Umur 5-18 Tahun

Status gizi anak umur 5-18 tahun dikelompokkan menjadi tiga kelompok umur yaitu 5-12 tahun, 13-15 tahun dan 16-18 tahun. Indikator status gizi yang digunakan untuk kelompok umur ini didasarkan pada hasil pengukuran antropometri berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) yang disajikan dalam bentuk tinggi badan menurut umur (TB/U) dan Indeks Massa Tubuh menurut umur (IMT/U).

Berdasarkan baku antropometri WHO 2007 untuk anak umur 5-18 tahun, status gizi ditentukan berdasarkan nilai *Zscore* TB/U dan IMT/U. Selanjutnya berdasarkan nilai *Zscore* ini status

gizi ²ak dikategorikan sebagai berikut (Kemenkes RI, 2013):

a. Klasifikasi indikator TB/U:

Sangat pendek	: Zscore < -3,
Pendek	: Zscore ≥ -3,0 s/d < -2,0
Normal	: Zscore ≥ -2,0

b. Klasifikasi indikator IMT/U:

Sangat kurus	: Zscore < -3,0
Kurus	: Zscore ≥ -3,0 s/d < -2,0
Normal	: Zscore ≥ -2,0 s/d ≤ 1,0
Gemuk	: Zscore > 1,0 s/d ≤ 2,0
Obesitas	: Zscore > 2,0

8

2.1.4 Status Gizi Dewasa

Status gizi dewasa penduduk berumur >18 tahun terdiri atas 1) status gizi menurut Indeks Masa Tubuh (IMT) dan kecenderungan komposit TB dan IMT/U; 2) Status gizi menurut lingkar perut (LP); 3) Risiko kurang energi kronis (KEK) wanita usia subur wanita hamil dan tidak hamil; 4) Wanita hamil risiko tinggi (TB < 150 cm).

Status gizi menurut IMT ² dinilai dengan rumus perhitungan IMT adalah sebagai berikut:

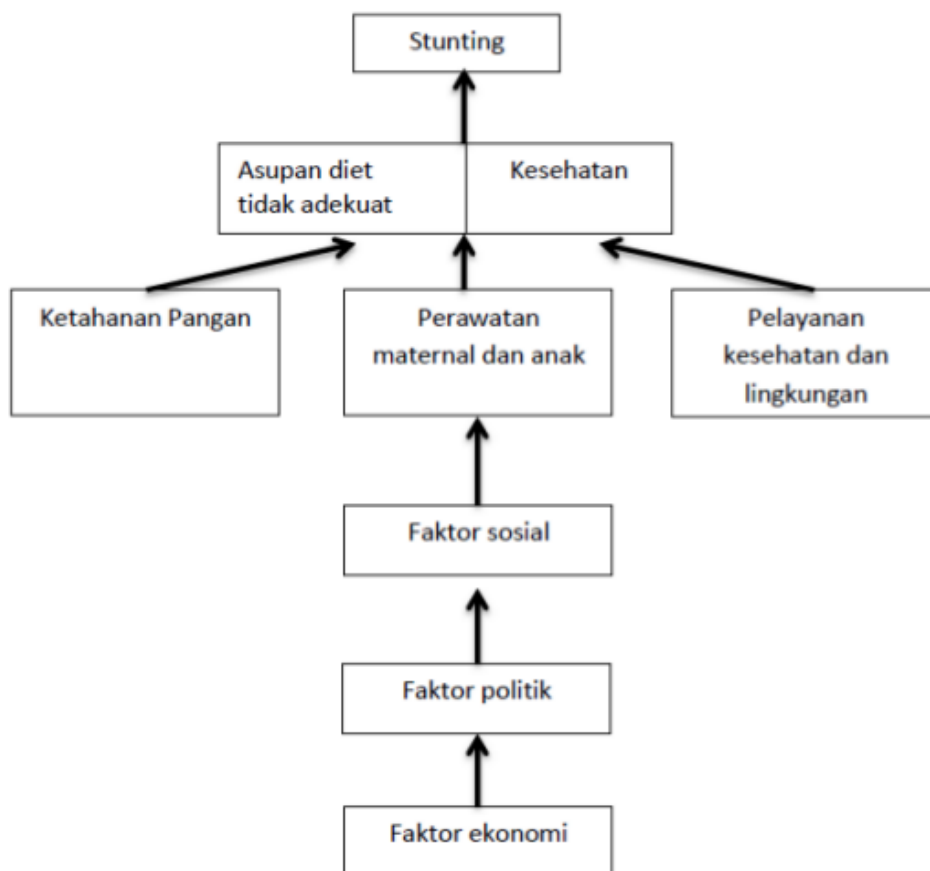
$$\text{IMT} = \text{BB (kg)} / \text{Tinggi badan (m)}^2$$

Batasan IMT yang digunakan untuk menilai status gizi penduduk dewasa adalah sebagai berikut (Kemenkes RI, 2013):

Kategori kurus	IMT < 18,5
Kategori normal	IMT ≥ 18,5 - < 24,9
Kategori BB lebih	IMT ≥ 25,0 - < 27,0
Kategori obesitas	IMT ≥ 27,0

2.2 STUNTING

Stunting adalah suatu kondisi pada anak dengan TB/U <2 SD di bawah standar NCHS/WHO. Terjadinya stunting dapat terjadi pada berbagai tahapan perkembangan anak. Proses stunting dapat diawali pada kehamilan trimester 2. Gangguan pertumbuhan juga dapat berlangsung segera setelah lahir hingga tahun ke-2 dan ke-3. Gangguan gizi ini dapat terjadi karena kesehatan ibu saat hamil, menyusui dan ketahanan pangan (Branca dan Ferrari, 2002; Shrimpton dan Kachondham, 2003).

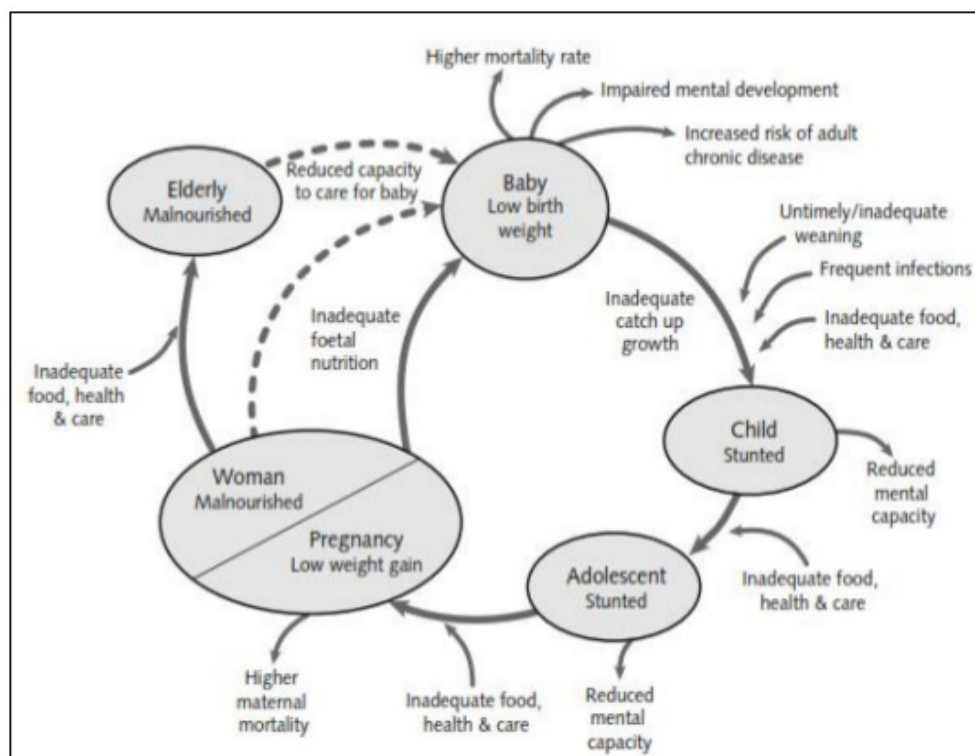


Gambar 2.1. Faktor-faktor penyebab stunting (Milman *et al.*, 2005)

Stunting dapat berawal dari kesehatan ibu saat hamil yang berisiko mengalami *intra uterine growth restriction* (IUGR). IUGR dapat terjadi pada ibu dengan TB/U yang pendek, IMT yang rendah dan peningkatan BB saat hamil yang kurang. Faktor gizi yang juga berperan pada kasus stunting adalah asupan zat besi, asam folat, vitamin B kompleks, Copper, selenium, zinc, kalsium dan magnesium. Faktor-faktor tersebut disebut faktor pre natal. Faktor post natal yang berperan terhadap terjadinya stunting adalah defisiensi nutrisi, infeksi dan ASI. Beberapa kemungkinan prenatal dan postnatal yang mungkin mempengaruhi terjadinya stunting seperti pada **Gambar 2.1** (Branca dan Ferrari, 2002; Prentice *et al.*, 2013; Milman *et al.*, 2005).

Penelitian Teshome dkk. (2009) menyatakan bahwa penyebab malnutrisi pada anak (termasuk stunting) yang berusia di bawah 5 tahun adalah infeksi, pemberian kolostrum, lamanya mendapatkan ASI, memberikan makanan selain ASI sejak awal bayi, jenis makanan yang diberikan pada anak, dan cara memberikan makanan untuk anak. Kejadian stunting juga dipengaruhi oleh asupan vitamin A. Anak yang mendapatkan asupan vitamin A lebih tinggi daripada yang tidak mendapatkan vitamin A (Sedgh *et al.*, 2000).

Mekanisme stunting berawal dari wanita yang mal-nutrisi dan hamil dengan BB janin yang rendah. Jika asupan nutrisi ibu inadekuat, maka asupan nutrisi janin juga inadekuat sehingga malnutrisi yang terjadi semakin parah dan menimbulkan bayi berat lahir rendah (BBLR). BBLR ini akan menjadi stunting jika tidak mendapatkan asupan gizi yang baik. Kondisi ini akan berlanjut hingga dewasa dan akan menjadi ibu yang malnutrisi juga, sehingga rantai kejadian stunting akan terus berlanjut. Mekanisme tersebut ditunjukkan pada **Gambar 2.2** (Global nutrition challenges, 2000).

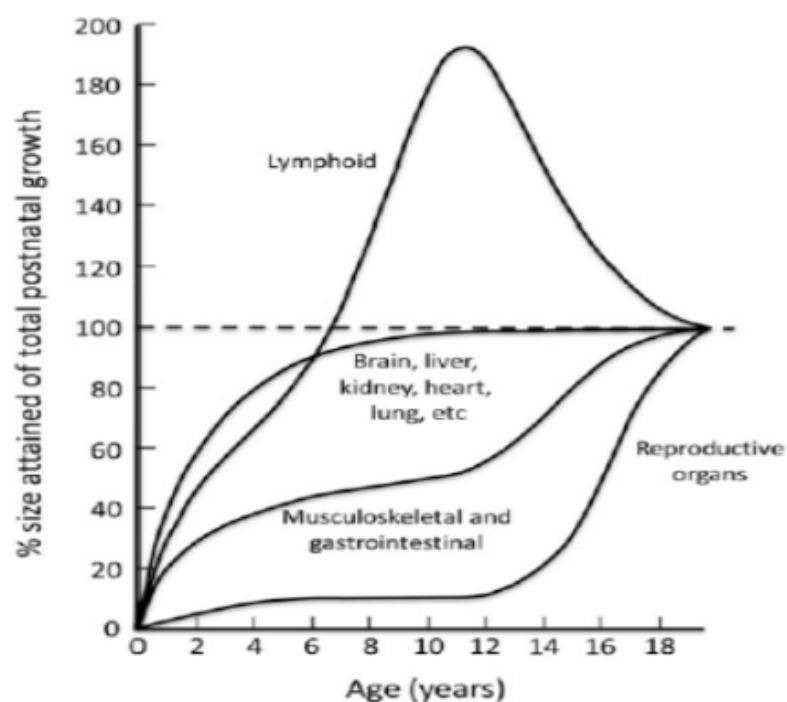


Gambar 2.2. Mekanisme stunting
(Global nutrition challenges, 2000)

Periode kritis untuk melakukan intervensi pencegahan terhadap stunting adalah sejak 9 bulan kehamilan hingga 24 bulan usia anak yang disebut dengan 1000 hari pertama kehidupan. Periode tersebut merupakan periode penting karena puncak pertumbuhan berbagai system organ mengalami puncaknya seperti pada **Gambar 2.3** (Prentice *et al.*, 2013).

Pencegahan stunting dapat berawal dari ibu hamil yaitu dengan memberikan nutrisi untuk ibu hamil. Beberapa preparat nutrisi yang diberikan untuk ibu hamil adalah zinc, zat besi, asam folat dan kalsium. Intervensi stunting terus dilakukan setelah bayi lahir yaitu dengan pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan. Selama menyusui, asupan nutrisi yang sama dengan saat hamil tetap diberikan. Setelah usia bayi 6 bulan, maka konsumsi

makanan yang diberikan ditambahkan dengan mikronutrien seperti zat besi, asam folat, vitamin B kompleks, Copper, selenium, zinc, kalsium dan magnesium. Program pencegahan lain dapat dilakukan dengan metode fortifikasi (Branca dan Ferrari, 2002; Prentice *et al.*, 2013).



Gambar 2.3. Periode pertumbuhan sistem tubuh manusia (Prentice *et al.*, 2013)

Intervensi stunting yang efektif merupakan kombinasi antara penanganan infeksi dan program gizi. Kerjasama multisektor juga diperlukan, yaitu pertanian untuk pengadaan pangan, kesehatan dengan memberikan suplemen untuk ibu hamil dan anak hingga usia 5 tahun yang disertai dengan evaluasi pertumbuhan fisik anak, dan bidang pendidikan untuk pemberian informasi kepada masyarakat. Semua itu dapat berjalan jika didukung dengan infrastruktur yang baik (Remans *et al.*, 2011).

2.3 KWASHIORKOR

Salah satu bentuk dari *under nutrition* yaitu kurang energi protein (KEP).³ Kurang Energi Protein (KEP) adalah keadaan seseorang yang kurang gizi, disebabkan oleh rendahnya konsumsi energi dan protein dalam makanan sehari-hari dan atau gangguan penyakit tertentu. KEP merupakan defisiensi gizi (energi dan protein) yang paling berat, terutama pada balita (Supariasa dkk, 2001).

Gejala kekurangan energi protein sangat bervariasi. Secara umum diklasifikasikan menjadi marasmus dan kwashiorkor. Marasmus di definisikan sebagai ketidakcukupan asupan baik protein maupun energi. Gejala-gejala marasmus meliputi anak⁶ sangat kurus, tinggal tulang terbungkus kulit, wajah seperti orang tua, cengeng, rewel, kulit keriput, jaringan lemak subkutis sangat sedikit bahkan sampai tidak ada, sering disertai diare kronik, susah buang air serta penyakit kronik lain, tekanan darah, detak jantung dan pernafasan berkurang (Supariasa dkk, 2001). Pada anak yang marasmus akan mengalami bentuk tubuh yang kurus dan lebih kecil dari usianya. Jika KEP terus berlanjut dalam jangka panjang maka akan menyebabkan gangguan fisik dan mental secara permanen.

Kwashiorkor adalah ketidakcukupan asupan protein meskipun asupan energi yang cukup, sering⁷⁸ disebut malnutrisi protein. Gejala-gejala kwashiorkor meliputi oedem umumnya di seluruh tubuh dan terutama pada kaki, wajah membulat dan sembab,⁴⁰ otot-otot mengecil, perubahan status mental, anoreksia, pembesaran hepar, sering disertai infeksi, anemia dan diare, rambut berwarna kusam, mudah lepas, gangguan kulit berupa bercak merah yang meluas dan berubah menjadi hitam terkelupas serta pandangan mata anak tampak sayu.

Kebutuhan protein yang harus diperoleh setiap harinya adalah 10-15% dari kebutuhan kalori total. Pada usia pertumbuhan yaitu masa janin sampai remaja membutuhkan protein yang lebih tinggi, sehingga apabila terjadi kekurangan asupan protein maka akan berdampak negatif. Seseorang yang mengalami malnutrisi protein atau kwashiorkor dapat berakibat terhadap tingkat kecerdasan, pertumbuhan dan terjadinya anemia

2.3.1 Dampak Kwashiorkor Terhadap Kerusakan pada Hipokampus

Formatio hipokampus terlibat dalam *learning* dan *memory* yaitu berperan pada konstruksi peta spasial kognitif terhadap lingkungan sekitar. Dengan peta ini digunakan oleh hewan untuk mengidentifikasi perbedaan tempat (situasi). Informasi yang masuk akan diorganisasikan kedalam working memory sebagai memori jangka pendek. Dalam studi spasial kognitif, *Morris water maze* sering digunakan sebagai alat uji (Valadares *et al.*, 2010).

Malnutrisi protein memiliki efek terhadap morfologi, neurokimia dan neurofisiologi pada formatio hipokampus. Pada penelitian Cintra *et al.* (1997a) menemukan adanya deficit dari total permukaan dan volume plexus dari mossy fiber lapisan hipokampus pada malnutrisi protein pada periode prenatal. Pada studi terhadap sel granul pada gyrus dentatus dan sel pyramidal CA3 hipokampus, menunjukkan malnutrisi protein berpengaruh terhadap semua sel-sel tersebut, dengan efek yang dominan pada sel girus dentatus (Cintra *et al.*, 1997b).

Dalam paradigma yang sama terkait dengan malnutrisi protein menunjukkan adanya penurunan neurogenesis prenatal

pada sel-sel granule dentatus pada formation hipokampus. Penelitian lain menemukan bahwa malnutrisi pada awal kehidupan menyebabkan penurunan progenitor neural hipokampus dan juga defisit terhadap pengenalan objek saat dewasa. Penelitian ini juga menemukan bahwa pembatasan protein pada awal kehidupan tidak menyebabkan gangguan pada proliferasi siklus cepat sel di SVZ (de Godoy *et al.*, 2013). Pada neurofisiologi perubahan terjadi pada metabolisme dan propagasi signal (Georgieff, 2007).

Pembatasan diet saat kehamilan berpengaruh terhadap performa secara konsisten pada tugas kognitif menggunakan variabel interval terjadwal. Hal ini terjadi juga pada hewan coba dengan alat uji lain yang menguji kecepatan belajar. Semua kelompok perlakuan pembatasan protein mengalami gangguan respon pada *operan conditioning*. Hal ini disebabkan pembatasan protein selama masa kehamilan terjadi peningkatan sirkulasi androgen dan glukokortikoid pada induk tikus. Peningkatan glukokortikoid pada kehamilan akan mengganggu perkembangan otak dan selanjutnya akan mempengaruhi tingkah laku pada hewan coba. Malnutrisi pada periode prenatal juga menyebabkan penurunan motivasi nafsu makan. Hal ini disebabkan pengaruh androgen terhadap nafsu makan postnatal (Reyes-Castro *et al.*, 2011).

Selama periode postnatal, malnutrisi protein dapat mengganggu tingkat glukokortikoid seperti kadar kortikosteron plasma. Malnutrisi juga dapat menyebabkan penurunan jumlah reseptor glukokortikoid pada hipokampus, gangguan sensibilitas pada HPA yang konsekuensinya menyebabkan respon organisme terhadap stres lebih meningkat (Sampaio *et al.*, 2008). Pada sejumlah neuron hipokampus, sel-sel granul pada girus dentatus paling mudah terkena dampak dari pembatasan nutrisi khususnya

pada lapisan CA1. Penurunan total neuron pada sel-sel granul ini dapat berdampak pada perubahan tingkah laku (Soares *et al.*, 2013).

2.3.2 Dampak Kwashiorkor Terhadap Gangguan Kognitif

Peran nutrisi pada awal kehidupan berpengaruh dalam perkembangan kognitif. Salah satu berhubungan dengan periode kritis pada saat perkembangan otak. Selama masa perkembangan ini regulasi terjadi berupa neurogenesis dan gliogenesis, migrasi sel, deferensiasi sel, myelinisasi, pembentukan sinaps dan pembentukan serta pengeluaran neurotransmitter. Pada beberapa bagian wilayah otak terjadi perbedaan proses ini, namun tidak ada yang bersifat fundamental. Perbedaan antara manusia dan tikus lebih pada waktu kelahiran dan hubungannya dengan fase maturasi otak (Morgan *et al.*, 2002). Pada manusia periode kritis terjadi pada minggu ketiga masa gestasi hingga usia 2 tahun fase kehidupan sedangkan pada tikus, periode kritis dari minggu pertama masa gestasi hingga akhir minggu ketiga setelah dilahirkan. Pada periode kritis ini, gangguan nutrisi berpotensi dapat menyebabkan gangguan morfologi, neurofisiologi, neurokimia dan fungsional yang bersifat *irreversibel* (Laus *et al.*, 2011).

Perubahan morfologi seperti pada penelitian Lukoyanov dan Andrade (2000) menemukan bahwa malnutrisi protein pada awal kehidupan dapat menyebabkan 30% kehilangan sinaps utuh antara serabut mossy dan dendrit pada lapisan CA3 sel-sel pyramidal hipokampus. Perubahan pada morfologi lain berupa jumlah neuron yang menurun, hipomeilinisasi dan gangguan proliferasi sel. Pada tahap lanjut berefek pada gangguan deferensiasi sel, termasuk ukuran, kompleksitas, synaptogenesis

dan arborisasi dendritik. Pada neurofisiologi perubahan terjadi pada metabolisme dan propagasi signal (Georgieff, 2007).

Perkembangan proses kognitif dipengaruhi oleh dua hal yaitu usia dan status nutrisi. Interpretasi neuropsikologikal terhadap proses kognitif pada anak-anak dengan malnutrisi melibatkan kortek secara keseluruhan. Ini merujuk pada deficit yang terjadi pada kortek prefrontal dorsolateral (performa yang rendah pada tes atensi, fluency, working memory) parietal kanan (performa rendah pada tes fungsi visuospasial), kortek temporal bilateral (performa rendah untuk tes komprehensif, *verbal learning* dan *memory visual*) serta kortek prefrontal. Efek merugikan malnutrisi terhadap perkembangan kognitif ini akibat gangguan proses maturasi struktural dan fungsional neuron berupa terlambatnya meilinisasi dan penurunan arborisasi dendritik (Kar *et al.*, 2008). Gangguan tingkah laku terjadi akibat gangguan pada lokomotor dan aktivitas eksplorasi hewan coba (Soares *et al.*, 2013).

Salah satu teori tentang keterlibatan sintesa protein dalam learning dan memori adalah keterlibatan *cyclic adenosine monophosphate*/Protein Kinase A (cAMP/PKA) yang memediasi *signalling* terhadap proses *learning* dan *memory*. Koneksi antara sintesis protein dan pembentukan memori tergantung pada sinaptik fasilitasi. Peran penting dari faktor *cAMP respon binding protein* (CREB) dalam bentuk plastisitas dan rapamisin sensitif pembentuk protein, juga peran penting dari reseptor NMDA dalam *signalling* dan stimulasi ekspresi gen dalam pembentukan protein akan menghasilkan sinaptik plastisitas dan *long term memory* (Hernandes & Abel, 2008).

BAB III

OBESITAS SEBAGAI BENTUK MALNUTRISI

3.1 ¹ DEFINISI DAN PREVALENSI

Obesitas adalah kelebihan berat badan sebagai akibat dari penimbunan lemak tubuh. Perbandingan normal antara lemak tubuh dengan berat badan adalah sekitar 25-30% pada wanita dan 18-23% pada pria. Wanita dengan lemak tubuh lebih dari 30% dan pria dengan lemak tubuh lebih dari 25% dianggap mengalami obesitas (Supariasa, 2001).

Di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2010, prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk berusia ≥ 18 tahun adalah 21,7 % yang terdiri atas laki-laki 16,3% dan wanita 26,9%. Angka ini menunjukkan peningkatan jika dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2007 (Depkes RI, 2011). Angka ini kembali mengalami peningkatan pada tahun 2013. Hasil Riskesdas 2013 ³ melaporkan bahwa prevalensi balita gemuk sebesar 11,9%, anak ⁵ usia 5-12 tahun 18,8%, usia 13-15 tahun 10,8% dan usia 16-18 tahun 7,3%. Pada orang dewasa prevalensi gemuk sebesar 13,5% dan ⁸ obesitas 15,4%, sedangkan jika berdasarkan jenis kelamin maka pada laki-laki prevalensi obes sebesar 19,7% dan perempuan sebesar 32,9%.

3.2 KLASIFIKASI OBESITAS

Penentuan klasifikasi obesitas berdasarkan pengukuran beberapa parameter. Oleh karena simpanan lemak menyebar di seluruh tubuh maka tidak dapat diukur secara langsung. Berat badan sendiri dapat digunakan sebagai indikasi simpanan lemak, tetapi oleh karena pembentuk tubuh dan komposisinya sangat bervariasi, maka berat badan tidak ideal digunakan. Dengan demikian diperlukan pengukuran lain untuk memperkirakan lemak tubuh dan lebih baik secara kuantitas untuk risiko kesehatan. Pengukuran tersebut meliputi indeks massa tubuh (IMT), lingkaran pinggang, rasio pinggang/pinggul, tebal lemak kulit dan analisa tahanan bioelektrik (*bioimpedance*). Meskipun pengukuran ini tidak dapat mencakup seluruh variabel yang berdampak pada risiko, mereka dapat digunakan sebagai alat untuk memperkirakan risiko (Stein & Colditz, 2004).

Pengukuran yang sering digunakan adalah IMT yang dihitung berdasarkan rumus : berat badan (kg)/tinggi badan (m)². Menurut WHO, $IMT \geq 25$ termasuk berat badan berlebih sedangkan $IMT \geq 30$ termasuk kategori obesitas (**Tabel 1**). Indeks massa tubuh bukan merupakan ukuran yang sempurna oleh karena tidak dapat membedakan antara massa lemak dan massa bebas lemak, sehingga tidak dapat menyajikan indikasi akurat lemak tubuh (Stein & Colditz, 2004). Indeks massa tubuh juga tidak dapat merefleksikan perubahan lemak tubuh seseorang dengan baik ketika seseorang mengalami perubahan tinggi. Konsekuensinya, IMT tidak dapat dipakai untuk mengukur lemak tubuh anak-anak. Selain itu pada atlet dan binaragawan yang memiliki jaringan otot dalam jumlah besar, serta pada ibu hamil, IMT dapat membuat kesalahan klasifikasi obes (Speakman, 2004).

Oleh karena IMT kurang sensitif sebagai indikator risiko kesehatan yang dihubungkan dengan penambahan berat badan yang moderat (10-20 lb) pada individu-individu yang termasuk dalam kategori IMT normal, maka perlu dilakukan pengukuran lingkaran pinggang dan rasio pinggul : pinggang (WHR). Rasio pinggul : pinggang adalah rasio antara lingkaran pinggang (diukur melingkar melewati iga terbawah dan iliaca) terhadap lingkaran paha yang diukur pada trochanter mayor. Normal WHR adalah < 0,95 untuk laki-laki dan <0,80 untuk perempuan. Lingkaran pinggang berkorelasi dengan risiko jantung koroner dan diabetes. Lingkaran pinggang >94 cm pada laki-laki dan >88 cm pada perempuan memprediksi BMI >25 dan meningkatkan risiko komplikasi metabolik (Dewan & Wilding, 2003).

Tabel 3.1. Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut WHO 1998 (Berdanier, 2002).

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)
Berat badan kurang	<18,5
Kisaran normal	18,5-24,9
Berat badan lebih (overweight)	25,0-29,9
Obes tingkat I	30,0-34,9
Obes tingkat II	35,0-39,9
Obes tingkat III	>40

Tabel 3.2. Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan IMT dan lingkaran perut menurut kriteria Asia-Pasifik. (IOTF, WHO 2000)

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Risiko Ko-Morbiditas	
		Lingkar Perut	
		<90cm(laki-laki) <80cm(perempuan)	≥90cm(laki-laki) ≥80cm(perempuan)
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (risiko pada masalah klinis lain)	Sedang
Kisaran normal Berat badan	18,5- 22,9		Meningkat

lebih Berisiko	≥23,0	Sedang	Moderat
Obes tingkat I	23,0-24,9	Meningkat	Berat
Obes tingkat II	25,0-29,9	Moderat	Sangat berat
	≥30,0	Berat	

1

Ada 3 tipe fenotip obesitas berbeda dalam faktor metabolik dan komposisi tubuh. Pertama, obes metabolik dengan berat badan normal (MONW) yang terjadi pada 13-18% wanita dan laki-laki pada usia 20-40 tahun. Orang dengan MONW memiliki berat badan dan IMT normal, tetapi menampilkan abnormalitas yang berkaitan dengan obesitas. MONW ditandai dengan lemak visceral tinggi ($>110 \text{ cm}^2$) pada *computed tomography* (CT), massa lemak tubuh $> 30\%$ pada wanita, IMT normal atau rendah, hiperinsulinemia ringan dan resistensi insulin (hiperglikemik/euglikemik $<8,0 \text{ mg/min per kg}$ massa bebas lemak, nilai indeks resistensi insulin yang tinggi dengan *homeostasis model assessment* (HOMA-IR), dihitung sebagai produk kadar insulin serum puasa dan kadar glukosa serum puasa dibagi 22,5 dalam batas normal ($0,91 \pm 0,38$), cadangan lemak di hepar, trigliserida serum $>150 \text{ mg/dl}$ ($>1,7 \text{ mmol/L}$) dan kecenderungan untuk hipertensi ($>130/85 \text{ mmHg}$) (Milewicz & Jedrzejuk, 2006).

Tipe kedua adalah kelompok obesitas yang tergolong *metabolically healthy obese persons* yang mencakup sekitar 20% kasus obes. Kelompok ini ditandai dengan deposit lemak visceral yang normal atau rendah, IMT tinggi ($>30,0 \text{ kg/m}^2$), massa lemak tubuh $>30\%$ pada wanita, sensitivitas insulin tinggi (hiperinsulinemik/ euglikemik $>8,0 \text{ mg/min per kg}$ atau HOMA-IR dibawah $0,91 \pm 0,38$), kolesterol HDL $>50 \text{ mg/dl}$ ($>1,1 \text{ mmol/l}$) pada wanita, dan trigliserida serum $>150 \text{ mg/dl}$ (Milewicz & Jedrzejuk, 2006).

Subgrup ketiga adalah *at risk obese*, yang ditandai oleh lemak viseral tinggi ($>130 \text{ cm}^2$) pada CT, lingkar pinggang $>80 \text{ cm}$ pada wanita Eropa, lemak massa tinggi, hiperinsulinemia dan resistensi insulin (hiperinsulinemik/euglikemik $<8,0 \text{ mg/min per kg}$ atau HOMA-IR di atas $0,91 \pm 0,38$), kolesterol HDL rendah dan peningkatan trigliserida. Obesitas dengan fenotip seperti ini memicu peningkatan hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung koroner dan kematian akibat semua penyakit, sehingga harus dilakukan penanganan. Suatu survey dengan jumlah populasi besar menunjukkan peningkatan prevalensi tipe ini pada wanita post-menopause. Hal ini diyakini bahwa perubahan distribusi tubuh berhubungan dengan berkurangnya fungsi ovarium yang mungkin berkontribusi pada peningkatan penyakit kardiovaskuler setelah menopause (Milewicz & Jedrzejuk, 2006).

3.3 OBESITAS VISERAL

Perhatian terhadap obesitas tidak hanya ditujukan kepada jumlah lemak yang ditimbun, tetapi juga kepada lokasi penimbunan lemak tubuh. Akumulasi lemak pada tubuh bagian atas yang sering ditemukan pada kebanyakan laki-laki disebut sebagai “android obesity”. Tipe ini lebih sering dihubungkan dengan diabetes, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler.

Sementara itu, istilah “gynoid obesity” digunakan untuk mendeskripsikan kondisi dimana akumulasi lemak lebih banyak di regio gluteal-femoral. Pola ini lebih banyak ditemukan pada perempuan dan tidak dihubungkan dengan komplikasi obesitas (Tchernof, 2007; Dewan & Wilding, 2003).

Oleh karena penumpukan lemak pada tipe gynoid terjadi di bagian pinggul dan bokong, maka memberikan gambaran seperti buah pir. Sebaliknya pada tipe android, penumpukan

lemak terjadi di daerah sekitar perut sehingga memberikan gambaran seperti buah apel. Untuk membedakan kedua tipe itu maka digunakan pengukuran rasio pinggang : pinggul (WHR). Seorang perempuan dengan ukuran pinggang 87,5 cm dan ukuran pinggul 115 cm, memiliki WHR sebesar 0,76. Wanita dengan WHR > 0,8 atau laki-laki dengan WHR > 1, dikatakan berbentuk apel. Obesitas tipe android sekarang dikenal dengan istilah abdominal obesitas atau viseral obesitas (Tchernof, 2007).

Pola distribusi simpanan lemak ditentukan oleh jenis kelamin yaitu melibatkan hormon seks. Sebelum pubertas, anak laki-laki dan perempuan tidak memiliki perbedaan terlalu banyak dalam jumlah dan distribusi lemak tubuh. Ketika masa pubertas mulai terjadilah perbedaan. Produksi estrogen dan progesteron oleh ovarium menginduksi peningkatan total lemak tubuh bersamaan dengan deposisi lemak pada regio mammae dan gluteofemoral. Sementara itu, pada anak laki-laki menunjukkan peningkatan massa tubuh bebas lemak yang lebih tajam, sehingga jumlah total lemak tubuh tidak terlalu berubah banyak. Tidak hanya distribusi lemak yang berbeda tetapi dinamika ukuran dan metabolismenya juga berbeda. Jumlah lemak di depot tertentu bergantung pada jumlah dan ukuran sel lemak. Sel lemak di bagian gluteal dan femoral lebih besar daripada di bagian abdomen. Aktivitas lipoprotein lipase, yaitu enzim yang merespon akumulasi trigliserida di sel lemak, lebih tinggi di regio gluteal femoral dibandingkan di daerah abdominal (Gooren, 2006).

Aktivitas lipolisis pada lemak viseral lebih tinggi oleh karena pengaruh hormon testosteron yang menstimulasi reseptor β -adrenergik yaitu suatu reseptor untuk katekolamin. Dengan demikian terjadi peningkatan sejumlah besar asam lemak bebas secara akut, kemudian dibawa ke vena porta, lalu ke hepar dan digunakan untuk menghasilkan energi secara cepat. Oleh karena

itu penyediaan energi pada laki-laki dapat dimobilisasi dengan cepat dan selalu siap untuk metabolisme. Sementara pada perempuan, penyimpanan lemak di gluteal-femoral diperuntukan bagi keadaan hamil dan menyusui yang memerlukan energi lebih namun secara perlahan-lahan (Gooren, 2006).

Pada laki-laki dan perempuan akumulasi lemak di bagian abdomen berhubungan positif dengan kadar insulin puasa dan peptida C, dan juga respon insulin terhadap perubahan glukosa per oral. Banyak penelitian membuktikan adanya hubungan antara komponen-komponen sindrom metabolik dengan visceral obesitas, antara lain peningkatan protein C-reaktif, TNF- α , interleukin-6 dan beberapa faktor yang terlibat dalam hemostatis dan fibrinolitik (Tchernof, 2007). Selain itu penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif antara lemak visceral dengan kadar testosteron plasma dan *sex hormone-binding globulin* (SHBG) (Gooren, 2006). Oleh karena banyak penelitian yang membuktikan hubungan antara visceral obesitas dengan berbagai penyakit (sindrom metabolik), maka klasifikasi obesitas yang paling tepat digunakan untuk kepentingan klinis dan terapeutik adalah dengan menggunakan rasio lingkaran pinggang dan pinggul (WHR).

3.4 FAKTOR-FAKTOR PENYEBAB OBESITAS

Banyak faktor yang menyebabkan seseorang mengalami obesitas. Lebih dari satu dekade, penelitian tentang genetik obesitas telah mendominasi. Disamping bentuk “murni” obes, dimana terjadi defek gen pada pengaturan nafsu makan dan ditandai dengan onset obes yang sangat dini akibat hiperfagi, bentuk sindromik telah diketahui turut mendasari mekanisme obesitas (Walley et al., 2006) Namun demikian banyak penelitian

melaporkan faktor penyebab utama perkembangan obesitas adalah keseimbangan energi positif akibat penurunan aktivitas fisik yang disertai dengan peningkatan asupan energi khususnya asupan lemak (Platenga et al., 2005). Secara keseluruhan dapat dikatakan bahwa berat badan berlebih dan obesitas merupakan akibat dari interaksi banyak faktor yaitu genetik, metabolik, perilaku dan pengaruh lingkungan (Stein & Colditz, 2004).

1

1. Faktor Genetik

Mengapa seseorang kurus sementara yang lain mengalami obes ?

Identifikasi sejumlah gen yang berkaitan dengan obesitas pada hewan dan manusia memberikan jawaban atas pertanyaan tersebut. Lebih dari 100 gen telah diimplikasikan dalam determinasi berat badan. Gen-gen tersebut, bekerja secara primer atau melalui sistem saraf pusat (terutama hipotalamus dan batang otak), mempengaruhi secara sadar ataupun tidak sadar berbagai aspek asupan makanan dan energi expenditure. Gen-gen tersebut meliputi gen yang memediasi otak untuk mengatur simpanan lemak, *calorie flux* di usus, respon hedonik terhadap makanan tertentu, kecepatan energi expenditure dan kecenderungan aktivitas fisik (Leibel, 2008).

Penelitian pada individu kembar menunjukkan peran penting gen dalam menentukan indeks massa tubuh. Kesamaan massa lemak pada saudara kembar antara 40 – 70% dengan urutan 0,7- 0,9 di antara kembar monozigot dibandingkan kembar dizigot yang hanya 0,35-0,45 (Dewan & Wilding, 2003).

Di samping mengendalikan massa lemak, gen juga mengatur distribusi jaringan lemak tubuh. Peran gen dalam pemunculan sifat yang berkaitan dengan obesitas mencapai 50%

bahkan lebih. Banyak gen yang telah diketahui menentukan terjadinya obesitas. Evolusi temuan gen dan marker yang berkaitan dengan obesitas sangat cepat, dari hanya 24 pada tahun 1994 menjadi 384 pada tahun 2002 (Indra, 2006). Pada awalnya lima mutasi gen yang berhasil diidentifikasi pada tikus yakni *agouti*, *fat*, *tubby*, *obese* dan *diabetes*. Kloning dan karakterisasi gen-gen mutan ini selanjutnya memicu penemuan leptin, yaitu hormon kunci pada adiposit yang dikode oleh gen *obese*. Selanjutnya ditemukan reseptor leptin yang dikode oleh gen *diabetes* dan penemuan produk gen *agouti* yang menyebabkan obesitas melalui antagonis *melanocortin-4 receptor* (MC4-R) mengawali identifikasi sirkuit neural kunci yang terlibat pada pengaturan homeostasis energi (Robinson *et al.*, 2000).

1

2. Faktor Pengaturan Asupan Makanan

Meskipun terjadi fluktuasi dalam asupan makanan setiap hari, manusia dan hewan dapat memelihara berat badannya tetap stabil oleh karena kalori yang masuk dan keluar selalu sama untuk periode yang panjang melalui homeostasis energi. Otak menerima sinyal hormonal, neural dan metabolik terkait status energi tubuh dan respon terhadap input, mengoordinasikan perubahan adaptif asupan dan pengeluaran energi (Cummings & Overduin, 2007). Untuk mengatur konsumsi energi, otak harus memodulasi nafsu makan. Pengaturan nafsu makan sangat terkait dengan aksis usus dan otak (Cummings & Overdein, 2007), neurohormonal (Cone, 2005), dan sel-sel adiposa (Auwerx & Staels, 1998; Kempf *et al.*, 2006; Corsonello *et al.*, 2003). Ada 4 bagian dasar sistem pengontrol nafsu makan yakni (1) koneksi sistem saraf otonom otak, usus dan sel-sel lemak; (2) hormon-hormon metabolik dan molekul-molekul yang dihasilkan oleh sel adiposa; (3) neuropeptida otak (messenger); dan (4) molekul-

molekul messenger sistem imun terutama adipositokin dengan efek lebih luas (Hyman, 2006).

Salah satu hormon yang berperan dalam pengendalian asupan makanan ini adalah leptin. Tampaknya alur leptin merupakan regulator terpenting dalam keseimbangan energi tubuh. Mutasi gen-gen penyandi leptin dan sinyal transduksinya akan mempengaruhi pengendalian asupan makanan dan menjurus pada timbulnya obesitas (Indra, 2006).

Leptin diproduksi secara proporsional untuk menyimpan lemak (Munzberg & Myers, 2005). Leptin merupakan protein dengan 167 asam amino yang ditranskripsikan oleh gen *ob*. Nama leptin diambil dari bahasa Yunani yang artinya kurus. Leptin terutama di produksi di jaringan lemak putih dan sangat sedikit ditemukan di jaringan lemak coklat (Auwerx & Staels, 1998; Paracchini *et al.*, 2005). Ekspresi dan sekresinya sangat erat hubungannya dengan lemak tubuh dan ukuran sel lemak (Paracchini *et al.*, 2005).

1

3. Faktor Pengaturan Metabolisme Energi

Pengendalian efisiensi energi merupakan proses biokimiawi yang mengendalikan tingkat besarnya energi yang digunakan dari makanan. Tinggi rendahnya efisiensi metabolik berbeda antar individu dan komponen pengendalinya. Sifat ini secara genetik diwariskan. Kajian utama dalam pengendalian ini diarahkan pada pemanfaatan nutrisi melalui perubahan termogenesis dengan mediator *uncoupling protein* (UCP) (Indra, 2006).

Uncoupling protein (UCP) diekspresikan oleh gen *UCP* di jaringan lemak coklat. UCP1 berperan dalam termoregulasi, dan juga sebagai perlindungan melawan obesitas yang diinduksi diet pada rodent. Pada tikus yang dibuat menjadi kekurangan ekspresi

UCP1 menjadi lebih cepat obes dengan peningkatan total lipid tubuh. Selain itu tikus juga menjadi sensitif terhadap diet tinggi lemak, dengan peningkatan berat badan yang cepat dan diabetes berat (Robinson *et al.*, 2000).

Selain UCP1, beberapa kejadian tertentu yang telah dipetakan menunjukkan bahwa UCP2 dan UCP3 juga terlibat dalam transmisi genetik obesitas (Prentice 2001). UCP2 merupakan anggota dari superfamili transporter mitokondrial yang memproduksi ATP uncouples dari respirasi mitokondrial, dengan demikian kemungkinan menghabiskan energi sebagai panas dan mempengaruhi efisiensi metabolisme energi. UCP2 juga meregulasi secara negatif sekresi insulin dan mungkin menjadi kaitan penting antara obesitas, disfungsi sel β dan diabetes tipe 2. Dengan demikian, UCP2 merupakan kandidat gen yang masuk akal untuk mempermudah terjadi obesitas dan DM tipe 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi UCP2 berperan dalam metabolisme energi (Kovacs *et al.*, 2005).

1

4. Faktor Lingkungan dan Perilaku

Banyak penelitian epidemiologi dan metabolik yang telah dilakukan mengindikasikan adanya peran genetik dan faktor lingkungan untuk terjadinya hiperinsulinemia, intoleransi glukosa, obesitas, tekanan darah dan dislipidemia (Poulsen, 2001). Kecepatan peningkatan obesitas pada masyarakat meyakinkan bahwa pengaruh perilaku dan lingkungan lebih dari perubahan biologik. Peningkatan konsumsi energi, penurunan *energy expenditure* atau kombinasi keduanya memicu keseimbangan energi positif dan ditandai meningkatnya berat badan di masyarakat (Stein & Colditz, 2004).

Peranan faktor lingkungan pada perkembangan obesitas berasal dari "westernisation diet" dan gaya hidup pada negara-

negara berkembang (Dewan & Wilding, 2003). Sejumlah kecenderungan yang dapat berkontribusi pada peningkatan keseimbangan energi telah digambarkan dan diamati meningkat pada obesitas, misalnya availabilitas energi per kapita yang lebih tinggi, persentase mengonsumsi makanan diluar rumah termasuk makanan cepat saji, konsumsi minuman ringan yang lebih besar dan ukuran porsi makan yang lebih besar (Stein & Colditz, 2004). Pada populasi terjadi pergeseran pola diet, dari diet tinggi karbohidrat kompleks dan serat beralih ke diet dengan proporsi lemak yang tinggi, lemak jenuh dan gula (Dewan & Wilding, 2003).

Peningkatan prevalensi obesitas pada anak-anak di USA menjadi permasalahan kesehatan anak dan sangat mendapat perhatian dari pemerintah (Procter, 2007; Wardle, 2005). Proporsi anak-anak usia 6-11 tahun dengan IMT > 95th centil meningkat dari 4,0% pada tahun 1971-1974 menjadi 18,8% pada tahun 2003-2004. Sementara itu proporsi remaja obes (usia 12-19 tahun) meningkat dari 4,6% pada tahun 1966-1970 menjadi 17,4% pada tahun 2003-2004. Kecenderungan serupa juga terjadi di Kanada, Inggris dan Eropa (Harris *et al.*, 2009). Hal ini berkaitan dengan perubahan lingkungan yang membuat makanan lebih lezat, mudah diperoleh dan berlimpah, dikombinasi dengan perubahan teknologi yang mengurangi aktivitas fisik. Diet yang tidak tepat pada masa kanak-kanak dapat menjadi penyebab obesitas, meliputi pola makan, komposisi diet dan konsumsi makanan yang tidak sehat (Procter, 2007). Jutaan anak di seluruh dunia akan memiliki kesempatan yang membahayakan hidup mereka oleh karena kelebihan lemak tubuh dan jumlah ini akan terus meningkat sampai dapat ditemukan suatu kebijakan politik untuk memodifikasi lingkungan (Wardle, 2005).

BAB IV

STRES OKSIDATIF PADA MALNUTRISI

4.1 RADIKAL BEBAS

²³ Radikal bebas adalah atom, molekul, atau senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas mewakili dua sifat, yaitu (1) reaktivitas yang tinggi karena cenderung menarik elektron sehingga dapat bereaksi dengan makromolekul lain yaitu karbohidrat, lipid, protein dan asam nukleat dan (2) dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal. Sifat radikal bebas yang mirip dengan oksidan terletak pada kecenderungan untuk menarik elektron. Radikal bebas lebih berbahaya dibanding oksidan lain yang bukan radikal. Di antara golongan oksidan ada yang disebut sebagai spesies oksigen reaktif (ROS) (Halliwell, 1999).

ROS adalah molekul yang mengandung oksigen yang memiliki atau mungkin tidak memiliki elektron ⁴⁶ berpasangan, tetapi sangat reaktif pada jaringan. ROS meliputi superoksid ($O_2^{\bullet-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksil (OH^{\bullet}), nitric oxide (NO), hipochlorit dan peroksinitrit ($ONOO^-$, hasil reaksi $O_2^{\bullet-}$ dan NO). Radikal bebas dengan konsentrasi rendah, ROS dan spesies nitrogen lain diperlukan untuk status redoks sel normal, fungsi sel dan sinyal intraseluler. Akan tetapi, pada banyak keadaan penyakit, radikal bebas diproduksi berlebihan. Konsentrasi ROS dan radikal bebas yang tinggi merusak DNA, protein, karbohidrat

dan konstituen sel dan mengganggu fungsi sel (Vincent & Taylor, 2006).

Secara normal, ROS diproduksi dalam tubuh dari berbagai proses antara lain (Suhartono *et al.*, 2007):

- a. Auto oksidasi molekul-molekul kecil. Berbagai komponen sel terlarut yang mengalami reaksi oksidasi reduksi merupakan penyumbang penting radikal bebas. Reduksi oksigen senyawa thiol, hidroquinon, kate-kolamin dan flavin menghasilkan superoksid. Hidrogen peroksid merupakan sekunder autooksidasi satu elektron lewat dismutasi superoksid baik spontan maupun dikatalisasi enzim.
- b. Enzim dan protein terlarut. Sejumlah enzim melepaskan radikal bebas selama siklus katalisisnya. Xanthin oksidase menghasilkan superoksid selama reduksi oksigen menjadi hidrogen peroksid. Aldehid oksidase juga menghasilkan superoksid.
- c. Transport elektron mitokondria. Dismutasi superoksid dalam mitokondria menghasilkan hidrogen peroksid. Pembentukan radikal superoksid di mitokondria mencapai puncaknya ketika molekul pengangkut rantai respirasi yang terletak di membran dalam mitokondria sangat tereduksi.
- d. Sistem transpor elektron membran inti dan retikulum endoplasmik. Keduanya mengandung sitokrom P450 dan b5 yang dapat mengoksidasi asam lemak tak jenuh dan xenobiotik serta mereduksi dioksigen. Sitokrom reduktase yang mengandung flavoprotein yang memberikan elektron untuk reaksi yang diperantarai sitokrom P450 dan b5 juga mampu melakukan autooksidasi menghasilkan superoksid dan hidrogen peroksida. Sitokrom membran inti dan mikrosom dapat langsung membentuk superoksid dengan transfer satu elektron atau akan membentuk hidrogen peroksida dengan disosiasi kompleks peroksi-sitokrom.

- e. Peroxisom. Oleh karena tingginya kadar oksidase, peroksisom merupakan sumber potensial hidrogen peroksid sel. Enzim-enzim peroksisom menghasilkan H₂O₂ termasuk D-amino asid oksidase, urat oksidase, L-alfa-hidroksidasid oksidase dan fatty acyl-CoA oksidase.
- f. Membran plasma. Enzim terkait membran plasma dan mikrosom seperti lipooksigenase dan siklooksigenase berperan dalam metabolisme asam arakidonat. Pada oksidasi enzimatik asam arakidonat oleh siklooksigenase terikat membran, terbentuk senyawa-senyawa asam lemak radikal bebas. Disamping itu juga dihasilkan radikal hidroksil yang mungkin berasal dari hemo-protein.

16

4.2 ANTIOKSIDAN

Antioksidan adalah senyawa yang mempunyai struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya kepada molekul radikal bebas dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas (Suhartono *et al.*, 2009). Antioksidan dalam tubuh meliputi antioksidan non enzimatik dan antioksidan enzimatik. Vitamin E dan C serta β -carotene adalah antioksidan nonenzimatik yang dapat diperoleh dari diet. Vitamin E ditemukan di lipoprotein, membran sel dan cairan ekstraseluler. Ia berfungsi mengakhiri proses peroksidasi lipid dan mengubah O₂^{•-} dan OH[•] menjadi bentuk yang kurang reaktif. Vitamin C ditemukan dalam konsentrasi tinggi di kelenjar adrenal dan pituitary, hepar, otak, lien dan pankreas. Ia bersifat hidrofilik dan dapat secara langsung meredam ROS dan lipid hidroksiperoksid. Vitamin C juga mengembalikan vitamin E yang telah dioksidasi oleh radikal bebas menjadi antioksidan dalam bentuk semula, dan dapat menghemat selenium. Vitamin A (β -carotene) ditemukan di

membran sel jaringan. β -carotene melindungi peroksidasi lipid dan oksidasi DNA. Antioksidan penting lainnya meliputi α -lipoic acid, koenzim Q10 dan antioksidan mineral (selenium, zinc, copper dan mangan) dan fitokimia lain misalnya fenol, flavonoid, likopen dan hidroktirosol.

Dalam jaringan sehat, antioksidan primer bekerja secara kooperatif untuk memelihara keseimbangan antara pro-oksidan dengan antioksidan dan mencegah kerusakan jaringan (Vincent & Taylor, 2006).

Antioksidan enzimatik utama meliputi superoksid dismutase, glutathione peroxidase dan katalase. Superoksid dismutase (SOD) merupakan antioksidan enzimatik primer yang mengubah $O_2^{\bullet-}$ menjadi H_2O_2 . SOD memiliki 2 isoform yakni isoform copper-zinc yang terdapat di sitosol (CuZn-SOD) dan isoform mangan yang terdapat di mitokondria (Mn-SOD). Isoform-isoform SOD ini bekerja melindungi sel melawan radikal bebas dan ROS. Glutathione peroxidase (GPX) dan katalase (CAT) keduanya mereduksi H_2O_2 dan lipid hidroksiperosid. Paraoxase-1 (PON-1), suatu antioksidan enzimatik serum yang diketahui melawan peroksidasi lipid pada LDL. Molekul yang mengandung thiol dengan ikatan S-H, misalnya glutathione dan dihidrolipoat, merupakan antioksidan enzimatik kuat yang melakukan *recycle* vitamin E dan radikal semihydroscorbic dan mereduksi molekul yang teroksidasi misalnya lipid hidroksi-peroksid. Thiol dan enzim-enzim antioksidan ditemukan di darah, hepar, otak, otot skelet dan otot jantung (Vincent & Taylor, 2006).

77

4.3 DAMPAK STRES OKSIDATIF

Stres oksidatif sistemik adalah suatu keadaan persisten dimana terjadi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas

dan ROS dengan ketersediaan antioksidan dalam tubuh. Beberapa penelitian membuktikan bahwa hal ini antara lain berkorelasi dengan peningkatan kadar insulin pada tikus dan manusia, menunjukkan kemungkinan stres oksidatif sebagai faktor penyebab perkembangan resistensi insulin (Ge *et al.*, 2008).

Peningkatan ROS yang tidak dapat diimbangi dengan kapasitas antioksidan yang cukup menyebabkan ROS segera bereaksi dengan berbagai biomolekul sehingga menimbulkan kerusakan biomolekul tersebut sampai hilangnya fungsi fisiologis. Kerusakan molekuler yang dapat terjadi akibat serangan ROS disajikan pada Tabel 4.1 (Suhartono *et al.*, 2007). Hilangnya fungsi biologis berbagai molekul dan sel dapat menyebabkan timbulnya berbagai penyakit antara lain kanker, aterosklerosis, infertilitas, penuaan dini dan lain-lain.

4.3.1 Stres Oksidatif di Otak pada Marasmus dan Kwashiorkor

Sistem saraf pusat sangat rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif yang diinduksi oleh berbagai agen biologis. Karena aktivitas metaboliknya yang tinggi, otak memerlukan oksigen molekuler dalam jumlah yang besar, yang kemudian diikuti dengan terbentuknya radikal bebas dalam kadar yang tinggi. Otak juga mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang sangat mudah teroksidasi (Wiktorska *et al.*, 2005). Selain itu, kapasitas total antioksidan yang terdapat pada sistem saraf pusat relatif sedikit (Dzobo & Naik, 2013). Peningkatan stres oksidatif juga mungkin merupakan hasil dari efek buruk defisiensi kalori dan asupan mikronutrien (Khare *et al.*, 2014).

Tabel 4.1. Kerusakan molekul akibat ROS

Molekul	Akibat
Mikromolekul : Asam amino yang mengandung thiol dan tak jenuh	Denaturasi protein dan ikatan silang, inhibisi enzim
Basa-basa asam nukleat	Perubahan daur sel, mutasi
Karbohidrat	Perubahan reseptor permukaan sel
Lipid tak jenuh	Oksidasi kolesterol dan asam lemak, ikatan silang lipid, perubahan permeabilitas sel dan organel
Kofaktor	Turunnya ketersediaan dan stabilitas kofaktor
Neurotransmitter	Turunnya ketersediaan dan stabilitas neurotransmitter
Antioksidan	Turunnya ketersediaan antioksidan
Makromolekul : Protein	Denaturasi dan pemotongan rantai
DNA	Modifikasi basa dan pemotongan rantai
Asam hialuronat	Perubahan viskositas cairan sinovial

Sumber : Suhartono et al., 2007

Stres oksidatif merupakan kondisi merugikan yang terjadi ketika adanya ketidakseimbangan antara spesies oksigen reaktif (ROS), terdiri atas superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal-radikal hidroksil, dengan pertahanan oksidatif yang tidak adekuat, termasuk superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan peroksidase (POX) (Radosavljevic *et al.*, 2012).

ROS merupakan hasil metabolisme aerobik normal yang tidak dapat dihindari. Tetapi, produksi ROS dapat ditingkatkan pula oleh banyaknya stres yang mengganggu homeostasis seluler (Flora *et al.*, 2008). ROS kemudian akan bereaksi dengan lipid, protein, pigmen, dan asam nukleat, menyebabkan peroksidasi lipid (Tribowo *dkk.*, 2014).

9
Proses keseluruhan dari peroksidasi lipid terdiri atas tiga tahap, yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi. Inisiasi melibatkan penyerbuan dari ROS yang mampu mengabstraksi atom hidrogen dari kelompok metilen pada lemak. Keberadaan ikatan ganda di sekitar kelompok metilen melemahkan ikatan antara karbon dan hidrogen, sehingga hidrogen menjadi lebih mudah terlepas dari molekul asam lemak. Asam lemak tanpa ikatan ganda atau dengan satu ikatan ganda dapat mengalami oksidasi tapi tidak dapat mengalami proses rantai peroksidasi lipid (Jornova & Valko, 2011).

Proses abstraksi hidrogen menyebabkan asam lemak memiliki satu elektron yang tidak berpasangan. Ketika terdapat oksigen di jaringan sekitar, radikal asam lemak dapat bereaksi dengan oksigen tersebut dan menyebabkan terbentuknya radikal lipoperoksil (ROO•). Sekali terbentuk, radikal lipoperoksil dapat disusun ulang melalui reaksi siklisasi menjadi endoperoksida, yang merupakan prekursor dari malondialdehid (Tezcan *et al.*, 2012).

Kadar radikal bebas yang berlebih akan merusak banyak komponen seluler, antara lain protein seluler, DNA, fosfolipid membran, dan inaktivasi enzim (Dzobo & Naik, 2013). Selain itu juga dapat berakibat pada hilangnya fungsi protein spesifik, pembersihan protein yang abnormal, deplesi keseimbangan redoks seluler dan gangguan terhadap siklus sel, serta akhirnya menyebabkan kematian saraf (Adebayo & Adenuga, 2007).

Malnutrisi akibat defisiensi protein akan mengganggu sintesis enzim yang berperan sebagai antioksidan serta mengurangi konsentrasi antioksidan di jaringan sehingga menimbulkan keadaan kekurangan antioksidan dan stres oksidatif pada otak (Khare *et al.*, 2014). Kadar radikal bebas yang berlebih akan merusak banyak komponen seluler, antara lain protein

seluler, DNA, membran fosfolipid, dan enzim (Dzobo & Naik, 2013). Kerusakan komponen seluler tersebut berdampak pada kerusakan otak secara menyeluruh yang mengakibatkan penurunan kecerdasan

Malnutrisi belakangan ini banyak dihubungkan dengan stress oksidatif termasuk didalamnya pertahanan dari oksidan dalam tubuh atau antioksidan, khususnya kadar glutathion (Feoli *et al.*, 2006). Glutathion seluler adalah antioksidan utama yang bekerja secara langsung baik dalam memindahkan ROS maupun sebagai substrat untuk beberapa peroksida. Selain itu glutathion berperan pada intraseluler termasuk pembentukan S-nitroso-L-glutathion, produksi sitokin, proliferasi sel dan apoptosis (Wu *et al.*, 2001). Dalam keadaan patologis, banyak faktor yang berpengaruh pada sistem saraf ketika terjadi stres oksidatif. Kemungkinan berhubungan dengan pengurangan kadar glutathion (Mates *et al.*, 2002).

Glutathion adalah unsur yang berlimpah dengan berat molekul thiol rendah yang terlibat dalam pertahanan antioksidan pada sel hewan. Semua sel memiliki kemampuan untuk mensintesis glutathion dari glutamat, sistein ataupun glisin, meskipun sel-sel hepar (hepatosit) adalah produsen dan pengeksport utama dari glutathion. Telah banyak ditemukan bahwa defisiensi glutathion berkontribusi terhadap stres oksidatif pada berbagai kelainan otak seperti stroke dan epilepsi, sebagaimana berbagai penyakit neurodegeneratif (Takuma, 2004).

Otak merupakan bagian tubuh yang rentan terhadap gangguan oksidatif (stres oksidatif) dan otak sangat tergantung pada kandungan glutathion khususnya selama masa perkembangan, saat metabolisme dan saat pertumbuhan. Pada malnutrisi protein, terjadi penurunan glutathion yang diikuti dengan penurunan TAR dan aktivitas glutathion peroksidase pada

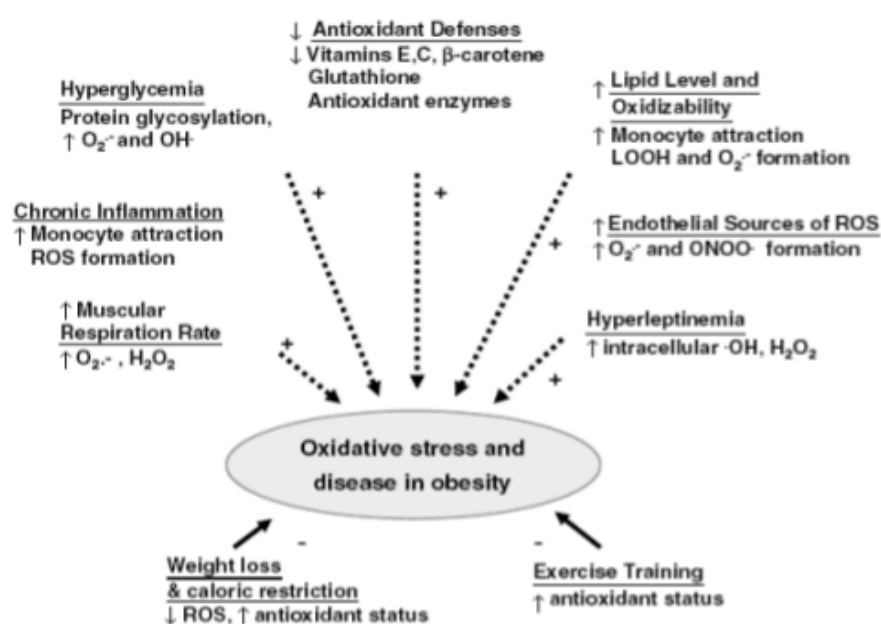
hipokampus otak hewan coba di minggu pertama. Hal ini menunjukkan rendahnya pertahanan antioksidan pada tikus yang mengalami malnutrisi protein.

Malnutrisi protein memicu penurunan ketahanan antioksidan tetapi tidak menyebabkan peningkatan radikal bebas. Malnutrisi protein juga menyebabkan penurunan metabolisme mitokondria pada otak dan hepar, yang dapat menyebabkan rendahnya produksi ROS. Penelitian Feoli *et al.*, 2006^b, menemukan bekerjanya glutathione sintetase otak mendekati kapasitas maksimal dibawah kondisi fisiologi. Malnutrisi protein dapat menyebabkan kerusakan atau gangguan perkembangan selama fase prenatal. Rendahnya *intake* glutamat, pada gilirannya, dapat mempengaruhi *uptake* (ambilan) cysteine, yang tergantung pada aliran keluar glutamat dan sehingga dapat menurunkan kadar glutathione. Stres oksidatif mengganggu *uptake* glutamat dan aktivitas glutamyl transpeptidase (Feoli *et al.*, 2006^b).

Antioksidan endogen dapat berupa enzim superoksida dismutase (SOD) yang mengatalisis radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Selanjutnya H_2O_2 akan dikatalisis oleh enzim peroksidase (GPx) dan katalase menjadi H_2O dan O_2 . Dengan demikian maka SOD dan H_2O_2 dapat dijadikan sebagai parameter stres oksidatif. Peningkatan radikal bebas ataupun spesies oksigen reaktif harus diimbangi dengan peningkatan sintesis antioksidan enzimatis. Akan tetapi, hal ini sering tidak cukup teratasi hanya dengan antioksidan endogen, sehingga diperlukan antioksidan eksogen. Pertahanan antioksidan endogen di otak yang tidak adekuat, dapat diatasi dengan pemberian antioksidan eksogen, sehingga keseimbangan spesies oksigen reaktif dan antioksidan dapat terbentuk kembali (Khare *et al.*, 2014; Dzobo & Naik, 2013).

4.3.2 Stres Oksidatif pada Obesitas

Obesitas telah diketahui menjadi suatu kondisi yang menurunkan kapasitas antioksidan. Obesitas nampaknya menurunkan pertahanan antioksidan dengan menurunkan enzim-enzim antioksidan, contohnya katalase, glutathione peroksidase, glutathione reduktase dan dengan mengubah aktivitas sitokrom P-450 (Ozaydin *et al.*, 2006). Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa pada keadaan obes terjadi stres oksidatif yang ditandai dengan meningkatnya berbagai parameter produk radikal bebas dan ROS.



Gambar 4.1. Hubungan antara keterlibatan pro-oksidan dan antioksidan dalam stres oksidatif akibat obesitas. (Ket : + simbol yang menandakan meningkat pada stres oksidatif, - simbol yang menandakan efek penurunan stres oksidatif) (Vincent & Taylor, 2006).

Penelitian Cardona *et al.* 2008, menemukan adanya perbedaan data dasar marker stres oksidatif antara pasien sindrom metabolik dengan kontrol sehat. Di samping itu, respon

beberapa marker antioksidan setelah pemberian lemak berlebih juga bervariasi antara pasien dengan kontrol. Penelitian-penelitian terdahulu meyakinkan bahwa ROS terlibat dalam patogenesis, etiologi dan perkembangan sindrom metabolik dan proses patologis lainnya misalnya diabetes, hipertensi, aterosklerosis dan obesitas (Cardona *et al.*, 2008).

Beberapa kontributor yang mungkin memicu stres oksidatif pada obesitas, meliputi hiperglikemia, peningkatan aktivitas otot untuk membawa kelebihan berat, peningkatan kadar lipid jaringan, pertahanan antioksidan yang tidak adekuat, inflamasi kronis, produksi ROS endotelial dan hiperleptinemia. Faktor-faktor tersebut tidak ada yang eksklusif. Obesitas dapat melibatkan beberapa atau seluruh kontributor tersebut untuk memicu stres oksidatif (Vincent & Taylor, 2006). Hubungan yang signifikan antara pro-oksidan dan antioksidan pada obesitas ditampilkan pada Gambar 4.1.

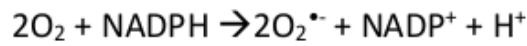
a. Hiperglikemia

Diabetes, satu dari komorbiditas utama obesitas, secara langsung berhubungan dengan resistensi insulin dan hiperglikemia. Pada keadaan obes terjadi inflamasi kronis pada sel adiposit yang memicu resistensi insulin di otot skelet (Guillherme *et al.*, 2008). Beberapa penelitian tentang hubungan antara stres oksidatif dan resistensi insulin terfokus pada pembentukan ROS oleh hiperglikemia pada diabetes, menunjukkan ROS sebagai konsekuensi hiperglikemia akibat diabetes. Pada sisi lain, hiperinsulinemia umumnya terjadi lebih awal sebelum hiperglikemia dan ini berhubungan dengan resistensi insulin pada obesitas dan perkembangan awal diabetes tipe 2. Lebih jauh, penelitian terdahulu mengindikasikan bahwa hiperinsulinemia dapat memicu

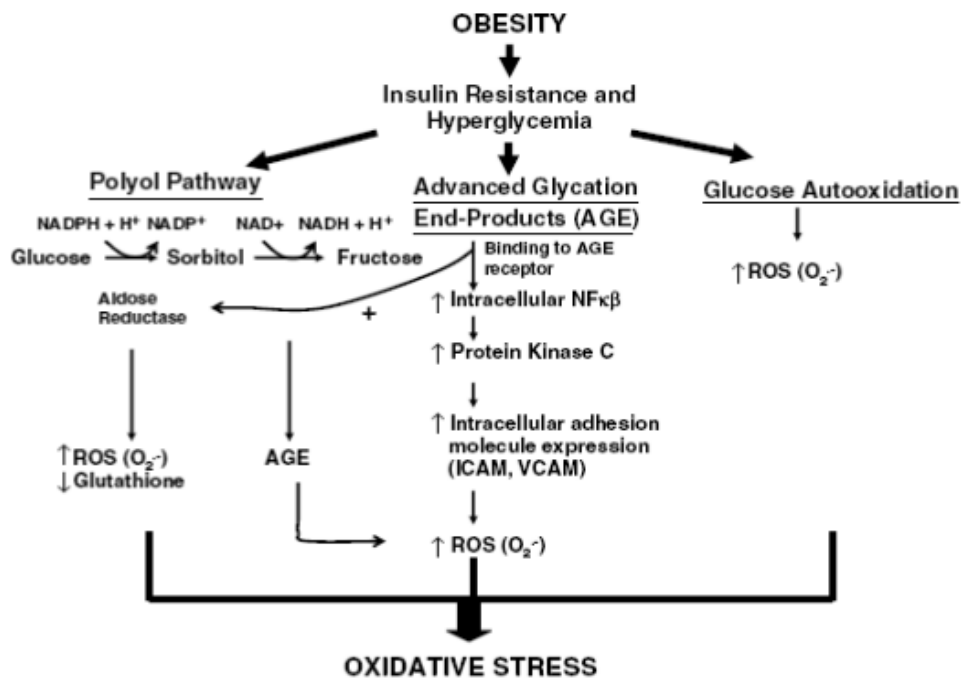
produksi ROS di dalam sel dan mempengaruhi jalur sinyaling insulin (Ge *et al.*, 2008).

Beberapa jalur oksidatif yang diaktivasi oleh hiperglikemia ditunjukkan pada Gambar 4.2. *Advanced glycosylation end products* (AGE) dibentuk dari protein, lipid, dan asam nukleat merupakan prekursor pada diabetes. AGEs mengikat reseptor permukaan sel yang spesifik (RAGE) dan memulai sinyaling post-reseptor dan selanjutnya memproduksi ROS. AGEs juga mengaktivasi faktor transkripsi intraseluler seperti *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) yang menginisiasi *cascade* jalur sinyaling intraseluler. NF- κ B mengaktivasi *protein kinase C* dan *sorbitol* dan transkripsi *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *intracelullar adhesion molecule-1* (ICAM-1). Aktivasi molekul intraseluler ini dapat menghasilkan ROS. Peningkatan glukosa intraseluler memicu jalur poliol dimana aldose reduktase memediasi perubahan glukosa mejadi sorbitol. Kelebihan sorbitol menyebabkan kerusakan oksidatif dan aktivasi gen-gen stres. Hiperglikemia juga meningkatkan aktivitas *nicotinamide adenine dinucleotide phophatase* (NADPH) oksidase, dan NADPH menghasilkan $O_2^{\bullet-}$, terutama di endotelium. Ketika glukosa terautooksidasi, ia menghasilkan oksidan dengan reaktivitas serupa radikal OH^{\bullet} dan $O_2^{\bullet-}$. Yang terakhir, bukti penelitian terdahulu menunjukkan bahwa peningkatan ambilan glukosa yang diinduksi oleh diet masuk ke adiposit pada tikus obes meningkatkan pembentukan ROS di dalam adiposit itu sendiri. Molekul penanda utama hiperglikemia adalah hemoglobin terglikasi (HbA1c) dan AGE, keduanya berimplikasi pada resistensi insulin, disfungsi sel β , komplikasi diabetes dan neuropati perifer pada orang-orang obes, terutama yang bersamaan dengan diabetes atau resistensi insulin (Vincent & Taylor, 2006; Schleicher & Friess, 2007).

Penelitian Ge *et al.*, 2008, membuktikan bahwa peningkatan kadar ROS merupakan karakteristik resistensi insulin yang diinduksi oleh paparan insulin kronis. Hiperinsulinemia dan asam lemak bebas berkontribusi terhadap stres oksidatif melalui pengaktifan NADPH oksidase. NADPH oksidase mengatalisis reduksi oksigen menjadi radikal superoksida:



Anion superoksida dapat secara spontan atau oleh superoksida dismutase di dalam sel diubah menjadi H_2O_2 . OH^{\bullet} radikal dihasilkan dari H_2O_2 melalui reaksi Fenton.



Gambar 4.2. Jalur stres oksidatif yang dipicu hiperglikemia pada obesitas, meliputi jalur polioliol, jalur AGE dan auto-oksidasi glukosa (Vincent & Taylor, 2006).

b. Peningkatan Produksi ROS Metabolik

Peningkatan aktivitas otot dapat mengaktivasi jalur metabolik yang membentuk radikal bebas, meliputi peningkatan aktivitas rantai transpor elektron dan konversi hipoxanthine menjadi urat. Otot skelet yang aktif memperoleh 100 kali peningkatan O_2 melalui jalur metabolik aerobik. Transfer elektron yang cepat dengan peningkatan respirasi dapat menyebabkan beberapa elektron hilang dari rantai transpor elektron dan sebagian mereduksi oksigen. Reduksi parsial oksigen membentuk $O_2^{\cdot-}$ dan H_2O_2 . Pada orang-orang obes, kecepatan respirasi sel dan konsumsi oksigen yang tinggi mungkin dieksaserbasi di jaringan otot selama aktivitas fisik akibat beban mekanik tambahan yaitu membawa kelebihan berat badan. Sebagai contoh kadar lipid hidroksiperoksid setelah latihan. Selain itu, orang obes kurang efisien secara mekanik selama latihan dan tidak efisien dalam kontribusi meningkatkan energi expenditur dengan beban latihan. Akselerasi respirasi mitokondria untuk produksi energi dihubungkan dengan meningkatnya produksi lipid hidroksi-peroksid pada obes (Vincent & Taylor, 2006).

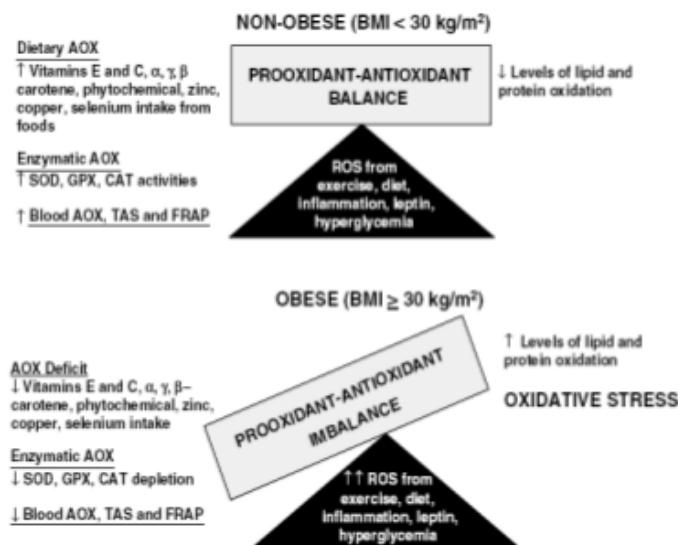
Selain aktivitas metabolisme otot skeletal yang meningkat, beban mekanik dan metabolik otot jantung juga meningkat sehingga menyebabkan peningkatan konsumsi oksigen otot jantung. Hasil penelitian Vincent *et al.* 1999, menunjukkan peningkatan stres oksidatif pada tikus obes (fa/fa). Sedikitnya empat mekanisme potensial yang dapat berkontribusi pada peroksidasi lipid myocardial oleh karena obesitas yaitu (1) peningkatan kerja jantung dengan konsekuensi produksi radikal melalui respirasi mitokondria; (2) peningkatan deposisi lemak yang meningkatkan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) di jantung; (3) menurunnya kapasitas antioksidan myocardial; (4) peningkatan kecepatan pembentukan radikal superoksid dan

hidroksil. Berdasarkan penelitian oleh Vincent *et al.* (2001) dari keempat mekanisme tersebut, yang paling berhubungan erat dengan jejas oksidatif myocardial adalah kandungan lipid di myocardial.

c. Pertahanan Antioksidan Tubuh yang Tidak Adekuat

Pertahanan antioksidan enzimatik, nonenzimatik dan dari diet sangat diperlukan untuk memelihara keseimbangan antioksidan-prooksidan di jaringan. Pada anak-anak obes dengan sindrom multimetabolik ditemukan penurunan antioksidan vitamin E dan A dan status total antioksidan. Mekanisme penurunan status antioksidan tersebut kemungkinan multifaktorial yakni (1) asupan vitamin yang rendah (2) absorpsi vitamin yang rendah; (3) peningkatan utilisasi antioksidan vitamin; (4) peningkatan pool jaringan adiposa pada orang obes dapat menangkap α -tocopherol sehingga menurunkan availabilitas vitamin E (Molnar *et al.*, 2004).

Pertahanan antioksidan yang tidak adekuat dimulai dari asupan antioksidan protektif dan fitokimia di dalam diet yang rendah. Individu obes memiliki asupan bahan makanan yang kaya fitokimia (buah-buahan, sayuran, gandum, biji-bijian) yang lebih rendah dibandingkan nonobes.



Gambar 4.3. Keseimbangan prooksidan-antioksidan pada non-obes (atas) dan obes (bawah). (Vincent & Taylor, 2006)

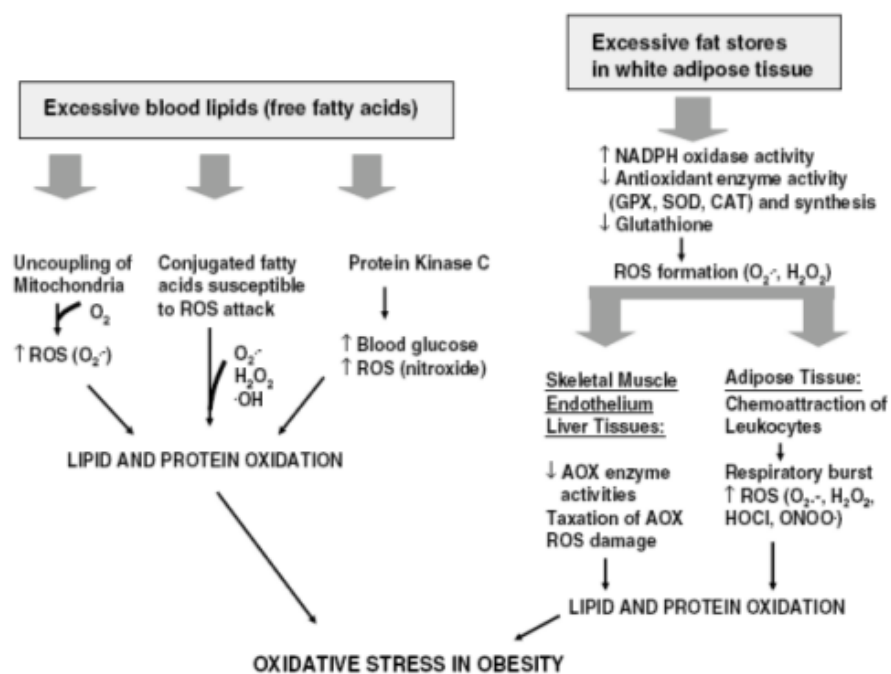
Asupan fitokimia berkorelasi terbalik dengan lingkar pinggang, IMT dan peroksidasi lipid plasma. Kadar antioksidan diet (β-carotene, vitamin E dan C) di serum dan kadar mineral runutan (kofaktor enzim antioksidan, zinc dan selenium) ditemukan lebih rendah pada obes dibandingkan non-obes. Kadar antioksidan diet juga berkorelasi terbalik dengan derajat adipositas (Vincent & Taylor, 2006).

d. Lipid dan oksidisabilitas lipid

Obesitas ditandai dengan peningkatan asupan lemak diet, peningkatan cadangan lemak dan trigliserida intraseluler yang berlebihan disertai dislipidemia. Peningkatan trigliserida dan asam lemak bebas (FFA) merupakan temuan awal pada individu obes dengan insulin resisten dan pasien diabetik yang sering berkorelasi dengan disfungsi endotel. Kadar asam lemak jenuh, palmitat dan stearat yang tinggi dalam plasma menginduksi ROS di endotelial (Schleicher & Friess, 2007).

Jalur terkait lipid yang berkontribusi terhadap stres oksidatif disajikan pada Gambar 4.4. Asam lemak berlebih dalam darah terlibat dalam tiga jalur intraseluler pembentukan ROS meliputi mitokondria, isomer asam lemak spesifik dan jalur sinyaling sel. Lemak berlebih di adiposit menurunkan antioksidan dan menarik lekosit menuju jaringan adiposa, kedua jalur ini menghasilkan ROS dan meningkatkan stres oksidatif (Vincent & Taylor, 2006).

Stres oksidatif mungkin terjadi akibat metabolik trigliserida intraseluler. Sebagai contoh, dengan menekan transporter adenin nukleotida mitokondria, kelebihan trigliserid dapat meningkatkan produksi $O_2^{\cdot-}$ di dalam rantai transpor elektron di mitokondria, dan ini menurunkan adenin difosfat intramitokondrial. Elektron kemudian terakumulasi di dalam rantai transpor elektron dan bereaksi dengan O_2 membentuk $O_2^{\cdot-}$ (Vincent & Taylor, 2006).



Gambar 4.4. Lipid menghasilkan stres oksidatif pada obes (Vincent & Taylor, 2006)

Abdominal atau visceral adipositas juga terkait dengan peningkatan FFA. FFA meningkatkan glukosa darah dan memproduksi radikal nitroksid di jaringan polos pembuluh darah dan sel endotel melalui mekanisme protein kinase C. FFA juga dapat menginduksi *oxidative respiratory burst* di dalam sel lemak putih dan secara akut meningkatkan pembentukan ROS ($O_2^{\bullet-}$, hypochlorous acid, $ONOO^{\bullet}$) pada kultur sel. Lipid menyediakan substrat untuk oksidasi, memicu pembentukan radikal, dan meningkatkan akumulasi produk oksidatif, terutama di jaringan lemak putih. Sebagai akibatnya, oksidasi lipid meningkatkan risiko trombotik, disfungsi endotel dan aterosklerosis (Vincent & Taylor, 2006).

BAB V

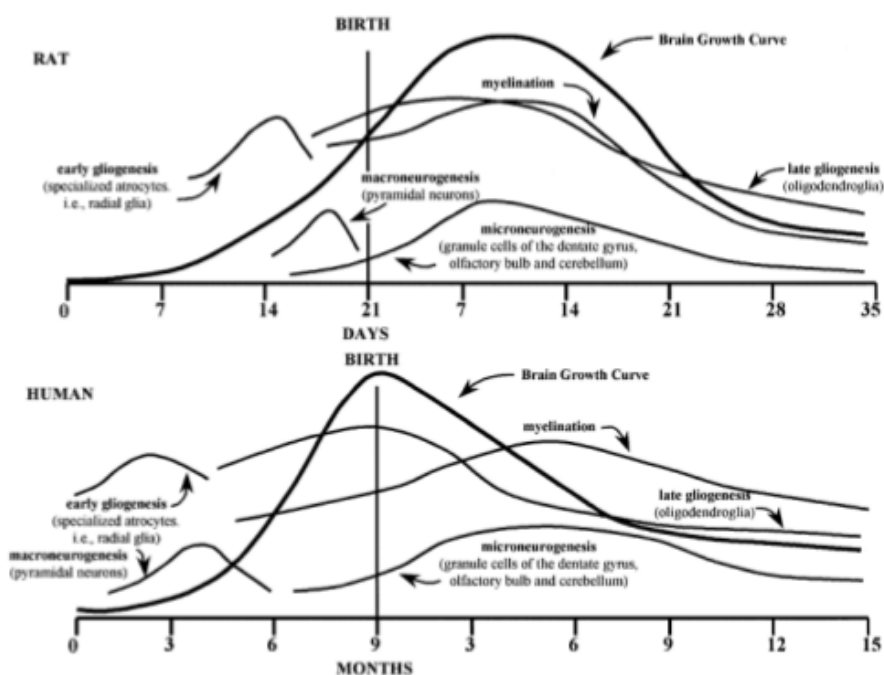
DAMPAK MALNUTRISI TERHADAP BERBAGAI ORGAN

5.1 DAMPAK TERHADAP OTAK

Peran nutrisi pada awal kehidupan berpengaruh dalam perkembangan kognitif, terutama pada periode kritis saat perkembangan otak. Selama masa perkembangan otak, terjadi berbagai proses seperti neurogenesis, gliogenesis, migrasi sel, diferensiasi sel, mielinisasi, pembentukan sinaps serta pembentukan dan pengeluaran neurotransmitter. Pada beberapa bagian wilayah otak terjadi perbedaan proses ini, namun tidak ada yang bersifat fundamental (Morgan *et al.*, 2002). Pada manusia periode kritis terjadi pada minggu ketiga masa gestasi hingga usia 2 tahun fase kehidupan sedangkan pada tikus periode kritis dari minggu pertama masa gestasi hingga akhir minggu ketiga setelah dilahirkan. Pada periode kritis ini, gangguan nutrisi berpotensi dapat menyebabkan gangguan morfologi, neuro-fisiologi, neuro-kimia dan fungsional yang bersifat *irreversibel* (Laus *et al.*, 2011).

Malnutrisi protein pada hewan coba terutama dari golongan hewan pengerat sering digunakan sebagai model penelitian malnutrisi awal. Proses perkembangan sistem saraf pusat tikus mirip dengan manusia. Perbedaan spesifik terletak pada maturitas otak (Gambar 5.1). Siklus hidup yang pendek memungkinkan dilakukan penelitian dalam beberapa generasi

sehingga perkembangan pada model hewan coba terutama perubahan biologi dan tingkah laku dapat dipelajari (Morgan *et al.*, 2002; Laus *et al.*, 2011). Proses memori spasial melibatkan formasio *hippocampus* yang berperan dalam pembentukan peta kognitif spasial. *Hippocampus* merupakan struktur yang paling cocok untuk menguji efek pembatasan diet atau malnutrisi selama periode sebelum dan sesudah melahirkan (Diaz-Cintra *et al.*, 2007).



Gambar 5.1. Perbandingan perkembangan otak tikus dan otak Manusia (Morgan *et al.*, 2002)

Interpretasi neuropsikologikal terhadap proses kognitif pada anak-anak dengan malnutrisi melibatkan banyak kortek di otak. Hal ini merujuk pada dampak malnutrisi terhadap gangguan yang terjadi pada kortek di otak antara lain: kortek prefrontal dorsolateral (performa yang rendah pada tes atensi, *fluency*,

working memory); kortek parietal kanan (performa rendah pada tes fungsi visuospasial); dan kortek temporal bilateral (performa rendah untuk tes komprehensif, *verbal learning* dan *memory visual*).

Efek merugikan malnutrisi terhadap perkembangan kognitif ini akibat gangguan proses maturasi struktural dan fungsional neuron berupa keterlambatan mielinisasi dan penurunan *arborisasi* dendritik (Kar *et al.*, 2008). Malnutrisi juga menyebabkan gangguan tingkah laku pada hewan coba. Hal ini terjadi akibat gangguan pada lokomotor dan aktivitas eksplorasi hewan coba (Soares *et al.*, 2013).

Malnutrisi protein memiliki efek terhadap perubahan morfologi, neurokimia dan neurofisiologi pada formatio hippocampus. Pada periode *prenatal*, malnutrisi protein menyebabkan defisit dari total permukaan dan volume *plexus* dari *mossy fiber* lapisan *hippocampus* (Cintra *et al.*, 1997^a). Studi terhadap sel granula pada *gyrus dentatus* dan sel piramidal CA3 *hippocampus*, menunjukkan malnutrisi protein berpengaruh terhadap semua sel tersebut, dengan efek yang dominan pada *gyrus dentatus* (Cintra *et al.*, 1997^b).

Penelitian Lukoyanov dan Andrade (2000), menemukan gangguan morfologi pada malnutrisi protein di awal kehidupan berupa kehilangan sinaps utuh antara *mossy fiber* dan dendrit pada lapisan CA3 sel piramidal *hippocampus* sebesar 30%. Perubahan pada morfologi lain berupa jumlah neuron yang menurun, hipomeilinisasi dan gangguan proliferasi sel. Pada tahap lanjut, malnutrisi berefek pada gangguan diferensiasi sel, termasuk ukuran, kompleksitas, *synaptogenesis* dan *arborisasi* dendritik. Gangguan neurofisiologi akibat malnutrisi berupa perubahan pada metabolisme dan *propagasi* sinyal (Georgieff, 2007).

Pengamatan pada neurogenesis akibat malnutrisi protein menunjukkan penurunan neurogenesis prenatal pada sel granulus dentatus di *formatio hippocampus* (Debassio *et al.*, 1994). Penelitian lain menemukan bahwa pembatasan protein pada awal kehidupan menyebabkan penurunan progenitor neural di *hippocampus*. Hal ini menyebabkan penurunan pengenalan terhadap objek saat dewasa (de Godoy *et al.*, 2013). Pada neurofisiologi perubahan terjadi pada metabolisme dan penyebaran sinyal (Georgieff, 2007).

Pembatasan diet saat kehamilan pada hewan coba berpengaruh terhadap performa secara konsisten terhadap tugas kognitif. Semua kelompok perlakuan dengan pembatasan protein mengalami gangguan respon pada *operan conditioning*. Hal ini disebabkan pembatasan protein selama masa kehamilan, meningkatkan sirkulasi androgen dan glukokortikoid pada induk tikus. Peningkatan glukokortikoid pada kehamilan akan mengganggu perkembangan otak yang selanjutnya akan mempengaruhi tingkah laku pada hewan coba. Malnutrisi pada periode prenatal juga menyebabkan penurunan motivasi nafsu makan, yang disebabkan pengaruh androgen terhadap nafsu makan sesudah kelahiran (Reyes-Castro *et al.*, 2011).

Selama periode *postnatal*, malnutrisi protein dapat mengganggu tingkat glukokortikoid seperti kadar kortikosteron plasma. Malnutrisi juga dapat menyebabkan penurunan jumlah reseptor glukokortikoid pada *hippocampus* dan gangguan sensitivitas pada HPA. Hal ini menyebabkan respon organisme terhadap stres akan lebih meningkat (Sampaio *et al.*, 2008). Pada sejumlah neuron *hippocampus*, sel granulus pada *gyrus dentatus* paling mudah terkena dampak dari pembatasan nutrisi khususnya pada lapisan CA1. Penurunan total neuron pada sel granulus ini dapat berdampak pada perubahan tingkah laku (Soares *et al.*, 2013).

Malnutrisi mempengaruhi asupan *decahexoenoic acid* (DHA) yang dibutuhkan oleh otak sebagai modulator ekspresi gen pembuat membran sel neuron. Kekurangan asupan DHA dapat menyebabkan perubahan kemampuan membran sel neuron untuk mengikat ligan dan mengaktivasi enzim, sehingga aktivitas reseptor, pengenalan antigen dan mobilitas lateral didalam *lipid bilayer* juga akan terganggu. DHA berperan sebagai modulator ekspresi gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel (Ouellet, 2009).

5.1.1 Dampak Kwashiorkor terhadap Kerusakan Pada Hipokampus

Formatio hipokampus terlibat dalam *learning* dan *memory* yaitu berperan pada konstruksi peta spasial kognitif terhadap lingkungan sekitar. Dengan peta ini digunakan oleh hewan untuk mengidentifikasi perbedaan tempat (situasi). Informasi yang masuk akan diorganisasikan kedalam working memory sebagai memori jangka pendek. Dalam studi spasial kognitif, *Morris water maze* sering digunakan sebagai alat uji (Valadares *et al.*, 2010).

Malnutrisi protein memiliki efek terhadap morfologi, neurokimia dan neurofisiologi pada formatio hipokampus. Pada penelitian Cintra *et al* (1997a) menemukan adanya deficit dari total permukaan dan volume plexus dari mossy fiber lapisan hipokampus pada malnutrisi protein pada periode prenatal. Pada studi terhadap sel granul pada gyrus dentatus dan sel pyramidal CA3 hipokampus, menunjukkan malnutrisi protein berpengaruh terhadap semua sel-sel tersebut, dengan efek yang dominan pada sel girus dentatus (Cintra *et al.*, 1997b).

Dalam paradigma yang sama terkait dengan malnutrisi protein menunjukkan adanya penurunan neurogenesis prenatal pada sel-sel granule dentatus pada formation hipokampus (Debassio *et al.*, 1994). Penelitian lain menemukan bahwa malnutrisi pada awal kehidupan menyebabkan penurunan progenitor neural hipokampus dan juga defisit terhadap pengenalan objek saat dewasa. Penelitian ini juga menemukan bahwa pembatasan protein pada awal kehidupan tidak menyebabkan gangguan pada proliferasi siklus cepat sel di SVZ (de Godoy *et al.*, 2013). Pada neurofisiologi perubahan terjadi pada metabolisme dan propagasi signal (Georgieff, 2007)

Pembatasan diet saat kehamilan berpengaruh terhadap performa secara konsisten pada tugas kognitif menggunakan variabel interval terjadwal. Hal ini terjadi juga pada hewan coba dengan alat uji lain yang menguji kecepatan belajar. Semua kelompok perlakuan pembatasan protein mengalami gangguan respon pada *operan conditioning*. Hal ini disebabkan pembatasan protein selama masa kehamilan terjadi peningkatan sirkulasi androgen dan glukokortikoid pada induk tikus. Peningkatan glukokortikoid pada kehamilan akan mengganggu perkembangan otak dan selanjutnya akan mempengaruhi tingkah laku pada hewan coba. Malnutrisi pada periode prenatal juga menyebabkan penurunan motivasi nafsu makan. Hal ini disebabkan pengaruh androgen terhadap nafsu makan postnatal (Reyes-Castro *et al.*, 2011).

Selama periode postnatal, malnutrisi protein dapat mengganggu tingkat glukokortikoid seperti kadar kortikosteron plasma. Malnutrisi juga dapat menyebabkan penurunan jumlah reseptor glukokortikoid pada hipokampus, gangguan sensibilitas pada HPA yang konsekuensinya menyebabkan respon organisme terhadap stres lebih meningkat (Sampaio *et al.*, 2008). Pada

sejumlah neuron hipokampus, sel-sel granul pada girus dentatus paling mudah terkena dampak dari pembatasan nutrisi khususnya pada lapisan CA1. Penurunan total neuron pada sel-sel granul ini dapat berdampak pada perubahan tingkah laku (Soares *et al.*, 2013).

5.1.2 Dampak Kwashiorkor terhadap Gangguan Kognitif

Peran nutrisi pada awal kehidupan berpengaruh dalam perkembangan kognitif. Salah satu berhubungan dengan periode kritis pada saat perkembangan otak. Selama masa perkembangan ini regulasi terjadi berupa neurogenesis dan gliogenesis, migrasi sel, deferensiasi sel, myelinisasi, pembentukan sinaps dan pembentukan serta pengeluaran neurotransmitter. Pada beberapa bagian wilayah otak terjadi perbedaan proses ini, namun tidak ada yang bersifat fundamental. Perbedaan antara manusia dan tikus lebih pada waktu kelahiran dan hubungannya dengan fase maturasi otak (Morgan *et al.*, 2002). Pada manusia periode kritis terjadi pada minggu ketiga masa gestasi hingga usia 2 tahun fase kehidupan sedangkan pada tikus, periode kritis dari minggu pertama masa gestasi hingga akhir minggu ketiga setelah dilahirkan. Pada Periode kritis ini, gangguan nutrisi berpotensi dapat menyebabkan gangguan morfologi, neurofisiologi, neurokimia dan fungsional yang bersifat *irreversibel* (Laus *et al.*, 2011).

Perubahan morfologi seperti pada penelitian Lukoyanov dan Andrade (2000) menemukan bahwa malnutrisi protein pada awal kehidupan dapat menyebabkan 30% kehilangan sinaps utuh antara serabut mossy dan dendrit pada lapisan CA3 sel-sel pyramidal hipokampus. Perubahan pada morfologi lain berupa jumlah neuron yang menurun, hipomeilinisasi dan gangguan proliferasi sel. Pada tahap lanjut berefek pada gangguan

deferensiasi sel, termasuk ukuran, kompleksitas, synaptogenesis dan arborisasi dendritik. Pada neurofisiologi perubahan terjadi pada metabolisme dan propagasi signal (Georgieff, 2007).

Perkembangan proses kognitif dipengaruhi oleh dua hal yaitu usia dan status nutrisi. Interpretasi neuropsikologikal terhadap proses kognitif pada anak-anak dengan malnutrisi melibatkan kortek secara keseluruhan. Ini merujuk pada deficit yang terjadi pada kortek prefrontal dorsolateral (performa yang rendah pada tes atensi, fluency, working memory) parietal kanan (performa rendah pada tes fungsi visuospasial), kortek temporal bilateral (performa rendah untuk tes komprehensif, *verbal learning* dan *memory visual*) serta kortek prefrontal. Efek merugikan malnutrisi terhadap perkembangan kognitif ini akibat gangguan proses maturasi struktural dan fungsional neuron berupa terlambatnya mielinisasi dan penurunan arborisasi dendritik (Kar *et al.*, 2008). Gangguan tingkah laku terjadi akibat gangguan pada lokomotor dan aktivitas eksplorasi hewan coba (Soares *et al.*, 2013).

Salah satu teori tentang keterlibatan sintesa protein dalam learning dan memori adalah keterlibatan *cyclic adenosine monophosphate*/Protein Kinase A (cAMP/PKA) yang memediasi *signalling* terhadap proses *learning* dan *memory*. Koneksi antara sintesis protein dan pembentukan memori tergantung pada sinaptik fasilitasi. Peran penting dari faktor *cAMP respon binding protein* (CREB) dalam bentuk plastisitas dan rapamisin sensitif pembentuk protein, juga peran penting dari reseptor NMDA dalam *signalling* dan stimulasi ekspresi gen dalam pembentukan protein akan menghasilkan sinaptik plastisitas dan *long term memory* (Hernandes & Abel, 2008).

5.2 DAMPAK TERHADAP TULANG DAN OTOT

Protein adalah nutrisi yang sangat penting untuk homeostasis seluler dan jika mengalami defisiensi protein selama masa kehamilan yang dikenal sebagai prenatal malnutrisi, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan sehingga menyebabkan perubahan jaringan dan struktur organ seperti penurunan berat badan fetus dan abnormalitas ezimatik dan biokimia (Alves *et al.*, 2008). Hewan coba yang mengalami malnutrisi berat dan lama dari awal masa perkembangan, akan mengalami gangguan pertumbuhan dan pertumbuhan abnormal dari struktur dan komposisi tulang. Anak-anak dengan malnutrisi memiliki tinggi badan yang lebih pendek dan tulang menutup lebih awal pada masa perkembangan dibanding normal. Gangguan pertumbuhan dan maturasi tulang ditemukan terutama pada anak dengan kekurangan kalori (marasmus) dan kekurangan protein (kwashiorkor).

Hasil penelitian dari Branca *et al.* (1992) menunjukkan bahwa turnover tulang dan kartilago pada anak-anak usia 13 bulan yang mengalami malnutrisi lebih rendah jika dibandingkan dengan anak-anak yang telah mengalami perbaikan gizi. Tidak terdapat perbedaan nilai tekanan *turnover* antara anak-anak yang marasmus, marasmus-kwashiorkor dan kwashiorkor. Defisiensi nutrisi berkontribusi terhadap kerusakan tulang (bone loss) yang berhubungan dengan usia. Sejumlah nutrisi, dan asupan protein serta calcium yang rendah dihubungkan dengan insidensi yang tinggi dari fraktur. Kepadatan mineral tulang secara signifikan lebih rendah pada pria tua dengan asupan protein yang rendah. Dengan kata lain suplementasi protein dapat menurunkan komplikasi pasca fraktur dan mengurangi keroposan tulang (osteoporosis). Aktivitas pembentukan tulang, pada beberapa

spesies diet rendah energy protein menurunkan sintesis kolagen dan mengganggu pembentukan kortikal dan trabekuler tulang yang terjadi pada masa pertumbuhan. Gangguan pembentukan tulang dapat terjadi akibat penurunan serum *insulin-like growth factor I* (IGF-I). Pada pria dan wanita tua yang asupan rendah protein dapat menurunkan tingkat sirkulasi IGF-I, dan akan kembali normal jika asupan proteinya diperbaiki. (Bourrin *et al.*, 2000).

Jaringan otot skeletal sangat rentan terhadap malnutrisi protein, karena jaringan otot merupakan salah satu tempat penyimpanan protein di tubuh. Ketika terjadi kekurangan diet protein, maka jaringan otot akan menjadi target penurunan massa otot, modifikasi fase pertumbuhan dan deferensiasi dari serabut otot. Saat kelahiran maturitas serabut otot tergantung pada status nutrisi dan malnutrisi energi berdampak pada otot skelet jika ini terjadi selama fase myogenesis maka dapat mengganggu sejumlah tipe serabut otot. Hasil penelitian dari Alves *et al.* (2008) menunjukkan berat otot pada kelompok malnutrisi lebih rendah, dengan diameter otot lebih kecil. Dengan metode identifikasi reaksi m-ATPase menunjukkan reaksi yang lambat. Pada pemeriksaan reaksi NADH-TR menunjukkan oksidasi yang lambat, oksidasi glikolitik cepat dan glikolitik cepat.

5.3 DAMPAK TERHADAP KELENJAR ENDOKRIN

Pembatasan protein pada induk tikus hamil dengan kalori yang cukup selama masa kehamilan membuat gangguan perkembangan terhadap kelenjar endokrin khususnya pankreas pada anak tikus. Fetus dan neonatus, khususnya sel beta lebih kecil dan kandungan insulin pada pancreasnya lebih rendah dibanding kontrol. Ukuran pulau Langerhans mengalami penurunan akibat proliferasi sel pada pulau Langerhans

mengalami pengurangan dan sel beta pancreas mengalami apoptosis. Proses apoptosis sel beta pancreas terjadi karena mengalami penurunan ketahanan faktor IGF-I dan IGF-II pada sel beta normal dan fase G1 dari sel beta pancreas tersebut di perpanjang. Dalam keadaan ini fungsi dari sel beta tersebut juga mengalami penurunan, dengan menunjukkan sekresi insulin menurun 50% disbanding control. Dari gambaran jaringan, juga terlihat penurunan vaskularisasi pulau Langerhans (Hoet et al., 2000).

5.4 DAMPAK TERHADAP PEMBULUH DARAH

Peningkatan tekanan darah akibat dari protein malnutrisi terjadi sejak masa janin. Pada tikus, maternal dengan diet rendah protein (9%) di banding yang normal (18%) berhubungan dengan pertumbuhan fetus yang abnormal dan belakangan terjadi peningkatan tekanan darah. Aktivitas enzim di plasenta yaitu 11 β hydroxy-steroid-dehydrogenase menurun saat induk diberi diet rendah protein sejak kehamilan. Dalam kondisi ini aktivitas enzim angiotensin converting enzyme plasma meningkat secara permanen (Hoet et al., 2000).

Struktur pembuluh darah pada berbagai organ juga mengalami gangguan pada anak tikus ketika induknya diberi diet rendah protein selama masa gestasi. Saat masa kelahiran struktur pembuluh darah pada korteks cerebri hewan yang diberi diet rendah protein memiliki kepadatan pembuluh darah yang lebih rendah dibandingkan diet normal. Kepadatan pembuluh darah dapat diperbaiki pada hewan coba saat dewasa ketika diberikan diet protein 20% diberikan sejak awal kelahiran (Bennis-Taleb et al., 1999).

5.5 DAMPAK TERHADAP GINJAL

Berat ginjal pada neonatus menurun pada diet dengan rendah protein yang diberikan pada induk yang hamil seperti pada tikus dan beberapa primata. Pada tikus, glomerulus matur mengalami penurunan jumlah sedangkan glomerulus immature mengalami peningkatan jumlah pada ginjal dari anak tikus yang diberi diet 5% protein sejak 8 hari masa gestasi. Total jumlah nefron relatif menurun dibanding kontrol pada tikus yang diberi diet kurang protein sejak masa gestasi baik mulai hari ke 8, 14, dan 22. Pada hewan coba tersebut juga mengalami penurunan massa nefron sebanyak 13% serta terjadi kenaikan tekanan darah sebesar 13 mmHg dibanding control pada usia 4 minggu pasca kelahiran. Penurunan ukuran ginjal dan peningkatan tekanan darah ini menetap hingga usia 19 minggu (Hoet *et al.*, 2000).

BAB VI

PENANGGULANGAN MALNUTRISI DENGAN KEARIFAN LOKAL

6.1 PEMANFAATAN IKAN SELUANG UNTUK MENANGGULANGI STUNTING DAN KWASHIORKOR

5

Ikan Seluang merujuk kepada ke semua spesies *Rasbora spp.* Ikan seluang merupakan ikan yang banyak terdapat di sungai ASEAN, termasuk Malaysia, Brunei, dan Indonesia. Ikan ini bersisik seperti ikan lampam tetapi berbentuk tirus seperti anak ikan Jelawat. Ukuran panjang antara 2-4 inci. Beberapa subspecies ikan seluang antara lain *Rasbora argyrotaenia*, *Rasbora daniconius*, *Rasbora dusonensis*, dan *Devario regina*.

Ikan seluang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia. Di Kalimantan Selatan ikan ini didapat dengan sangat mudah di sungai-sungai dan hampir tersedia setiap hari. Hasil penelitian terhadap 100 gram ikan seluang diketahui kandungan zat gizinya yang disajikan pada Tabel 6.1.

112

Penelitian pada ikan seluang yang berbeda dan asal yang berbeda dapat menghasilkan perbedaan hasil yang didapat karena berbagai faktor yang mempengaruhi. Khusus untuk ikan seluang yang ada di Kalimantan Selatan kandungan zat gizi yang pernah diteliti antara lain hasil penelitian Noor (1993) dalam 100 gram ikan seluang asal Sungai Barito mengandung protein 18 gram, lemak 20 gram, air 52 gram dan abu 10 gram. Analisa kandungan zat gizi lebih spesifik dilakukan oleh Yunanto *dkk*

(2014), diperoleh data bahwa ikan seluang asal Kalimantan selatan memiliki kandungan zat gizi seperti yang tersaji pada Tabel 6.2.

Tabel 6.1. Kandungan nutrisi/gizi pada 100 gram ikan seluang

Zat gizi	Kandungan
Energy	361 KKal
Protein	10 gram
Lemak	3,2 gram
Karbohidrat	5,3 gram
Kalsium	80 mg
Fosfor	224 mg
Zat besi	4,7 mg
Vitamin A	86 IU
Vitamin B1	0,03mg
Vitamin C	0 mg

Sumber : keju.blogspot.com (2012)

Pada penelitian Triawanti dkk dari tahun 2015-2016 dilakukan kajian untuk membuktikan potensi pangan yang ada di Kalimantan Selatan yaitu ikan seluang sebagai sumber nutrisi selain untuk tindakan preventif stunting juga sebagai tindakan kuratif mengatasi dampak buruk kwashiorkor. Ikan merupakan sumber protein dan kalsium yang tinggi, terutama ikan-ikan yang dikonsumsi secara keseluruhan daging dan tulangnya. Ikan seluang (*Rasbora spp.*) merupakan ikan sungai yang dikenal dan dikonsumsi luas oleh masyarakat Kalimantan Selatan dan termasuk dalam ikan endemik Kalimantan dan Sumatera.

Tabel 6.2. Kandungan nutrisi pada 100 gram ikan seluang asal Kalimantan Selatan

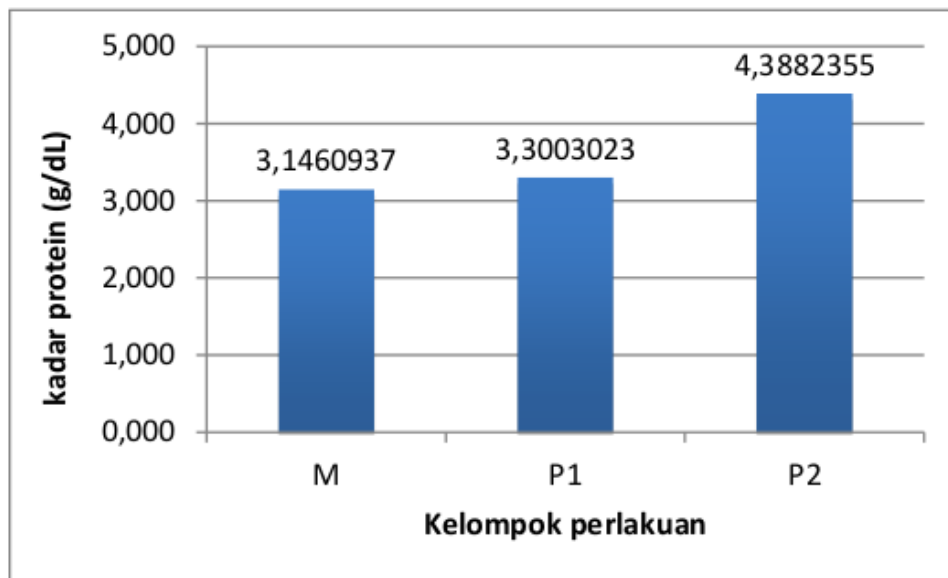
Zat gizi	Kadar (%b/b)
Ca	1,6
Fe	19,9 ppm
P	1,67
Zn	122,7 ppm
Asam oleat	11,77
Asam linoleat	7,33
DHA	1.04
Aspartat	3,71
Glutamat	4,98
Serin	1,94
Glisin	3,06
Histidin	1,82
Arginin	3,05
Threonin	2,15
Alanin	2,83
Prolin	1,92
Valin	2,41
Metionin	0,48
Isoleusin	2,07
Leusin	3,62
Phenilalanin	2,37
Lisin	4,81
Sistin	0,32
Tirosin	1.62

Sumber : Yunanto et al., 2014

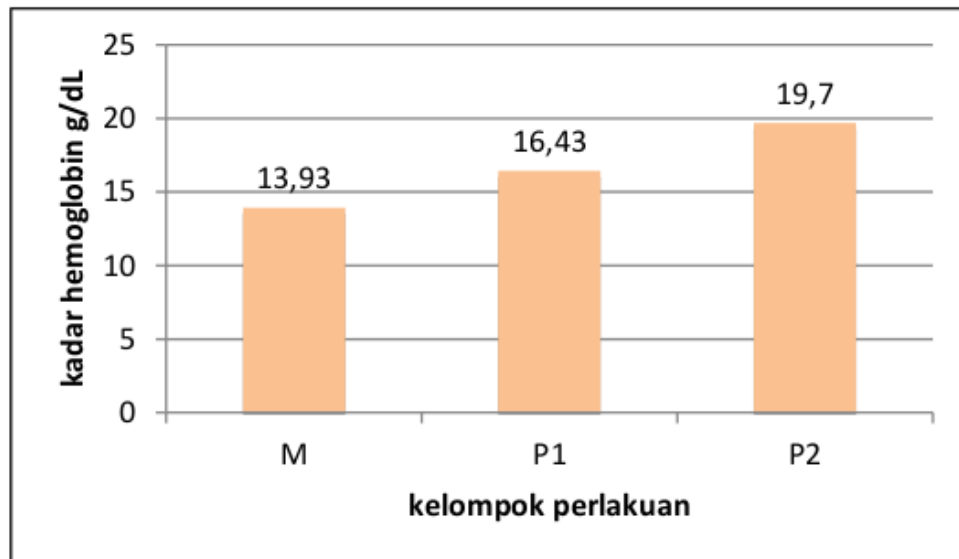
6.1.1 Ikan Seluang Meningkatkan Kadar Protein dan Hemoglobin Pasca Malnutrisi

Hasil penelitian Triawanti dkk (2016^b) menunjukkan bahwa pada kelompok tikus malnutrisi yang diberi pakan seluang memiliki kadar protein dan hemoglobin yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus malnutrisi yang diterapi pakan standar biasa (Gambar 6.1 dan 6.2). Pada penelitian tersebut pemberian pakan rendah protein dan lemak selama 8 minggu dapat

membuat tikus mengalami kwashiorkor. Hal ini ditunjukkan dengan kadar protein tikus kurang dari 4,7 g/dL (Gambar 6.1). Setelah pemberian pakan standar dan pakan seluang selama 4 minggu, terlihat ada perbedaan bermakna antara kelompok yang malnutrisi sebelum diterapi dengan kelompok yang telah diberi pakan standar dan seluang (Gambar 6.1).



Gambar 6.1. Rerata kadar protein tikus malnutrisi (M), tikus malnutrisi setelah diberi pakan standar (P1) dan tikus malnutrisi setelah diberi pakan seluang (P2) selama 4 minggu ($p=0,001$).



Gambar 6.2 Rerata kadar Hemoglobin tikus malnutrisi (M), tikus malnutrisi setelah diberi pakan standar (P1) dan tikus malnutrisi setelah diberi pakan seluang (P2) selama 4 minggu ($p=0,001$).

Pada kelompok yang diberi pakan seluang menunjukkan kadar protein serum yang paling tinggi. Hal ini terjadi karena ikan seluang memiliki kandungan protein yang tinggi dan asam amino esensial yang lengkap. Asam amino esensial ini diperlukan tubuh untuk mensintesis berbagai protein dalam tubuh. Kekurangan asam amino esensial membuat sintesis protein terganggu yang pada akhirnya mengganggu pertumbuhan dan perkembangan. Kekurangan kalori dan protein menyebabkan resistensi hormon pertumbuhan (Flier & Underhill, 1997).

Protein yang berasal dari makanan akan dicerna oleh sistem pencernaan menjadi asam amino-asam amino. Kemudian asam amino akan diabsorpsi dan diubah menjadi protein fungsional maupun struktural yang dibutuhkan tubuh. Selain itu asam amino yang diserap juga menjadi sumber nitrogen bagi senyawa non protein lainnya.

Defisiensi protein selain menyebabkan pertumbuhan terhambat juga dapat terjadi anemia. Anemia adalah suatu kondisi dimana kadar hemoglobin dibawah normal. Hemoglobin dibentuk dari senyawa heme yang didalamnya mengandung zat besi (Fe^{2+}) dan molekul protein globin. Kedua unsur zat tersebut baik Fe maupun protein harus terpenuhi dengan baik. Ikan seluang memiliki kadar Fe sebesar 19,9 ppm dan protein yang cukup tinggi sehingga dapat digunakan untuk mencegah anemia.

Pada penelitian ini terlihat juga bahwa setelah diberi pakan rendah protein dan lemak, tikus selain mengalami hipoproteinemia, kadar hemoglobinnnya pun lebih rendah dari tikus normal (14-18 g/dL). Ini menunjukkan bahwa telah terjadi anemia pada tikus tersebut. Setelah pemberian pakan standar dan pakan seluang selama 4 minggu terlihat adanya perbedaan kadar hemoglobin secara bermakna (Gambar 6.2). Kadar hemoglobin pada kelompok tikus malnutrisi setelah diberi pakan seluang lebih tinggi dibanding dengan kelompok yang diebri pakan standar. Ini menunjukkan kandungan protein dan zat besi yang terdapat dalam ikan seluang mampu memperbaiki kondisi anemia pada tikus.

Tidak semua zat besi yang berada dalam makanan dapat diserap tubuh karena bentuk besi didalam makanan berpengaruh terhadap penyerapannya atau kurangnya asupan makanan hewani. Besi hem merupakan bagian dari hemoglobin dan mioglobin yang terdiri atas asam amino yang mengikat besi dan membantu penyerapan besi. Sumber besi yang mudah diserap (*heme iron*) terdapat didalam daging hewan seperti daging, ayam dan ikan, sedangkan besi *non heme iron* terdapat didalam telur, keju, sereal, kacang-kacangan, sayuran hijau dan jenis buah-buahan tidak dapat membantu penyerapan besi. Zat besi yang terkandung dalam ikan seluang termasuk zat besi hem yang

mudah diserap tubuh.

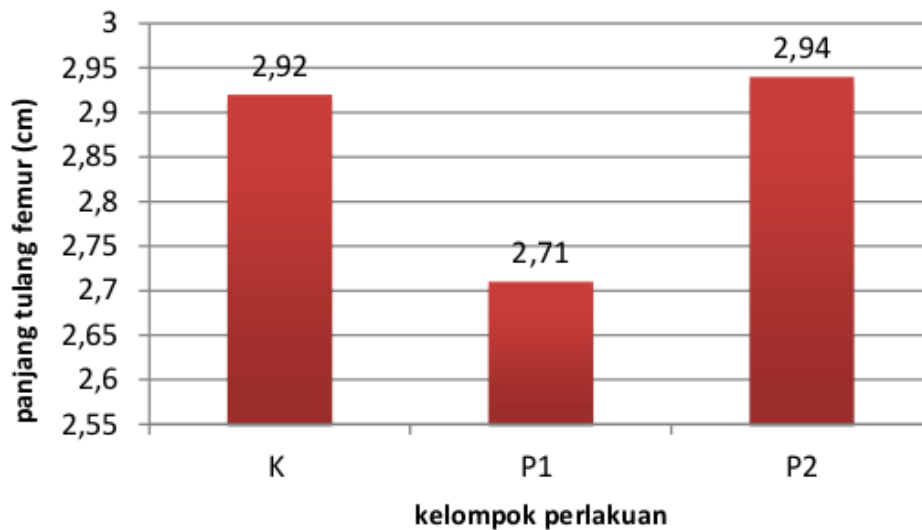
Selain zat besi, pembentukan Hb juga dipengaruhi oleh protein, asam folat dan vitamin B12. Asam amino glisin diperlukan untuk prekursor pembentukan senyawa porfirin, asam folat dan vitamin B12 diperlukan untuk pembentukan asam nukleat yang mempengaruhi pembentukan dan pematangan eritrosit. Dengan demikian apabila terjadi defisiensi zat-zat gizi tersebut maka risiko untuk mengalami anemia menjadi lebih besar. Ikan seluang selain mengandung zat besi juga mengandung asam amino glisin yang diperlukan untuk pembentukan heme, serta asam amino lain yang diperlukan untuk pembentukan protein globin.

6.1.2 Ikan Seluang Mengoptimalkan Pertumbuhan Tulang

Ikan seluang asal Kalimantan Selatan mengandung kalsium dengan kadar 1,8 gram/100 gram. Kandungan kalsium yang ada dalam ikan seluang dapat menjadi sumber kalsium untuk pertumbuhan tulang, terutama pada masa kanak-kanak. Kalsium merupakan salah satu nutrisi esensial yang sangat dibutuhkan untuk berbagai fungsi tubuh. Salah satu fungsi kalsium bagi tubuh adalah sebagai nutrisi untuk tumbuh, menunjang perkembangan fungsi motorik agar lebih optimal dan berkembang dengan baik. Tulang dan gigi berkontribusi sekitar 99% dari total kalsium tubuh dan sisanya ditemukan dalam darah. Ketika kadar kalsium darah menurun dalam tubuh, maka akan diganti oleh kalsium tulang sehingga dapat menjaga kadar kalsium darah (Suptijah *dkk*, 2012; Logesh *et al.*, 2012). Dalam penelitian Triawanti *dkk* (2016^a) dibuktikan ikan seluang mampu mencegah terjadinya stunting yang ditandai dengan panjang tulang dan kadar kalsium tulang tikus yang diberi seluang sama dengan yang diberi pakan standar dan lebih tinggi dibandingkan

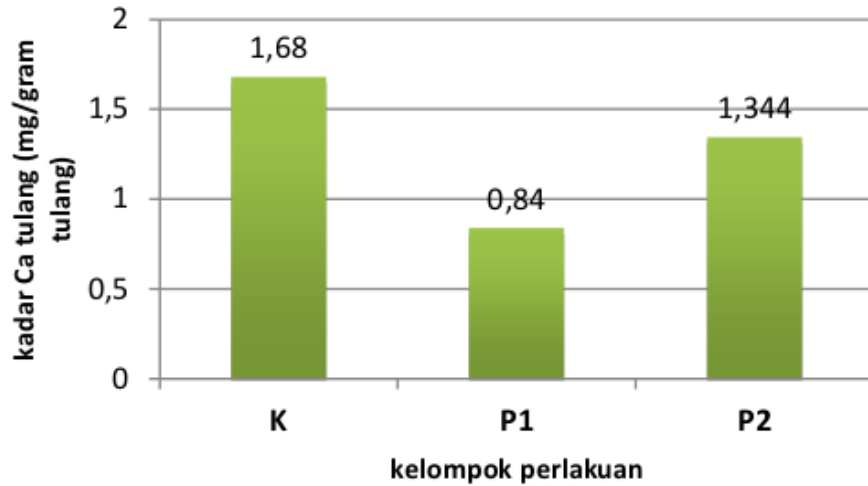
dengan yang diberi pakan rendah protein (Gambar 6.3 dan 6.4) Kadar IGF-1 tikus yang diberi pakan seluang juga lebih tinggi dibandingkan yang diberi pakan standar dan pakan rendah protein (Gambar 6.5).

Ikan seluang dikonsumsi oleh masyarakat tanpa dibuang tulangnya, sehingga kebutuhan kalsium dapat terpenuhi dengan cukup. Konsumsi kalsium yang disertai dengan vitamin D dari sinar matahari dapat membantu pertumbuhan tulang panjang (lengan dan tungkai) dan mengoptimalkan kesehatan tulang. Kesehatan tulang ditandai dengan ukuran selnya yang lebih besar, densitas dan remodeling tulang lebih baik (Prentice *et al.*, 2006). Pada orang yang mengalami kekurangan asupan kalsium maka densitas atau kepadatan tulang menjadi berkurang. Hal ini terjadi melalui mekanisme regulasi pengaturan kadar kalsium darah. Apabila asupan kalsium kurang maka kadar kalsium dalam darah akan menurun dan segera direspon oleh hipofisa dengan cara melakukan stimulus pada kelenjar paratiroid untuk menghasilkan hormon paratiroid (PTH). Hormon paratiroid merangsang pembentukan sitokin yaitu interleukin-1, interleukin-6, dan tumor necrosis factor (IL-1, IL-6, dan TNF) di dalam tulang. Sitokin mengaktifasi osteoklas untuk merangsang absorpsi kalsium di dalam tulang dan melepaskan ke dalam darah. Adanya penyerapan kalsium dari tulang akan menimbulkan suatu kondisi penurunan kepadatan tulang yang disebut osteoporosis (Siki, 2009).



Gambar 6.3 Rerata panjang tulang tikus *Rattus norvegicus* setelah pemberian perlakuan selama 8 minggu ($p < 0,05$). K=kelompok kontrol, P1=kelompok yang diberi pakan rendah protein dan lemak, P2=kelompok yang diberi pakan seluang

Terbukti pada penelitian Triawanti dkk (2016^a) pada kelompok yang diberi pakan rendah protein dan lemak memiliki kadar kalsium tulang yang paling rendah (**Gambar 6.4**). Sementara antara kelompok yang diberi pakan standar dan pakan seluang tidak jauh berbeda. Kepadatan tulang ditentukan oleh keseimbangan dinamik antara proses pembentukan dan resorpsi tulang. Bila pertumbuhan linear dan volume masa tulang maksimal telah tercapai, proses *remodelling* bertujuan untuk mempertahankan masa tulang (Ganong, 2008; Kurniawan *et al.*, 2012). Jaringan tulang tumbuh dan berkembang dipengaruhi oleh faktor genetik, nutrisi dan fungsi hormonal yang mempengaruhi laju pertumbuhan, bentuk tulang, serta ukuran dari tulang (Ganong, 2008).



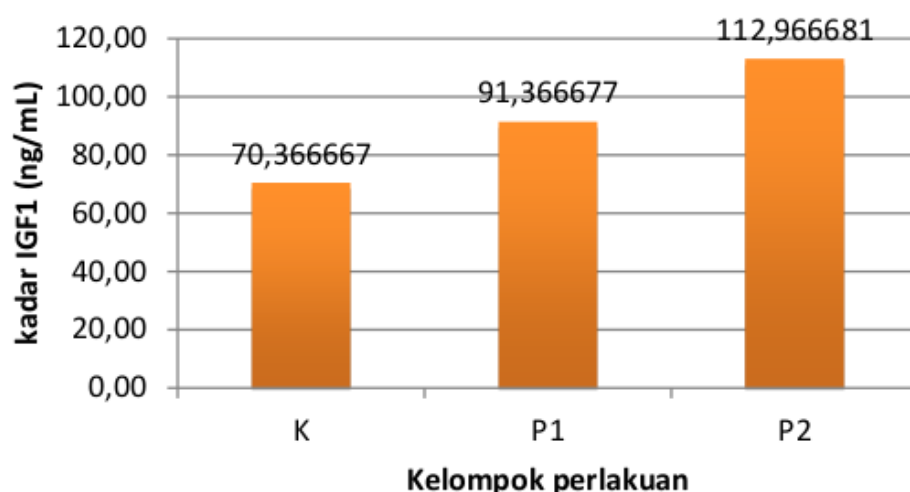
Gambar 6.4 Rerata kadar Ca tulang tikus *Rattus norvegicus* setelah pemberian perlakuan selama 8 minggu ($p < 0,05$). K=kelompok kontrol, P1=kelompok yang diberi pakan rendah protein dan lemak, P2=kelompok yang diberi pakan seluang

3

Selama masa pertumbuhan, terjadi pemisahan daerah khusus di ujung setiap tulang panjang (epifisis) dari korpus tulang oleh suatu lempeng tulang rawan yang aktif berproliferasi, yakni lempeng epifisis. Dengan diletakkannya tulang baru pada ujung corpus tulang oleh lempeng ini, tulang memanjang. Lebar lempeng epifisis setara dengan kecepatan pertumbuhan tulang. Pelebaran tulang dipengaruhi oleh sejumlah hormon tetapi paling mencolok oleh hormon pertumbuhan hipofisis dan insulin like growth factor I (IGF-I). Pertumbuhan linear tulang dapat terjadi selama epifisis terpisah dari korpus tulang, tetapi pertumbuhan ini terhenti setelah epifisis menyatu dengan korpus (penutupan epifisis). Epifisis dari berbagai tulang menutup dengan urutan yang teratur dan epifisis yang terakhir menutup setelah pubertas. Proses perkembangan tulang diawali dengan pembentukan tulang yang merupakan peningkatan produksi jumlah substansi dasar sel. Pada waktu yang sama ukuran sel

meningkat, diperkirakan sebagai suatu bentuk polihedral, selanjutnya melalui jumlah proses sel-sel yang berdekatan saling dihubungkan. Pada tahap ini sel-sel tersebut diketahui sebagai osteoblas, dan osteoblas menyusun permukaan lapisan tulang. Peningkatan ketebalan tulang terjadi melalui penambahan lapisan dari matrik yang dihasilkan oleh aktifitas osteoblastik (Ganong, 2008).

Kadar IGF1 pada kelompok yang diberi pakan seluang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain (Gambar 6.5). Hal ini menunjukkan bahwa kandungan protein yang ada dalam ikan seluang mampu meningkatkan sintesis IGF1 yang berperan dalam proses pembentukan dan pertumbuhan tulang. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wan Nazaimoon *et al.* (1997), dilaporkan bahwa pada anak yang mengalami malnutrisi sedang dan berat memiliki kadar IGF1 yang lebih rendah dibandingkan dengan anak-anak dengan gizi normal. Pada penelitian tersebut juga ditemukan adanya korelasi antara kadar IGF1 dengan tinggi badan dan berat badan pada masa sebelum puber. Malnutrisi diketahui menyebabkan gangguan rearrangement pada aksis GH/IGF1, menyebabkan peningkatan GH dan penurunan kadar IGF1. Pada penelitian tersebut dilaporkan adanya korelasi positif dan sangat signifikan antara kadar IGF1 dan reseptornya yaitu IGFBP3, menunjukkan bahwa baik IGF1 dan IGFBP3 secara bersamaan mempengaruhi malnutrisi. Selain itu dilaporkan juga bahwa pada malnutrisi dan kegagalan pertumbuhan terdapat hubungan antara peningkatan usia dan kadar IGF1 (Wan Nazaimoon *et al.*, 1997).



Gambar 6.5 Rerata kadar IGF1 tikus *Rattus norvegicus* setelah pemberian perlakuan selama 8 minggu ($p < 0,05$). K=kelompok kontrol, P1=kelompok yang diberi pakan rendah protein dan lemak, P2=kelompok yang diberi pakan seluang

Insulin like growth factor 1 (IGF1) merupakan salah satu dari hormon peptida atau hormon pertumbuhan yang disintesis di hepar dan pada jaringan lain secara lokal yang beraksi parakrin ataupun autokrin (Puche *et al.*, 2012). Hormon ini berefek pada pertumbuhan dan diferensiasi sel, termasuk di dalamnya sel-sel tulang. Status gizi mempengaruhi konsentrasi IGF1 serum. Kekurangan kalori dan protein menyebabkan resistensi hormon pertumbuhan. Kondisi ini berhubungan dengan gagalnya pensinyalan reseptor hormon pertumbuhan, yang menurunkan sintesis IGF1 di hepar. Selain itu hormon pertumbuhan dan IGF1 adalah hormon anabolik, sedangkan malnutrisi menyebabkan proses katabolisme. Pada keadaan katabolisme, konsentrasi IGF1 rendah dan menghambat hormon pertumbuhan (Roith, 1997).

Pada proses pertumbuhan tulang, IGF1 dibutuhkan untuk maturasi dan fungsi osteoblast. Melalui jalur PI3K, IGF1 mengurangi apoptosis osteoblast dan memicu osteoblastogenesis

melalui stabilisasi B-catenin, peningkatan aktivitas Wnt. Efek ini berhubungan dengan kelengkapan mitogenik, menyebabkan peningkatan jumlah osteoblast dan meningkatkan fungsi osteoblastik dan pembentukan tulang. IGF1 menginduksi sintesis RANK-L dan meningkatkan fungsi osteoklas. IGF1 juga menginduksi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) di sel-sel skeletal, dan VEGF memadukan proses angiogenesis dengan pembentukan endokondral tulang, dan diferensiasi serta fungsi osteoblastik (Ahmed & Farquharson, 2010).

Proses sintesis IGF1 di hepar dan jaringan lain membutuhkan asam amino esensial. Ikan seluang yang mengandung asam amino esensial secara lengkap dapat memenuhi kebutuhan asam amino esensial yaitu sekitar 12% dari kebutuhan energi total. Hal ini terbukti pada kelompok tikus yang diberi pakan rendah protein dan lemak memiliki kadar IGF1 yang rendah, panjang tulang yang pendek serta kadar kalsium yang rendah. Sementara itu pada kelompok yang diberi pakan seluang memiliki kadar IGF1 tinggi, panjang tulang dan kadar kalsium yang juga tinggi. Dengan demikian dapat dilihat korelasinya antara kadar IGF1, panjang tulang dan kadar kalsium.

Gangguan pertumbuhan fisik terkait dengan kesehatan tulang, sehingga asupan gizi yang diberikan harus meliputi nutrisi untuk tulang. Jika kesehatan tulang kurang optimal maka berisiko untuk menderita gangguan pertumbuhan antara lain stunting. Zat gizi yang dikonsumsi harus berawal dari intra uterine, sehingga ibu hamil harus mengkonsumsi vitamin D, protein, lemak, Ca, P, Mg, K, vitamin C, Cu, Zn, dan asam folat. Nutrisi tersebut dilanjutkan segera setelah lahir melalui ASI dan mikronutrien komplementer setelah mendapatkan MPASI. Nutrisi tersebut dapat membantu ukuran panjang tulang yang tercermin dalam panjang badan, kesehatan tulang, dan mengurangi risiko fraktur.

Fungsi dari zat gizi tersebut dipengaruhi oleh jumlah yang dikonsumsi, absorpsi dan ekskresinya oleh tubuh (Prentice *et al.*, 2013). Pertumbuhan dan ukuran tubuh pada masa anak-anak berkorelasi dengan massa tulang pada fase remaja akhir. Selanjutnya lamanya pemberian ASI eksklusif dan *turnover* tulang pada 6 bulan pertama berkorelasi positif dengan massa tulang belakang pada usia 17 tahun (Molgaard *et al.*, 2011). Promosi untuk seluruh masyarakat agar gemar makan ikan dan ibu hamil tidak boleh berpantang makan ikan harus didukung oleh semua pihak. Ikan seluang telah terbukti memiliki potensi untuk mencegah kejadian stunting, sehingga dapat dijadikan sebagai bahan pangan unggulan Kalimantan Selatan.

6.1.3 Ikan Seluang Menurunkan Stres Oksidatif Otak Pasca Malnutrisi

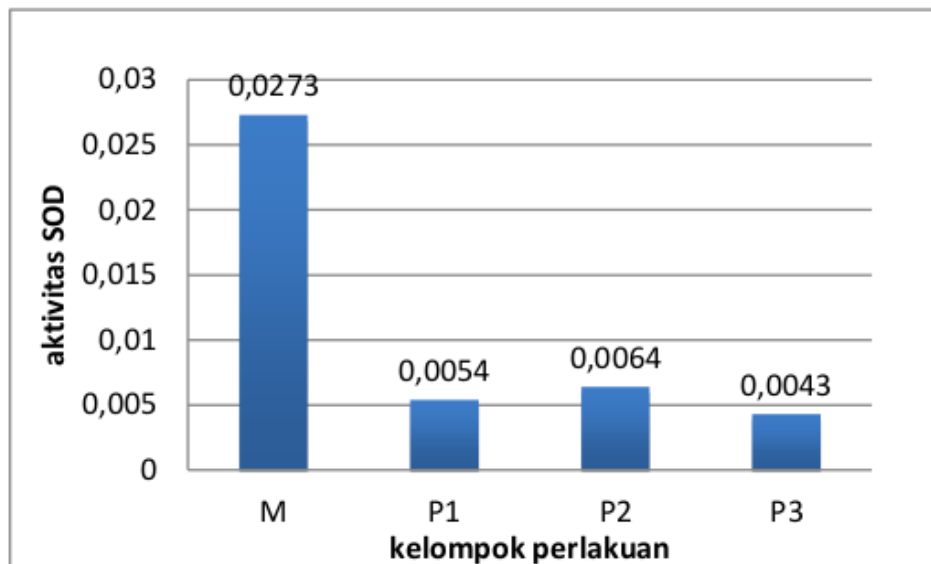
Malnutrisi adalah suatu keadaan yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara suplai energi dan protein dengan kebutuhan tubuh untuk berfungsi dan tumbuh secara optimal. Anak malnutrisi ditemukan memiliki lebih banyak produk hasil kerusakan oksidan, level antioksidan yang lebih rendah, dan sistem pertahanan antioksidan yang menurun (Khare *et al.*, 2014; Adenuga *et al.*, 2009). Hal ini disebabkan karena defisiensi protein pada diet mengganggu sintesis enzim antioksidan dan mengurangi konsentrasi antioksidan di jaringan sehingga menimbulkan keadaan kekurangan antioksidan (Khare *et al.*, 2014).

Pada penelitian Triawanti (2016) terbukti bahwa pada otak tikus yang mengalami malnutrisi menunjukkan aktivitas SOD yang tinggi. Enzim SOD merupakan antioksidan enzimatis yang mengubah radikal superoksid menjadi H₂O₂. Aktivitas SOD yang tinggi menunjukkan bahwa kadar superoksid juga tinggi. Radikal superoksid tidak mudah untuk diukur, sehingga untuk

mengetahui kadarnya dilakukan pengukuran terhadap enzim penetralnya yaitu SOD. Semakin banyak superoksid, maka semakin tinggi aktivitas SOD dan produk akhir reaksi dalam bentuk H_2O_2 juga semakin banyak. Hal ini terbukti juga dengan tingginya kadar H_2O_2 pada kelompok malnutrisi. Apabila kondisi ini berlangsung terus menerus pada waktu yang lama tanpa penanggulangan yang cepat dan tepat maka dikhawatirkan aktivitas enzim SOD tidak dapat dipertahankan sehingga radikal superoksid tidak dapat dinetralkan. Selain itu kadar H_2O_2 yang tinggi bila tidak diimbangi dengan peningkatan aktivitas enzim peroksidase yaitu Glutation peroksidase (GPx) dan katalase yang mengubah H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 , maka akan banyak terbentuk radikal hidroksil yang lebih berbahaya daripada H_2O_2 .

Sistem saraf pusat sangat rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif. Karena aktivitas metaboliknya yang tinggi, otak memerlukan oksigen molekuler dalam jumlah yang besar, yang kemudian diikuti dengan terbentuknya radikal bebas dalam kadar yang tinggi (Wiktorska *et al.*, 2005). Selain itu, kapasitas total antioksidan yang terdapat pada sistem saraf pusat relatif sedikit (Dzobo *et al.*, 2013). Peningkatan stres oksidatif juga mungkin merupakan hasil dari efek buruk defisiensi kalori dan asupan mikronutrien (Khare *et al.*, 2014).

Stres oksidatif merupakan kondisi merugikan yang terjadi ketika adanya ketidakseimbangan antara spesies oksigen reaktif (ROS), terdiri atas superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal-radikal hidroksil, dengan pertahanan oksidatif yang tidak adekuat, termasuk superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan peroksidase (POX) (Radosavljevic *et al.*, 2012).



Gambar 6.6. Rerata aktivitas SOD pada otak tikus malnutrisi yang diberi pakan standar (P1), pelet seluang (P2) dan pakan standar + DHA (P3) selama 4 minggu ($p < 0,05$).

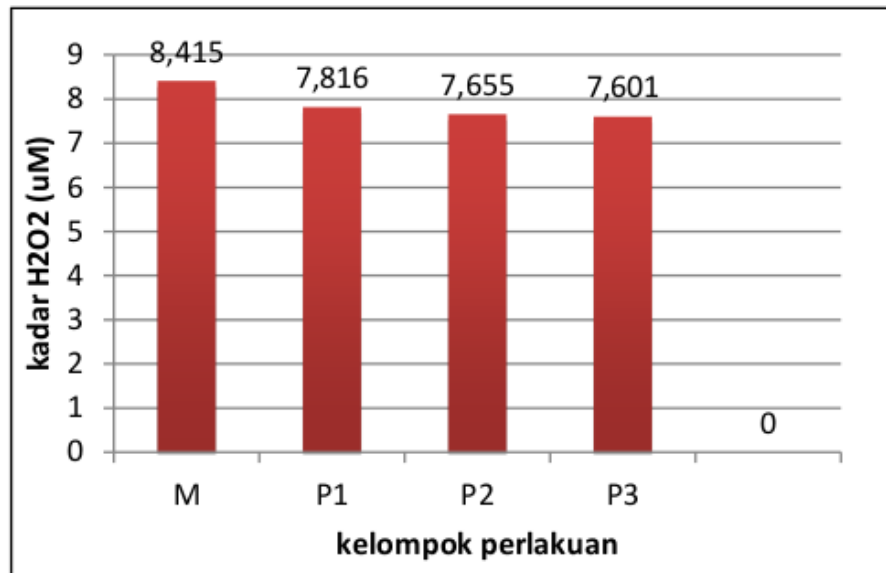
ROS merupakan hasil metabolisme aerobik normal yang tidak dapat dihindari. Tetapi, produksi ROS dapat ditingkatkan pula oleh banyaknya stres yang mengganggu homeostasis seluler (Flora *et al.*, 2008).

Pada penelitian ini kemudian, hewan coba yang sudah mengalami malnutrisi diberikan treatment selama 4 minggu yaitu berupa pemberian pakan standar (P1), pelet seluang (P2) dan pakan standar + DHA (P3). Hasilnya menunjukkan pada semua kelompok terjadi penurunan aktivitas SOD dan kadar H_2O_2 secara bermakna. Hal ini membuktikan bahwa pemberian pakan yang adekuat mampu memperbaiki kondisi stress oksidatif otak akibat malnutrisi.

Pada kelompok malnutrisi yang diberi pakan seluang menunjukkan aktivitas SOD dan kadar H_2O_2 yang rendah dibandingkan pada sesaat setelah malnutrisi terjadi (Gambar 6.6 dan 6.7). Penelitian Sanyoto dkk. (2015) juga membuktikan bahwa pemberian ikan seluang dapat menurunkan kadar

malondialdehida (MDA) otak tikus yang mengalami malnutrisi. Kadar MDA otak tikus malnutrisi yang diberi pakan seluang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok yang diberi pakan standar maupun standar + DHA (24). Apabila pemberian ikan seluang ini dilakukan secara terus menerus dalam waktu yang lebih lama, dapat diduga bahwa akan terjadi perbaikan yang lebih signifikan.

Seluang telah terbukti mengandung asam amino sistein dan asam lemak DHA (Yunanto *dkk*, 2015). Kedua zat gizi ini memiliki kemampuan sebagai antioksidan. Asam amino diketahui memiliki fungsi yang signifikan sebagai antioksidan. Reaksi antara lipid yang teroksidasi dengan asam amino menghasilkan banyak komponen reaksi non enzimatis, yang memiliki efek antioksidan (Bragadottir, 2001). Sistein merupakan asam amino alami. Asam amino ini adalah prekursor pembentukan glutathion, dimana kelompok sulfahidril-nya (*thiol*) berperan sebagai donor proton dan bertanggung jawab bagi aktivitas biologis glutathion. Glutathion merupakan antioksidan tripeptida yang terbuat dari tiga asam amino, sistein, glisin, dan glutamat. Glutathion merupakan antioksidan penting, seringkali disebut sebagai antioksidan utama (Piste, 2013). Ikan seluang mengandung asam amino sistein yang berperan sebagai antioksidan dengan kadar sekitar 0,32 mg/100g (Yunanto *dkk*, 2015). Secara *in vitro* sistein berperan dalam pengikatan berbagai jenis radikal bebas, salah satunya OH•, sedangkan secara *in vivo*, sistein bersama-sama dengan glisin dan glutamat merupakan prekursor enzim glutathion, yaitu enzim yang berperan dalam reduksi oksidasi ROS (Piste, 2013).



Gambar 6.7 Rerata kadar H₂O₂ pada otak tikus malnutrisi yang diberi pakan standar (P1), pelet seluang (P2) dan pakan standar + DHA (P3) selama 4 minggu ($p < 0,05$).

Selain mengandung sistein, ikan seluang juga mengandung DHA dengan kadar 1,04 mg/100 g. Asam dokosaheksanoat (DHA, 22:6n-3) adalah asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang (LCPUFA), yang merupakan substansi penting bagi perkembangan sistem saraf pusat mamalia. Levelnya pada membran lipid otak tergantung dari jenis dan jumlah asam lemak pada diet dan meningkat pada masa pertumbuhan serta menurun bersama dengan proses penuaan (Ying 2006; Innis, 2005; Guisto *et al.*, 2002; Uauy & Dangour, 2006).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Bazan (2006), dilaporkan bahwa DHA memiliki peranan yang penting dalam menghambat stres oksidatif dan melindungi dari kerusakan peroksidasi lipid dan protein pada otak anak yang masih berkembang dan otak dewasa, sehingga menghindarkan dari kehilangan neuron, defisit kognitif, dan lokomotorik (Bazan, 2006). Hasil penelitian tersebut kemudian dikonfirmasi pula oleh

Ying (2006) berupa penurunan level peroksidasi lipid pada otak ketika diberikan suplementasi DHA (Ying, 2006).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa pemberian pakan standar yang ditambah dengan DHA murni dapat menurunkan aktivitas SOD dan kadar H₂O₂ yang berarti bahwa stress oksidatif akibat malnutrisi dapat diatasi dengan pemberian pakan tersebut. Kelompok ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok yang diberi pelet seluang. Perbedaan yang tidak bermakna juga ada pada kelompok yang diberi pakan standar. Hal ini berarti jumlah kandungan DHA dan asam amino dalam ikan seluang cukup untuk mengatasi stress oksidatif otak akibat malnutrisi sama dengan pakan standar yang lengkap komposisinya.

6.2 PEMANFAATAN HERBAL SEBAGAI TERAPI OBESITAS

Meskipun sejumlah derivat agen kimia yang telah diteliti dan dikembangkan sebagai antiobesitas, hanya beberapa yang berhasil untuk terapi obesitas jangka panjang, misalnya sibuntramin dan orlistat. Penggunaan bahan-bahan tersebut sampai saat ini masih dibatasi oleh efek samping yang tidak dapat diterima atau potensi penyalahgunaannya selama terapi jangka panjang. Dengan demikian, perlu dicari terapi baru yang dapat menurunkan berat badan dengan efek samping minimal (Jang *et al.*, 2008). Senyawa-senyawa aktif yang terkandung pada bahan alam harus dikembangkan sehingga dapat digunakan sebagai terapi antiobesitas yang lebih aman dan murah.

6.2.1 Isolat protein kedelai hitam

Pengaturan berat badan terutama diperankan oleh sinyal anoreksia dan termoregulasi lebih. Meskipun homeostasis energi dipelihara oleh berbagai jalur kebanyakan antiobesitas hanya bekerja pada satu target. Di antara banyak jalur, yang atraktif terlibat baik pada asupan makan maupun termoregulasi adalah sinyal yang dimediasi oleh leptin dan jalur AMPK. Sehubungan dengan ini, penelitian terdahulu menunjukkan bahwa leptin dan jalur AMPK adalah target terapeutik paling penting untuk meregulasi nafsu makan dan keseimbangan energi. Dengan demikian, agen yang memiliki target pada jalur ini dapat diajukan sebagai agen antiobesitas (Jang *et al.*, 2008).

Penelitian yang dilakukan oleh Jang *et al.* (2008) yakni pemberian ekstrak peptida bebas isoflavon (BSP) yang diambil dari protein kedelai hitam pada tikus obes yang diinduksi diet selama 13 minggu tanpa latihan dan 8 minggu latihan. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan berat badan pada tikus yang diberi BSP dibandingkan kontrol. Setelah 13 minggu, massa lemak putih, konsentrasi leptin plasma, total kolesterol dan trigliserida meningkat pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Dengan dosis tinggi BSP diperoleh penurunan konsentrasi trigliserida serum dan peningkatan konsentrasi adiponektin. Rata-rata jaringan lemak putih dan konsentrasi leptin cenderung lebih rendah seiring dengan peningkatan kandungan BSP, tetapi kecenderungan ini tidak signifikan. Dari hasil penelitiannya disimpulkan bahwa efek BSP berhubungan dengan aktivasi STAT3 yang tergantung JAK2 dan aktivasi langsung AMPK. Selain itu efek antiobesitas dan menurunkan lemak BSP meningkat ketika dikombinasi dengan latihan.

6.2.2 Senyawa polifenol

Salah satu senyawa polifenol yang paling banyak diteliti efeknya adalah catechin yang terkandung di dalam teh. Catechin telah dilaporkan memiliki efek antioksidan, antihipertensi, antikarsinogenik dan hipokolesterolemik. Catechin teh juga telah dipikirkan penggunaannya sebagai antiobesitas sejak bahan ini dapat mengurangi obesitas yang diinduksi diet pada tikus dan manusia. Telah diketahui bahwa teh hijau yang banyak mengandung catechin dapat meningkatkan termogenesis pada sel lemak coklat. Selain itu juga meningkatkan pengeluaran energi melalui termogenesis lemak coklat. Pada tikus yang memperoleh diet tinggi lemak, catechin teh memperlihatkan efek antiobesitas dan menstimulasi katabolisme lipid di hepar. Penelitian pada manusia, pemberian secara akut catechin teh meningkatkan pengeluaran energi selama 24 jam dan menurunkan kandungan lemak tubuh setelah 12 minggu intervensi (Klaus *et al.*, 2005).

Salah satu jenis catechin pada teh hijau adalah epigallocatechin gallat (EGCG). Penelitian Wolfram *et al.*, (2005) yang menggunakan TEAGIVO^R yaitu suatu produk yang menyediakan EGCG murni. Hasil penelitiannya menyimpulkan bahwa pada tikus C57BL/6J, suplemen EGCG mencegah peningkatan berat badan dan kadar glukosa plasma, trigliserida dan leptin setelah makan. EGCG menurunkan jaringan adiposa di subkutaneus dan epididimis. Selain itu, kadar mRNA asam lemak sintase dan asetil karboksilase-1 secara nyata menurun pada jaringan lemak tikus setelah pemberian EGCG. Pemberian EGCG bergantung dosis menghambat diferensiasi adiposit *in vitro*. Penelitian lainnya melaporkan bahwa EGCG menurunkan absorpsi lemak, menghambat transport glukosa yang tergantung sodium (Klaus *et al.*, 2005).

Penelitian pada tikus obes yang diinduksi diet tinggi lemak menunjukkan efek yang berbeda dari suplemen EGCG. Hal ini dapat dilihat pada ekspresi gen UCPs yang berbeda. Di mitokondria protein ini terlibat dalam metabolisme energi. UCP1 hanya ada di jaringan lemak coklat dan memberi respon pada termogenesis. EGCG tidak berefek pada ekspresi gen UCP1 di lemak coklat menunjukkan bahwa EGCG tidak beraksi melalui termogenesis lemak coklat. Sementara itu, UCP2 dan UCP3 belum diketahui pasti peran biologisnya, tetapi diduga berperan mengontrol spesies oksigen reaktif, pengaturan sintesis ATP, regulasi oksidasi asam lemak. Keseluruhan ekspresi gen UCP2 dan UCP3 dipengaruhi oleh keadaan yang ditandai oleh perubahan pengeluaran energi dan oksidasi substrat. Ekspresi UCP2 di hepar ditingkatkan oleh EGCG bergantung dosis, dan dua kali lipat pada dosis 1%. Di otot skelet, ekspresi UCP2 tidak meningkat. Peningkatan ekspresi UCP2 di hepar selaras dengan peningkatan metabolisme energi di hepar yang diinduksi EGCG dan peningkatan oksidasi asam lemak. Ekspresi leptin di jaringan lemak putih menurun pada pemberian EGCG. Hal ini berhubungan dengan penurunan massa lemak putih di epididimis (Klaus *et al.*, 2005).

Penelitian Monteiro *et al.*, (2008) yang memberikan teh hijau pada tikus jantan dewasa selama 6 bulan (rata-rata 52,8±6,4 mL/hari) mendapatkan hasil terjadi peningkatan ekspresi aromatase di jaringan lemak sub kutan dan viseral, presentasi proliferasi sel yang lebih tinggi dan ukuran adiposit yang lebih kecil. Teh hijau juga meningkatkan jumlah sel yang mengalami apoptosis. Efek terhadap aromatase dihasilkan oleh catechin yang dapat mengganggu sinyaling estrogen melalui interaksi dengan reseptor estrogen (ER) α atau ER β . Xanthine yang terkandung dalam teh hijau juga terlibat pada efek teh hijau terhadap

aromatase melalui peningkatan cAMP seluler, suatu pemicu ekspresi aromatase melalui promotor aromatase di jaringan lemak.

Penelitian Yoshikawa *et al.*, (2002) yang menggunakan ekstrak air tanaman *Salacia reticulata* dengan hewan coba tikus melaporkan hasil terjadi penghambatan aktivitas lipoprotein lipase dan lipase pankreas serta peningkatan aktivitas lipolisis. Kandungan (-)-Epigallocatechin dan (-)-Epicatechin-(4 β →8)-(-)-4'-O-methylepigallocatechin di dalam tanaman tersebut menghambat aktivitas lipase pankreas. Sementara itu (-)-epicatechin, 3 β ,22 β -dihydroxyolean-12-en-29-oic acid dan fraksi tannin menghambat aktivitas lipoprotein lipase. Fraksi tannin menghambat aktivitas gliserolfosfat dehidrogenase. Efek lipolitik diperlihatkan oleh mangiferin, (-)-4'-O-methylepigallocatechin dan maytenfolic acid. Dari penelitian tersebut disimpulkan senyawa polifenol yang terkandung pada *Salacia reticulata* memiliki efek antiobesitas melalui penghambatan enzim-enzim metabolisme lemak dan meningkatkan lipolisis.

6.2.3 Platycodin saponins

Salah satu bahan alam yang pernah diteliti efeknya terhadap obesitas dan hiperlipidemia adalah Platycodin saponins (PS) yang diambil dari akar tanaman *Platycodon grandiflorum* A.De. Tanaman ini diketahui memiliki efek anti-inflamasi, antialergi, antitumor, memperkuat respon imun, dan memicu apoptosis pada sel kulit. Pada dekade terakhir ini, PS menjadi menarik untuk dilakukan penelitian terhadap potensial farmakologik lainnya misalnya untuk hiperlipidemia, hipertensi, diabetes, dan obesitas. (Zhao *et al.*, 2005).

Pemberian ekstrak metanol PS selama 4 minggu pada tikus dengan diet tinggi lemak memperlihatkan hasil penurunan

LDL kolesterol, pengurangan asupan kalori yang berhubungan erat dengan penurunan berat badan. Hasil ini menunjukkan bahwa PS memiliki potensi besar sebagai antiobesitas, hipolipidemia dan proteksi hepar. Mekanisme kerja PS hampir sama dengan orlistat yang menghambat lipase dan mengekresikan lemak melalui feses. Potensi ini tidak hanya disebabkan oleh satu senyawa aktif saja tetapi tiap-tiap komponen atau gabungan PS dapat digunakan sebagai lipase inhibitor (Zhao *et al.*, 2005).

Oleh karena saponin tidak diabsorpsi di usus halus, aksi nonsistemik menjadi esensial untuk menggambarkan efek antiobesitas PS. Dari hasil penelitian Zhao *et al* (2005) terbukti bahwa PS menghambat lipase pankreas dalam bahan kompetitif, yang berarti ikatan spesifik PS dengan lipase/kolipase. Selain itu, ia juga memungkinkan bagi PS secara nonspesifik mengikat kolesterol menjadi bentuk misel yang lebih besar. Secara teoritis, ikatan spesifik terhadap lipase atau nonspesifik mengikat kolesterol akan memicu ekskresi lipid melalui feses. Hal ini terbukti dengan meningkatnya keluaran feses pada hewan coba yang diberi PS 2,1-2,3 kali dibandingkan kontrol, memberikan konfirmasi bahwa PS membuat material lebih banyak mengandung lipid, terutama trigliserida fecal diekskresi tanpa dicerna.

6.3 PELUANG PASAK BUMI (*EURYCOMA LONGIFOLIA JACK*) SEBAGAI ANTI OBESITAS

Eurycoma longifolia Jack merupakan tanaman keras yang tumbuh endemis di Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Vietnam dan beberapa negara lainnya. *Eurycoma longifolia* Jack dikenal dengan sebutan "Pasak Bumi" (Indonesia), "Tongkat Ali"

(Malaysia), “lan-don” (Thailand) dan “Cay ba binh” (Vietnam). Akar tanaman ini secara turun temurun digunakan sebagai obat tradisional untuk nyeri, demam persisten, malaria, insufisiensi seksual, disentri, pembengkakan kelenjar dan sebagai suplemen kesehatan (Zakaria *et al.*, 2009). Beberapa penelitian dengan hewan coba dan telah dibuktikan potensi akar pasak bumi sebagai anti malaria (Ridzuan *et al.*, 2005; Ridzuan *et al.*, 2007), afrodisiak (Ang *et al.*, 1997; Ang *et al.*, 2000; Rosida, 2007), antiproliferatif pada kultur sel (Ueda *et al.*, 2002), anxyolitic (Ang & Cheang, 1999); antikanker (Zakaria *et al.*, 2009), antiulkus (Bedir *et al.*, 2003). Akan tetapi, penelitian pasak bumi sebagai antiobesitas belum pernah diungkapkan.

Bagian tanaman Pasak bumi yang sering digunakan adalah akar. Kandungan senyawa aktif dalam pasak bumi yang telah diketahui antara lain quassinoids, canthin-6-one alkaloids, β -carboline alkaloids, tirucallane-type triterpenes, squalene derivat, biphenylneolignans (Zakaria *et al.*, 2009). Quassinoid merupakan senyawa flavonoid. Terdapat beberapa jenis quassinoid yang telah berhasil diidentifikasi di dalam pasak bumi yaitu 14,15 beta-dihydroxyklaine-anone; 9-methoxy-canthin-6-one, β -carboline-1-propionic acid, dan 7-methoxy- β -carboline-1-propionoc acid, comaoside (quassinoid-type glycoside) (Bedir *et al.*, 2003). Quassinoids 14,15 beta-dihydroxyklaine-anone menghambat aktivasi promotor tumor yang diinduksi Epstein-Barr virus, eurycomanone diketahui memiliki aktivitas antikanker. Aktivitas antikanker yang dimiliki oleh eurycomanone dengan cara menginduksi apoptosis melalui down-regulasi protein anti-apoptotic Bcl-2 dan up-regulasi p53 (Zakaria *et al.*, 2009).

Salah satu potensi yang paling dikenal dari pasak bumi adalah sebagai afrodisiak. Penelitian Taufiqurrahman dalam Rosida (2006) melaporkan bahwa pemberian ekstrak akar pasak

bumi pada tikus jantan selain²⁶ meningkatkan kadar hormon testosteron juga meningkatkan kadar *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Penelitian Rosida (2006), melaporkan terjadi peningkatan jumlah sel Leydig pada mencit setelah diberi ekstrak metanol akar pasak bumi selama 52 hari. Peningkatan sel Leydig ini dapat meningkatkan hormon testosteron. Selain itu, kandungan fitosteroid dalam pasak bumi dapat meningkatkan pembentukan hormon testosteron di jaringan perifer.

Mengacu pada potensi pasak bumi di dalam meningkatkan hormon testosteron, maka timbul pertanyaan apakah pasak bumi juga dapat digunakan sebagai terapi obesitas. Banyak penelitian mengungkap adanya hubungan yang erat antara kadar hormon testosteron dengan kejadian obesitas dan sindrom metabolik. Pada orang obes ditemukan kadar testosteron plasma yang rendah (Lima *et al.*, 2000; Tsai *et al.*, 2000; De Pergola *et al.*, 2003; Gooren, 2006; Svatberg, 2007; Goulis & Tarlatzis, 2008). Kadar testosteron serum berkorelasi positif dengan massa bebas lemak dan berkorelasi negatif dengan massa lemak. Hipogonadisme pada laki-laki muda dihubungkan dengan penurunan massa lemak bebas dan otot skelet (Allan *et al.*, 2007).

Testosteron merupakan hormon sex steroid yang disekresikan oleh terutama testes, dan sebagian oleh kelenjar adrenal. Sel lemak memiliki reseptor untuk testosteron. Paparan testosteron terhadap sel lemak akan menginduksi peningkatan jumlah reseptor androgen pada jalur yang bergantung dosis. Efek testosteron pada sel lemak adalah meningkatkan lipolisis yang diperantarai oleh peningkatan jumlah β -adrenoceptor, adenilat-siklase, protein-kinase A, dan aktivitas lipase yang sensitif hormon. Satu hal yang menarik untuk dicatat bahwa densitas α_2 -

adrenoceptor adiposit subkutaneus abdominal lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan wanita, sehingga meskipun efek androgen adalah lipolisis, hormon ini juga dapat meningkatkan jumlah reseptor adrenergik antilipolitik (De Pergola, 2000).

Testosteron menghambat ekspresi aktivitas lipoprotein lipase yaitu suatu regulator enzimatik utama pada ambilan trigliserida di sel lemak, terutama di lemak abdominal dan sedikit di lemak femoral dan mungkin memobilisasi lipid dari depot lemak viseral (De Pergola, 2000; Gooren 2006). Hasil penelitian Tsai *et al.* (2000) terhadap laki-laki Amerika keturunan Jepang menyimpulkan bahwa kadar testosteron berkorelasi negatif dengan jumlah lemak abdominal 7,5 tahun kemudian. Tanpa memperhatikan efek testosteron terhadap deposisi lemak, Goulis & Tarlatzis (2008) menyimpulkan bahwa keterlibatan testosteron terhadap patogenesis sindrom metabolik terutama obesitas terutama terkait dengan fungsi testosteron yaitu:

1. Menghambat aktivitas lipoprotein lipase pada sel lemak di jaringan adiposa abdominal dengan konsekuensi menurunkan deposisi lemak
2. Menginduksi lipolisis dengan menstimulasi reseptor β -adrenergik
3. Menurunkan produksi kortisol melalui penekanan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, yang menyebabkan hambatan selanjutnya terhadap aktivitas lipoprotein lipase
4. Menginduksi sekresi hormon pertumbuhan (GH) dan insulin-like growth factor-1 (IGF-1), yang selanjutnya juga menghambat aktivitas lipoprotein lipase.

Dengan demikian, apabila terjadi disfungsi testikuler yang menyebabkan kadar testosteron rendah, maka beberapa fungsi yang seharusnya diperankan oleh testosteron menjadi tidak optimal.

Selain fungsi testosteron di atas, testosteron pada jalur yang tergantung dosis dapat menghambat produksi dan sekresi leptin. Testosteron menekan mRNA leptin. Hal ini mungkin dapat menjelaskan mengapa pada perempuan konsentrasi leptin serum lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki. Mekanisme penekanan ini masih belum jelas benar. Akan tetapi, kemungkinan sebagian disebabkan secara tidak langsung oleh mekanisme aksi peningkatan β -adrenoceptor dan stimulasi lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas. Sebagai tambahan, asam lemak telah dilaporkan menurunkan ekspresi leptin (De Pergola, 2000). Hasil penelitian Söderberg *et al.* (2002) pada laki-laki dan perempuan non-obes menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang erat antara testosteron aktif secara biologis dengan leptin. Hilangnya regulasi leptin oleh testosteron pada laki-laki dan perempuan obes dapat menjadi ciri penting sindrom resistensi insulin. Selain itu, testosteron juga mempengaruhi pertumbuhan sel lemak. Pemberian testosteron dapat menghambat persentase diferensiasi prekursor adiposit (De Pergola, 2000).

Sementara itu menurut Goulis & Tarlatzis (2008), sindrom metabolik pun berefek terhadap fungsi testikuler. Berdasarkan hasil penelitian terhadap 106 laki-laki subfertil, diperoleh hasil bahwa 18 % mengalami obes dan 30% overweight. Selain itu yang menderita diabetes mellitus 4,7%, intoleransi glukosa 15%, hipertensi 26% dan hipergonadotropik hipogonadisme 3,8%. Dari total subyek hanya 8,4% yang tidak menunjukkan parameter sindrom metabolik. Pada laki-laki obes, terlepas dari status fertilitas, telah dibuktikan terjadi penurunan kadar total

testosteron serum dan *sex hormone-binding globulin* (SHBG).

Berdasarkan penjelasan diatas promosi yang menyatakan bahwa pasak bumi dapat mengurangi lemak tubuh dan faktor risiko yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler diduga melalui jalur peningkatan hormon testosteron. Untuk itu masih perlu pembuktian secara ilmiah. Selain melalui jalur hormon testosteron, kandungan saponin dalam pasak bumi diduga juga dapat mengurangi absorpsi lemak diet, seperti yang ditunjukkan oleh saponin pada tanaman *Platycodon grandiflorum* A.De (Zhao *et al.*, 2005). Kandungan tannin dalam pasak bumi diduga juga dapat menghambat aktivitas lipoprotein lipase dan gliserolfosfat dehidrogenase, sama halnya dengan tannin pada tanaman *Salacia reticulata* (Yoshikawa *et al.*, 2002) Selain itu, seperti yang telah dilaporkan oleh beberapa peneliti, bahwa kandungan polifenol (flavonoid) pada beberapa tanaman dapat menyebabkan efek apoptosis sel lemak (Rayalam *et al.*, 2007). Pasak bumi diketahui memiliki efek pro-apoptotik pada sel kanker, apakah ia juga memiliki efek apoptotik pada sel lemak masih perlu dibuktikan. Pasak bumi juga mengandung xanthin. Penelitian membuktikan xanthine yang terkandung dalam teh hijau juga terlibat pada efek terhadap aromatase melalui peningkatan cAMP seluler, suatu *et al.*, 2008). Aromatase berperan di dalam pengaturan hormon testosteron dan estrogen.

Senyawa flavonoid pada beberapa tanaman juga telah ²⁵ dibuktikan berpotensi sebagai antioksidan melalui penekanan pembentukan radikal bebas dengan cara penghambatan enzim atau dengan pengelatan logam (*metal ionic chelating*) yang terlibat dalam produksi radikal bebas dan melalui peredaman radikal bebas. Pasak bumi mengandung senyawa flavonoid, sehingga diharapkan dapat mengurangi efek stress oksidatif akibat obesitas. Pada obesitas juga terjadi inflamasi kronis derajat

rendah, apakah pasak bumi juga mampu berperan sebagai anti-inflamasi, masih perlu dibuktikan. Apabila pertanyaan-pertanyaan di atas dapat dibuktikan secara ilmiah melalui uji pada hewan coba maupun kultur sel, maka dapat dipertimbangkan pemanfaatan pasak bumi sebagai terapi obesitas yang tentunya harus melalui beberapa tahap uji klinis selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- 82 Abu-Saad K. and Fraser D. 2010. Maternal Nutrition and Birth Outcomes. *Epidemiol Rev* 32:5–25.
- 52 Adebayo OL, Adenuga, GA. 2007. Protective effect of selenium on protein-undernutrition-induced brain damage in rats. *Biol Trace Elem Res.* 116:228.
- 66 Adenuga GA, Adegbesan BO, Adebayo, OL. 2009. Antioxidant defense of zinc acetate supplementation on the brain of protein-undernourished rats. *Int J Bio. Chem Sci.* 3:152-55.
- 120 Ahmed SF & Farquharson C. 2010. The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins. *Journal of Endocrinology* 206:249-259.
- 63 Allan CA, Strauss BJG, McLachlan RI. 2007. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *International Journal of Impotence Research* 19: 448-457.
- 124 Alves AP, Dâmaso AR, Pai VD, 2008. The effects of prenatal and postnatal malnutrition on the morphology, differentiation, and metabolism of skeletal striated muscle tissue in rats. *Journal de Pediatria* 84 (3): 264-271.
- 65 Ang HH, Sim KM. 1997. *Eurycoma longifolia* Jack enhances libido in sexually Experienced Male Rats. *Exp. Anim.* 46(4): 287-290.
- 49 Ang HH, Cheang HS. 1999. Studies on the Anxiolity Activity of *Eurycoma longifolia* Jack Roots in Mice. *Jpn.J. Pharmacol.* 79: 497-500.

- 6
 Ang HH, Cheang HS, Yusof AP. 2000. Effects of *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali) on the Initiation of Sexual Performance of Inexperienced Castrated Male Rats. *Exp. Anim* 49(1): 35-38.
- 143
 Auwery J, Bart S, 1998. Leptin. *The Lancet* : 351, 737-42.
- 155
 Baker DJ. Human growth and cardiovascular disease. In: Barker DJOP, Bergmann RL, Ogra PL. *The Window of Opportunity: Pre-pregnancy to 24 Months of Age*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program 2008,61:21-38.
- 27
 Bappenas. 2011. *Rencana aksi nasional pangan dan gizi 2011-2015*. Kementerian Perencanaan Pembangunan Nasional / Badan Perencanaan Pembangunan Nasional (BAPPENAS). Jakarta.
- 81
 Bazan NG. 2006. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci*; 29:263–71.
- 142
 Bedir E, Abou-Gazar H, Ngwendson J N, Khan IA. 2003. Eurycomaoside: a new Quassinoid-Type Glycoside from the Roots of *Eurycoma longifolia*. *Chem. Pharm. Bull.* 51(11): 1301-1303.
- 119
 Bennis-Taleb N, Remacle C, Hoet JJ dan Reusens B, 1999. A Low-Protein Isocaloric Diet During Gestation Affects Brain Development and Alters Permanently Cerebral Cortex Blood Vessels in Rat Offspring *J. Nutr.* 129: 1613–1619.
- 118
 Berdanier CD. 2002. *Handbook of Nutrition and Food*. CRC Press LLC. New York:1429-1447.
- Bragadottir M. *Endogenous antioxidants in fish* [thesis]. Reykjavik: University of Iceland; 2001.
- 10
 Branca F., Ferrari M. 2002. Impact of Micronutrient Deficiencies on Growth: The Stunting Syndrome. *Ann Nutr Metab* 46(suppl 1):8–17.

- 76
Branca F, Robin SP dan Ferro-Luzzi A, 1992. Bone turnover in malnourished children, *The Lancet* 340: 1493-6.
- 10
Bourrin S, Toromanoff A, Ammann P, Bonjour JP dan Rizzoli R, 2000. Dietary Protein Deficiency Induces Osteoporosis in Aged Male Rats. *Journal Of Bone And Mineral Research* 15 (8): 1555-63.
- 58
Cintra L, Granados L, Aguilar A, Kemper T, DeBassio W, Galler J, Morgane P, Duran P, dan Diaz-Cintra S, 1997a. Effects of prenatal protein malnutrition on mossy fibers of the hippocampal formation in rats of four age groups. *Hippocampus* 7: 184–91.
- Cintra L, Aguilar A, Granados L, Galvan A, Kemper T, DeBassio W, Galler J, Morgane P, Duran P, dan Diaz-Cintra S, 1997b. Effects of prenatal protein malnutrition on hippocampal ca1 pyramidal cells in rats of four age groups. *Hippocampus* 7: 192–203.
- 75
Cone RD, 2005. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience* 8, 5: 571-578.
- 141
Corsonello A, Perticone F, Malara A, De Domenico D, Loddo S, Buemi M, Ientile R, Corica F. 2003. Leptin-dependent platelet aggregation in healthy, overweight and obese subjects. *International Journal of Obesity* 27: 566-573.
- 36
Cardona F, Tunez I, Tasset I, Montilla P, Collantes E, Tinahones FJ. 2008. Fat overload aggravates oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 38 (7): 510-515.
- 97
Cummings DE, Joost O, 2007. Gastrointestinal regulation of food intake. *Journal of Clinical Investigation* 117: 13-23.
- 117
De Godoy MA, de Souza AS, Lobo MA, Sampaio OVK, Moraes L, Baldanza MR, Magri TPR, de Castro JPSW, do Carmo MGT, Soares-Mota M, Rocha MS, Mendez-Otero R dan Santiago MF, 2013. Effects of protein restriction during gestation

and lactation on cell proliferation in the hippocampus and subventricular zone: Functional implications. Protein restriction alters hippocampal/SVZ cell proliferation. *Brain Research* 1496: 10-27.

1

Dewan S, Wilding JPH. 2003. Obesity and type-2 diabetes in the elderly. *Gerontology* 49: 137-145.

64

De Pergola G. 2000. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *International Journal of Obesity* (2000); 24(suppl. 2): S59-S63.

38

Diaz-Cintra S, González-Maciél A, Morales MA, Aguilar A, Cintra L dan Prado-Alcala RA, 2007. Protein malnutrition differentially alters the number of glutamic acid decarboxylase-67 interneurons in dentate gyrus and CA1–3 subfields of the dorsal hippocampus. *Experimental Neurology* 208: 47–53.

96

Dinas Perikanan dan Kelautan Provinsi Kalimantan Selatan. 2010. Tingkat konsumsi ikan di Kalimantan Selatan. Banjarmasin.

48

Dzobo K, Naik YS. 2013. Effect of selenium on cadmium-induced oxidative stress and esterase activity in rat organs. *S Afr J Sci.* 109: 1-8.

154

Feoli AM, Siqueira IS, Almeida L, Tramontina AC, Battu C, Wofchuk ST, Gottfried C, Perry MLS dan Goncalves CA, 2006b. Brain glutathione content and glutamate uptake are reduced in rats exposed to pre and postnatal protein malnutrition. *The Journal of Nutrition* 136 (9): 2357-61.

47

Flora SJS, Mittal M, Mehta A. 2008. Heavy metal induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res.* 128: 501-23

74

Ganong WF. 2008. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 22. Jakarta:EGC.

- 37 Ge X, Yu Q, Qi W, Shi X, Zhai Q. 2008. Chronic insulin treatment causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through oxidative stress. *Free radical Research* 42(6): 582-591.
- 72 Georgieff MK, 2007. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 85: 614S-20S.
- 135 Global nutrition challenges: a life-cycle approach, in Final report to the ACC/SCN by the Commission on the Nutrition Challenges of the 21st century. *Food Nutr Bull* 2000;(Suppl)21:18–34.
- 80 Gooren L. 2006. Visceral obesity, the metabolic syndrome, androgens and estrogens. *The Aging Male*; 9(2): 75-79.
- 21 Goulis DG, Tarlatzis BC. 2008. Metabolic syndrome and reproduction : I. Testicular function. *Gynecological Endocrinology*; 24(1): 33-39.
- 1 Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP, 2008. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews* 9: 367-377.
- 134 Guisto NM, Salvador GA, Castagnet PI, Pasquare SJ, Ilincheta de Bscherro MG. 2002. Age-associated changes in central nervous system glycerophospholipids composition and metabolism. *Neurochem Res.* 27: 1513–23.
- 45 Harris KC, Kuramoto LK, Schulzer M, Retallack JE. 2009. Effect of school-based physical activity interventions on body mass index in children: a meta-analysis. *CMAJ*: 719-726.
- 46 Halliwell B, Gutteridge JMC. 1999. *Free radical in biology and medicine.* 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- 123 Hoet JJ, Ozanne S dan Reusens B, 2000. Influences of Pre- and Postnatal Nutritional Exposures on Vascular / Endocrine Systems in Animals. *Environ Health Perspect* vol. 108 (suppl 3): pp. 563-568.

- Hyman MA, ⁷¹ 2006. Systems biology: the gut-brain-fat cell connection and obesity. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 12: 1
- ³ Indra MR, 2006. Dasar Genetik Obesitas Viseral. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* XXII (1) : 11-17
- ¹⁴⁰ Innis SM. 2005. Essential fatty acid metabolism during early development. In: Burrin DG, editors. *Biology of metabolism in growing animals*. Amsterdam: Pub Elsevier Science: 235–74.
- Jain A, Ashish AJ, Meena V. ⁸⁸ 2013. Relation of oxidative stress, zinc, and alkaline phosphatase in energy protein malnutrition. *Arch Physiol Biochem*. 119(1): 15-21.
- Jahari AB. dan Husaini JK. ¹⁷¹ 2008. Kurva Pertumbuhan Anak Sehat Usia 3-18 Bulan Dari Keluarga Ekonomi Menengah Ke Atas: Bagaimana Posisinya terhadap Standar Antropometri WHO-2005? *Gizi Indon* 31(1):1-8.
- ⁹⁵ Jang EH, Moon JS, Ko JH, Ahn CW, Lee HH, Shin JK, Park CS, Kang JH. 2008. Novel black soy peptides with antiobesity effects: activation of leptin-like signaling and AMP-activated protein kinase. *International Journal of Obesity*; 32: 1161-1170.
- ⁷⁹ Jor nova K & Valko M. 2011. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *J Toxicol*. 283: 65-87.
- ³⁴ Kar BR, Rao SL dan Chandramouli BA, 2008. Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behavioral and Brain Functions* 4: 31.
- ⁶² Kemenkes RI. 2010. Riset Kesehatan Dasar 2010. Jakarta.
- ¹¹ Kemenkes RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta.
- ¹¹ Kempft AM, Myra LS, Chaoying Li, Harsohena K, Terry TK Huang, 2006. Leptin as a marker of body fat and hyperinsulinemia in college students. *Journal of American College Health* 55,

3: 175-180.

9
Khare M, Mohanty C, Das BK, Jyoti A, Mukhopadhyay B, Mishra SP. 2014. Free radicals and antioxidant status in protein energy malnutrition. *Intl J Pediatr*. 2014: 1-6.

30
Klaus S, Pultz S, Thone-Reineke C, Wolfram S. 2005. Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *International journal of obesity* 29: 615-623.

7
Komunikasi Edukasi dan Jaringan Usaha. 2012. Isi kandungan gizi ikan seluang – komposisi nutrisi bahan makanan. Available from Keju.blogspot.com on April 2013.

2
Kovacs P, Ma L, Hanson RL, Franks P, Stumvoll M, Bogardus C, Baier LJ. 2005. Genetic variation in UCP2 (uncoupling protein-2) is associated with energy metabolism in Pima Indians. *Diabetologia* 48 : 2292-2295.

7
Kurniawan LA, Atmomarsono U, Mahfudz LD. 2012. Pengaruh berbagai frekuensi pemberian pangan dan pembatasan pakan terhadap pertumbuhan tulang ayam boiler. *Agromedia* 30(2):14-22.

38
Laus MF, Vales LDMF, Costa TM dan Almeida SS, 2011. Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: A review of human and animal studies. *Int. J Environ Res Public Health* 8: 590-612

94
Leibel RL. 2008. Energy in, energy out, and the effects of obesity-related genes. *N English Journal of Medicine*: 2603-2604.

133
Lima N, Cavaleire H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. 2002. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *International Journal of Obesity* 4: 1433-1437.

50
Logesh AR, Pravinkumar M, Raffi SM, Kalaiselvam M. 2012. Calcium and phosphorus determination in bones of low

value fishes, *Sardinella longiceps* (Valenciennes) and *Trichiurus savala* (Cuvier), from Parangipettai, Southeast Coast of India. Asian Pac J Trop Dis S254-S256.

31 Matés JM, Pérez-Gómez C, de Castro IN, Asenjo M, Márquez J, 2002. Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 34: 439–458.

21 Milman A, Frongillo EA, de Onis M., Hwang JY. 2005. Differential Improvement among Countries in Child Stunting Is Associated with Long-Term Development and Specific Interventions. J. Nutr. 135: 1415–1422.

139 Molgaard C., Larnkjaer A., Mark BA., Michaelsen KF. 2011. Are early growth and nutrition related to bone health in adolescence? The Copenhagen Cohort Study of infant nutrition and growth. Am J Clin Nutr 94(suppl):1865S-9S.

61 Molnar D, Decsi T, Koletzko B. 2004. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolis syndrome. International Journal of Obesity 28: 1197-1202.

73 Monteiro R, Assuncao M, Andrade JP, Neves D, Calhau C, Azevedo I. 2008. Chronic green tea consumption decreases body mass, induces aromatase expression, and changes proliferation and apoptosis in adult male rat adipose tissue^{1,2}. The journal of nutrition; 138: 2156-63.

132 Morgan PJ, Mokler DJ dan Galler JR, 2002. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. Neuro-science and Biobehavioral reviews, vol. 26, pp.471-483.

7 Noor AM. 1993. Aspek reproduksi ikan Saluang (*Rasbora spp.*) yang tertangkap di perairan Sungai Barito Desa Bantuil Kecamatan Cerbon Kabupaten DATI II Batola. Banjarbaru:

Fakultas Perikanan.

109

Ouellet M, Emond V, Chen CT, Julien C, Bourasset F, Oddo S, LaFerla F, Bazinet RP, Calon F, 2009. Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid through blood brain barrier: An *in situ* cerebral perfusion study. *Neurochemistry International* 55: 476-82.

131

Ozaydin A, Onaran I, Yesim TE, Sargin H, avsar K, Sultuybek G. 2006. Increased glutathione conjugate transport: a possible compensatory protection mechanism against oxidative stress in obesity? *International Journal of Obesity* 30: 134-140.

57

Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. 2005. Genetics of leptin and obesity : A HuGe review. *American Journal of Epidemiology*. 162: 101-114.

153

Pepe J. Hernandez and Ted Abel, 2008. The role of protein synthesis in memory consolidation: Progress amid decades of debate. *Neurobiol Learn Mem*, vol. 89, no. 3, pp. 293–311.

Piste P. Cysteine – master antioxidant. *IJPCBS*. 2013; 3:143-9.

33

Plagemann A, Harder T, Dudenhausen JW. 2008. The Diabetic Pregnancy, Macrosomia, and Perinatal Nutritional Program-ming. In: Barker DJOP, Bergmann RL, Ogra PL. *The Window of Opportunity: Pre-pregnancy to 24 Months of Age*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program 61: 91-102.

1

Plantenga WMS, Smeets A, Lejeune MPG, 2005. Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake. *International Journal of Obesity* 29: 682-688.

10

Poulsen P, Vagg A, Kyvik K, Nielsen HB. 2001. Genetics versus envirometal aetiology of the metabolis syndrome among male and female twins. *Diabetologia*: 44; 537-543.

- 116
Prentice A., Schoenmakers I., Laskey MA, de Bono S., Ginty F., Goldberg GR. 2006. Nutrition in growth and development: nutrition and bone growth and development. *Proc Nutr Soc* 65(4): 348-360.
- 21
Prentice AM., Ward KA., Goldberg GR., Jarjou LM., Moore SE., Fulford AJ., and Prentice A. 2013. Critical windows for nutritional interventions against stunting. *Am J Clin Nutr* 97:911-8.
- 93
Procter KL. 2007. The aetiology of childhood obesity: a review. *Nutrition Research Review*:20; 29-45.
- 32
Puche JE, Castilla-Cortazar I. 2012. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *Journal Of Translational Medicine* 10 (224): 1-29.
- 31
Radosavljevic T, Mladenovic D, Ninkovic M, et al. 2012. Oxidative stress in rat liver during acute cadmium and ethanol intoxication. *J Serb Chem Soc.* 77: 159-76.
- 10
Ramakrishnan U., Goldenberg G., Allen LH. 2011. Do Multiple Micronutrient Interventions Improve Child Health, Growth, and Development? *J. Nutr.* 141: 2066-2075.
- 152
Rayalam S, Della-fera MA, Yang JY, Park JH, Amhati S. 2007. Resveratrol potentiates genistein's antiadipogenic and proapoptotic effects in 3T3-L1 adipocytes^{1,2}. *The journal of nutrition*; 137: 2668-2673.
- 44
Remans R, Pronyk PM, Fanzo JC, Chen J, Palm CA, Nemser B, Muniz M, Radunsky A, Abay AH, Coulibaly M, Mensah-Homiah J, Wagah M, An X, Mwaura C, Quintana E, Somers MA, Sanchez PA, Sachs SE, McArthur JW, Sachs JD. 2011. Multisector intervention to accelerate reductions in child stunting: an observational study from 9 sub-Saharan African countries. *Am J Clin Nutr* 94:1632-42.

- 38 Reyes-Castro LA, Rodriguez JS, Rodriguez-Gonzales GL, Wimmer RD, McDonald TJ, Larrea F, Nathanielsz PW dan Zambrano E, 2011. Pre- and/or postnatal protein restriction in rats impairs learning and motivation in male offspring. *Int J Dev Neurosci* 29 (2): 177-82
- 92 Ridzuan MMAR, Rain NA, Zhari I, Zakiah I. 2005. Effect of *Eurycoma longifolia* extract on the Glutathione level in *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes *in vitro*. *Tropical Biomedicine* 22(2): 155-163.
- Ridzuan MMAR, Sow A, Rain NA, Zhari I, ilham MA, Zakiah I. 2007. *Eurycoma longifolia* extract-artemisinin combination: parasitemia suppression of *Plasmodium yoelii*-infected mice. *Tropical Biomedicine* 24(1): 111-118.
- 60 Robinson SW, Dinulesco DM, Cone RD. 2000. Genetic models of obesity and energy balance in the mouse. *Annu. Rev. Genet* 34:687-745.
- Roith DL. 1997. Insulin-like Growth Factors. Seminar of Medicine in the Beth Israel Decones Medical Center. *The New England Journal of Medicine* vol 336 (9): 633-640.
- 130 56 Rosida L. 2006. Pengaruh pemberian ekstrak kloroform akar pasak bumi terhadap motilitas dan viabilitas spermatozoa mencit jantan. *Jurnal Obat Bahan Alam* 6(1):20-26.
- 168 Sampaio V deF., de Oliveira LM , Almeida SS, Marchini JS, Antunes-Rodrigues J dan Lucila Elias LK, 2008. The effects of early protein malnutrition and environmental stimulation on behavioral and biochemical parameters in rats. *Psychology & Neuroscience*, vol. 1, no. 2, pp. 109-119.
- Sanyoto DD, Rakhmawati Y, Triawanti, Yunanto A. 2015. Efek antioksidan ikan saluang (*rasbora spp.*) terhadap kadar malondialdehid (MDA) otak tikus putih (*rattus norvegicus*) malnutrisi. Seminar PBBMI Denpasar, Bali 12-14 Nopember

2015.

91

Schleicher E, Friess U. 2007. Oxidative stress, AGE and atherosclerosis. *Kidney International* 72: S17-S26.

34

Sedgh G., Herrera MG., Nestel P., el Amin A., Fawzi WW. 2000. Dietary Vitamin A Intake and Nondietary Factors Are Associated with Reversal of Stunting in Children. *J. Nutr.* 130: 2520–2526.

10

Shrimpton R dan Kachondham Y. 2003. *Analysing the Causes of Child Stunting in DPRK.*

7

Siki K. 2009. Osteoporosis patogenesis diagnosis dan penanganan terkini. *Jurnal penyakit Dalam* 10(2).

90

Soetjningsih dan Suandi. 2002. Gizi untuk tumbuh kembang anak. Dalam: *Buku Ajar I Tumbuh Kembang Anak dan Remaja. Edisi 1.* Jakarta: Sagung Seto.

129

Soares RO, Oliveira LM, Marchini JS, Antunes-Rodrigues, Elias LLK dan Almeida SS, 2013. Effects of early protein malnutrition and environmental stimulation on behavioural and biochemical parameters in rats submitted to elevated plus-maze test. *Nutritional Neuroscience*, vol. 16, no. 3, pp. 104-12.

11

Speakman JR. 2004. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *The Journal of Nutrition* : 134 : 2090S.

Stein CJ, Colditz. 2004. The epidemic of obesity. *The Journal of Clinical endocrinology and Metabolism*; 89 (6): 2522-2525.

87

Suhartono E, Setiawan B, Yunanto A. 2009. *Kapita Selekta Biokimia : Peran radikal Bebas pada Intoksikasi dan Patobiologi Penyakit.* Pustaka Banua Banjarmasin.

122

Suhartono E, Setiawan B, Fachir H. 2007. *Kapita Selekta Biokimia : Stres oksidatif Dasar dan Penyakit.* Pustaka Banua. Banjarmasin.

- 6
Supariasa IDN, Bakri B, Ibnu F. 2001. Penilaian Status Gizi. EGC, Jakarta:191-209.
- 7
Suptijah P, Jacob AM, Deviyanti M. 2012. Karakterisasi dan bioavailabilitas nanokalsium cangkang udang vannamei (*Litopenaeus vannamei*). Jurnal Akuatika 3(1):63-73.
- Suyitno dan Narendra MB., 2002. Pertumbuhan fisik anak. Dalam: 19
Buku Ajar I Tumbuh Kembang Anak dan Remaja. Edisi 1. Jakarta: Sagung Seto.
- 86
Svartberg J. 2007. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome. International Journal of Impotence Research (2007);19: 124-128.
- 70
Takuma K, Babab A, Matsuda T, 2004. Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection. Progress in Neurobiology vol. 72, pp. 111-127.
- 35
Tanuwidjaja S. 2002. Konsep umum tumbuh dan kembang. Dalam: Buku Ajar I Tumbuh Kembang Anak dan Remaja. Edisi 1. Jakarta: Sagung Seto.
- 103
Tchernof A. 2007. Visceral adipocytes and the metabolic syndrome. Nutrition reviews; 65 (6): S24-S29.
- 115
Tezcan O, Pandir D, Bas H. 2012. The effects of cadmium on enzymatic antioxidant system and lipid peroxidation of human erythrocytes *in vitro* and the protective role of plasma levels of vitamins C and E. Pol J Environ Stud. 21:1849-54.
- Triawanti, Ari Yunanto, Didik Dwi Sanyoto, 2016^a. The potency of seluang fish (*rasbora spp*) to prevent stunting: The Effect on the Bone Growth of *Rattus norvegicus*. 4th Bandung International Biology Molecular Conference (BIBMC), Bandung, 6-7 Oktober 2016
- 102
Triawanti, Ari Yunanto, Didik Dwi Sanyoto, 2016^b. Potensi ikan seluang (*Rasbora spp.*) sebagai sumber nutrisi pencegah

stunting : studi eksperimental pada tikus *Rattus norvegicus*. Laporan Penelitian Hibah Fundamental tahun ke-2. Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin.

102
Triawanti, 2016. Pengaruh Pemberian Ikan Seluang Terhadap Perbaikan Stress Oksidatif Otak Pasca Malnutrisi: Tinjauan Terhadap Kadar Superoksid Dismutase (SOD) dan Hidrogen Peroksida (H₂O₂) Tikus Putih *Ratus norvegicus*. Seminar Diseminasi Hasil Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Banjarmasin, 20-21 Oktober 2016.

21
Tribowo JA, Arizal MH, Nashrullah M, Aditama AR, Utama DG. 2014. Oxidative stress of cadmium-induced ovarian rat toxicity. *Int J Chem Eng App.* 5:254

32
Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. 2000. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *International Journal of Obesity* (2000); 24: 485-491.

10
Uauy R, Dangour AD. 2006. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev.* 64:24–33.

55
Ueda J, Tezuka Y, Banskota AH, Tran QL, Tran QK, *et al.* 2002. Antiproliferative Activity of Vietnamese Medicinal Plants. *Biol. Pharm. Bull.* 25(6): 753-760.

24
Valadares CT, Fukuda MTH, Francolin-Silva AL, Hernandez AS dan Almeida SDS, 2010. Effects of post natal protein malnutrition on learning and memory procedures. *Nutritional Neuroscience* 13 (6): 274-82.

33
Vincent HK, Taylor AG. 2006. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*; 30: 400-418.

59
Vincent HK, Powers, SK, Dirks AJ, Scarpace PJ. 2001. Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation. *International Journal of Obesity* 25: 378-388.

- 11
Walley AJ, Alexandra IF, Philippe F, 2006. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Human Molecular Genetics* 15 (Review Issue No. 2): R124-R130.
- 76
Wan Nazaimon WM, Rahmah R, Osman A, Khalid BAK, Livesey J. 1997. Effects of childhood malnutrition on Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) and IGF-1 binding protein-3 level: a Malaysian and New Zealand analysis. *Asia Pacific J Clin Nutr* 6(4):273-276.
- 69
Wardle J. 2005. Understanding the aetiology of childhood obesity: implications for treatment. *Proceedings of the Nutrition Society*: 64; 73-79.
- 128
Wiktorska JA, Lewinski A, Sewerynek E. 2005. Effects of different antioxidants on lipid peroxidation in brain homogenates induced by thyrotoxicosis in rats. *Neuroendocrinol Lett* 26:704-8.
- 108
Wolfram S, Raederstroff D, Wang Y, Teixeira SR, Elste V, Weber P. 2005. TEAVIGO™ (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in rodents by reducing adipose tissue mass. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 49: 54-63.
- 107
Wu G, Haynes TE, Li H, Yan W, dan Meininger CJ, 2001. Glutamine metabolism to lucosamine is necessary for glutamine inhibition of endothelial nitric oxide synthesis. *Biochem. J* 353: 245-252.
- 101
Ying X. 2006. Effect of DHA deficiency on spatial learning behavior and antioxidant status in rat brain [thesis]. Hong Kong: The Chinese University of Hongkong.
- 106
Yoshikawa M, Shimoda H, Nishida N, Takada M, Matsuda H. 2002. *Salacia reticulata* and its polyphenolic with lipase inhibitory and lipolytic have mild antiobesity effects in rats. *The journal of nutrition* 132: 1819-1824.

24

Yunanto A, Didik DS, Ika K, Meitria SN, Triawanti. 2014. Benefit of seluang fish (*rasbora spp.*) south kalimantan to the improvement of spatial memory quality. The 3rd International Symposium on wetlands enviromental Management, Banjarmasin 8-9 Nopember 2014.

3

Zakaria Y, Rahmat A, Pihie AHL, Abdullah NR, Houghton PJ. 2009. Eurycomanone induce apoptosis in HepG2 cells via up-regulation of p53. *Cancer Cell International* 9: 16-36.

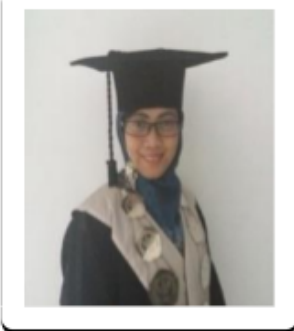
105

Zhao HL, Sim JS, Shim SH, Ha YW, Kang SS, Kim YS, 2005. Antiobese and hypolipidemic effects of platycodin saponins in diet-induced oebse rats: evidences for lipase inhibition and calorie intake restriction. *International Journal of Obesity* 29: 983-990.

114

Zulkifli. 2012. *Surveilans Pertumbuhan Anak Melalui Pendekatan Learning Organization*. Yogyakarta; Pustaka Timur

TENTANG PENULIS



Triawanti lahir di Surabaya, Jawa Timur pada tanggal 12 September 1971. Menyelesaikan pendidikan dokter tahun 1998 di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Lulus Magister Kesehatan di Universitas Airlangga tahun 2002 dan Lulus program doktor biomedik tahun 2012 di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Banyak membimbing mahasiswa S1, S2, S3 dan sampai sekarang aktif mengajar biokimia di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat dan Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya. Tulisan ilmiahnya banyak dipublikasikan di jurnal-jurnal nasional maupun internasional.



Didik Dwi Sanyoto lahir di Pelaihari, Kalsel, 7 Maret 1972. Menyelesaikan pendidikan dokter tahun 1998 di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Magister Kesehatan di Universitas Airlangga tahun 2003 dan saat ini sedang menjalani Program Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Aktif dalam membimbing mahasiswa S1, serta banyak tulisan ilmiah yang dimuat dalam jurnal-jurnal nasional maupun internasional. Sampai saat ini aktif mengajar anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat.



Ari Yunanto lahir di Salatiga, Jawa Tengah pada tanggal 24 Nopember 1952. Menyelesaikan pendidikan dokter tahun 1978 di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Tahun 1985 lulus sebagai dokter spesialis anak tahun 1989. Tahun 2008 lulus S.H. dari Fakultas Hukum Universitas Lambung Mangkurat. Program doktor biomedik di Universitas Brawijaya Malang, lulus tahun 2012. Dikukuhkan sebagai Guru Besar Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat 2016. Banyak membimbing mahasiswa S1, S2, S3 dan sampai saat ini mengajar Neonatologi serta Bioetika & HAM di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Banyak publikasi ilmiah di jurnal-jurnal nasional maupun internasional.

Buku : Kapita Selekta Malnutrisi

ORIGINALITY REPORT

33%

SIMILARITY INDEX

23%

INTERNET SOURCES

10%

PUBLICATIONS

25%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to iGroup Student Paper	12%
2	pt.scribd.com Internet Source	1%
3	es.scribd.com Internet Source	1%
4	www.slideshare.net Internet Source	1%
5	id.scribd.com Internet Source	1%
6	www.scribd.com Internet Source	1%
7	media.neliti.com Internet Source	1%
8	labmandat.litbang.depkes.go.id Internet Source	1%
9	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	<1%
10	www.cambridge.org Internet Source	<1%
11	fk.uwks.ac.id Internet Source	<1%
12	digilib.unila.ac.id Internet Source	<1%

13	Internet Source	<1%
14	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	<1%
15	bkd.cilacapkab.go.id Internet Source	<1%
16	eprints.uns.ac.id Internet Source	<1%
17	jurnalkampus.stipfarming.ac.id Internet Source	<1%
18	repository.usu.ac.id Internet Source	<1%
19	eprints.undip.ac.id Internet Source	<1%
20	www.library.upnvj.ac.id Internet Source	<1%
21	link.springer.com Internet Source	<1%
22	bebeksambek.wordpress.com Internet Source	<1%
23	dewilidiawati.blogspot.com Internet Source	<1%
24	Triawanti, Didik Dwi Sanyoto, Meitria Syahadatina Noor. "The supplementation of pasak bumi (<i>Eurycoma longifolia</i> Jack.) in undernourished rats to increase spatial memory through antioxidant mechanism", <i>Clinical Nutrition Experimental</i> , 2020 Publication	<1%
25	documents.mx Internet Source	<1%

26	id.123dok.com Internet Source	<1%
27	eprints.poltekkesjogja.ac.id Internet Source	<1%
28	Submitted to Universitas Islam Indonesia Student Paper	<1%
29	idoc.pub Internet Source	<1%
30	doczz.net Internet Source	<1%
31	www.tandfonline.com Internet Source	<1%
32	joe.bioscientifica.com Internet Source	<1%
33	jme.endocrinology-journals.org Internet Source	<1%
34	scholar.unand.ac.id Internet Source	<1%
35	Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta Student Paper	<1%
36	helvia.uco.es Internet Source	<1%
37	Submitted to King's College Student Paper	<1%
38	www.omicsonline.org Internet Source	<1%
39	www.pbbmi.org Internet Source	<1%
40	bemakpermuhmks.wordpress.com Internet Source	<1%

41	Submitted to Padjadjaran University Student Paper	<1%
42	eprints.ums.ac.id Internet Source	<1%
43	eekagustina.blogspot.com Internet Source	<1%
44	docobook.com Internet Source	<1%
45	Submitted to CONACYT Student Paper	<1%
46	jurnal.unej.ac.id Internet Source	<1%
47	www.springerprofessional.de Internet Source	<1%
48	Yanhong Lou, Yong Yang, Longxing Hu, Hongmei Liu, Qingguo Xu. "Exogenous glycinebetaine alleviates the detrimental effect of Cd stress on perennial ryegrass", <i>Ecotoxicology</i> , 2015 Publication	<1%
49	George, A., and R. Henkel. "Phytoandrogenic properties of Eurycoma longifolia as natural alternative to testosterone replacement therapy", <i>Andrologia</i> , 2014. Publication	<1%
50	aimos.ugm.ac.id Internet Source	<1%
51	Submitted to Fakultas Ekonomi Universitas Indonesia Student Paper	<1%
52	www.ajol.info Internet Source	<1%

53	H K Vincent, A G Taylor. "Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans", International Journal of Obesity, 2005 Publication	<1%
54	text-id.123dok.com Internet Source	<1%
55	www.longdom.org Internet Source	<1%
56	journal.fapetunipa.ac.id Internet Source	<1%
57	Submitted to University of East London Student Paper	<1%
58	M. De Araújo, S.S. Almeida. "Ontogeny of Home-orienting Behavior in Rat Pups During the First Half of the Lactation Period: Effects of Early Postnatal Protein Malnutrition on Repeated but not Single Testing", Nutritional Neuroscience, 2016 Publication	<1%
59	baadalsg.inflibnet.ac.in Internet Source	<1%
60	d-nb.info Internet Source	<1%
61	tdx.cat Internet Source	<1%
62	journal.ipb.ac.id Internet Source	<1%
63	Submitted to Oxford Brookes University Student Paper	<1%
64	repozitorij.mef.unizg.hr Internet Source	<1%

65	Submitted to University of the West Indies Student Paper	<1%
66	scialert.net Internet Source	<1%
67	Ghana Firsta Yosika, Pamuji Sukoco, Adi Pranoto, Septyaningrum Putri Purwoto. "Penurunan malondialdehyde serum setelah latihan interval dan continuous di pagi hari pada perempuan obesitas", Jurnal SPORTIF : Jurnal Penelitian Pembelajaran, 2020 Publication	<1%
68	rdadhanidewi.blogspot.com Internet Source	<1%
69	epdf.tips Internet Source	<1%
70	Submitted to Cranfield University Student Paper	<1%
71	Submitted to La Trobe University Student Paper	<1%
72	vdocuments.site Internet Source	<1%
73	www.silae.it Internet Source	<1%
74	fr.scribd.com Internet Source	<1%
75	Submitted to University of Bristol Student Paper	<1%
76	ddd.uab.cat Internet Source	<1%
77	Submitted to Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang Student Paper	<1%

78	Submitted to Universitas Pelita Harapan Student Paper	<1%
79	amsdottorato.unibo.it Internet Source	<1%
80	estudogeral.sib.uc.pt Internet Source	<1%
81	www.annualreviews.org Internet Source	<1%
82	Anwaar Ahmed, Asif Ahmad, Nauman Khalid, Angel David et al. "A Question Mark on Iron Deficiency in 185 Million People of Pakistan: Its Outcomes and Prevention", Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2014 Publication	<1%
83	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	<1%
84	issuu.com Internet Source	<1%
85	mafiadoc.com Internet Source	<1%
86	Kashif Shaikh, Susan S Ellenberg, Rine Nakanishi, Peter J Snyder et al. "Biomarkers and Non-Calcified Coronary Artery Plaque Progression in Older Men Treated with Testosterone", The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019 Publication	<1%
87	eprints.umm.ac.id Internet Source	<1%
88	Monica Losada-Barragán, Adriana Umaña-Pérez, Andrés Rodríguez-Vega, Sergio Cuervo-Escobar et al. "Proteomic profiling of splenic	<1%

interstitial fluid of malnourished mice infected with *Leishmania infantum* reveals defects on cell proliferation and pro-inflammatory response", *Journal of Proteomics*, 2019

Publication

89	santi-ns.blogspot.com Internet Source	<1%
90	repository.ar-raniry.ac.id Internet Source	<1%
91	Submitted to University of Surrey Student Paper	<1%
92	Lim, T. K.. "Eurycoma longifolia", Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants, 2016. Publication	<1%
93	eprints.ucm.es Internet Source	<1%
94	www.nejm.org Internet Source	<1%
95	www.karger.com Internet Source	<1%
96	Submitted to Chulalongkorn University Student Paper	<1%
97	Submitted to St. Mary's College Twickenham Student Paper	<1%
98	Submitted to Universiti Sains Malaysia Student Paper	<1%
99	Submitted to Universitas Diponegoro Student Paper	<1%
100	Submitted to Universitas Jenderal Soedirman Student Paper	<1%
101	www.pure-sciences.com Internet Source	<1%

102	lppm.ulm.ac.id Internet Source	<1%
103	Submitted to University of North Florida Student Paper	<1%
104	digilib.unisayogya.ac.id Internet Source	<1%
105	tel.archives-ouvertes.fr Internet Source	<1%
106	studentsrepo.um.edu.my Internet Source	<1%
107	Submitted to University of Queensland Student Paper	<1%
108	www.kopertis7.go.id Internet Source	<1%
109	doktori.bibl.u-szeged.hu Internet Source	<1%
110	I Nyoman Adiasmara Giri, Sari Budi Moria Sembiring, Muhammad Marzuqi, Retno Andamari. "FORMULASI DAN APLIKASI PAKAN BUATAN BERBASIS RUMPUT LAUT UNTUK PENDEDERAN BENIH TERIPANG PASIR (<i>Holothuria scabra</i>)", Jurnal Riset Akuakultur, 2018 Publication	<1%
111	oleholekhasbanjar.blogspot.com Internet Source	<1%
112	jualbumbutaburnsnack.blogspot.com Internet Source	<1%
113	cancerbiomedcentral.com Internet Source	<1%
114	repository.uin-malang.ac.id Internet Source	<1%

115	abis.bozok.edu.tr Internet Source	<1%
116	ing.mrc.ac.uk Internet Source	<1%
117	Triawanti, Didik Dwi Sanyoto, Meitria Syahadatina Noor. "THE SUPPLEMENTATION OF PASAK BUMI (<i>Eurycoma longifolia</i> Jack.) IN UNDERNOURISHED RATS TO INCREASE SPATIAL MEMORY THROUGH ANTIOXIDANT MECHANISM", <i>Clinical Nutrition Experimental</i> , 2020 Publication	<1%
118	Aynur Büyükbalci. "Determination of In Vitro Antidiabetic Effects, Antioxidant Activities and Phenol Contents of Some Herbal Teas", <i>Plant Foods for Human Nutrition</i> , 03/2008 Publication	<1%
119	journals.plos.org Internet Source	<1%
120	livrepository.liverpool.ac.uk Internet Source	<1%
121	arthritis-research.biomedcentral.com Internet Source	<1%
122	biomolresearchcentre.com Internet Source	<1%
123	nepis.epa.gov Internet Source	<1%
124	repositorio.ufpe.br Internet Source	<1%
125	Submitted to University of Alabama at Birmingham Student Paper	<1%

126	journal.unpad.ac.id Internet Source	<1%
127	repository.ipb.ac.id Internet Source	<1%
128	joe.endocrinology-journals.org Internet Source	<1%
129	Tatiane Helena Batista, Vanessa Barbosa Veronesi, Ana Cláudia Alves Freire Ribeiro, Alexandre Giusti-Paiva et al. "Protein malnutrition during pregnancy alters maternal behavior and anxiety-like behavior in offspring", <i>Nutritional Neuroscience</i> , 2016 Publication	<1%
130	es.slideshare.net Internet Source	<1%
131	www.thieme-connect.de Internet Source	<1%
132	ispub.com Internet Source	<1%
133	pergamos.lib.uoa.gr Internet Source	<1%
134	www.nuskinmall.co.kr Internet Source	<1%
135	archive.unu.edu Internet Source	<1%
136	Yusmazura Zakaria. "Eurycomanone induce apoptosis in HepG2 cells via up-regulation of p53", <i>Cancer Cell International</i> , 2009 Publication	<1%
137	anumi.blogspot.com Internet Source	<1%
	ramdhazhylvia.blogspot.com	

138	Internet Source	<1%
139	repository.up.ac.za Internet Source	<1%
140	semaphore.uqar.ca Internet Source	<1%
141	docplayer.net Internet Source	<1%
142	Rehman, Shaheed, Kevin Choe, and Hye Yoo. "Review on a Traditional Herbal Medicine, Eurycoma longifolia Jack (Tongkat Ali): Its Traditional Uses, Chemistry, Evidence-Based Pharmacology and Toxicology", <i>Molecules</i> , 2016. Publication	<1%
143	Maria F. Norese. "Failure of Polycythemia-Induced Increase in Arterial Oxygen Content to Suppress the Anorexic Effect of Simulated High Altitude in the Adult Rat", <i>High Altitude Medicine & Biology</i> , 03/2002 Publication	<1%
144	lib.ui.ac.id Internet Source	<1%
145	ftp.unpad.ac.id Internet Source	<1%
146	ppjp.ulm.ac.id Internet Source	<1%
147	guladarahsehat.blogspot.com Internet Source	<1%
148	repositori.uin-alauddin.ac.id Internet Source	<1%
149	www.teknolabjournal.com Internet Source	<1%

<1%

150

novirna13010024.blogspot.com

Internet Source

<1%

151

fara.eduvatif.com

Internet Source

<1%

152

www.e-sciencecentral.org

Internet Source

<1%

153

Radhika Basheer, Ritchie Brown, Vijay Ramesh, Suraiya Begum, Robert W. McCarley. "Sleep deprivation-induced protein changes in basal forebrain: Implications for synaptic plasticity", *Journal of Neuroscience Research*, 2005

Publication

<1%

154

academic.oup.com

Internet Source

<1%

155

Sen, Bandara, Kaushik Bose, Saijuddin Shaikh, and Dilip Mahalanabis. "Prediction Equations for Body-fat Percentage in Indian Infants and Young Children Using Skinfold Thickness and Mid-arm Circumference", *Journal of Health Population and Nutrition*, 2010.

Publication

<1%

156

sehat-tanamanherbal.blogspot.com

Internet Source

<1%

157

perpustakaan.fk.ui.ac.id

Internet Source

<1%

158

smart-fresh.blogspot.com

Internet Source

<1%

159

adoc.tips

Internet Source

<1%

160

chaerunnisatia.blogspot.com

Internet Source

<1%

161

Ghayah Fattaah Sya, Aef Permadi, Catur Pramono Adi. "Perbedaan Penggunaan Ekstrak Nanas dan Diamonium Fosfat Terhadap Mutu Nata De Seaweed (*Gracilaria* sp.)", PELAGICUS, 2020

Publication

<1%

162

saripediatri.org

Internet Source

<1%

163

ar.scribd.com

Internet Source

<1%

164

e-journal.unair.ac.id

Internet Source

<1%

165

garuda.ristekbrin.go.id

Internet Source

<1%

166

ejournal.upi.edu

Internet Source

<1%

167

hdl.handle.net

Internet Source

<1%

168

Roberto O. Soares, Luiz M. Oliveira, Julio S. Marchini, José Antunes-Rodrigues, Lucila L.K. Elias, Sebastião S. Almeida. "Effects of early protein malnutrition and environmental stimulation on behavioral and biochemical parameters in rats submitted to the elevated plus-maze test", Nutritional Neuroscience, 2013

Publication

<1%

169

jurnal.ugm.ac.id

Internet Source

<1%

170

"Handbook of Behavior, Food and Nutrition", Springer Science and Business Media LLC, 2011

<1%

171

www.giziindonesia.org

Internet Source

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On