

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Pertumbuhan dan perkembangan merupakan ciri khas paling mendasar anak. Dalam keadaan normal, pertumbuhan anak akan mengikuti pola tertentu yang bisa diperkirakan. Penyimpangan dari pola normal dapat disebabkan banyak faktor, endokrin atau bukan endokrin, yang nantinya akan mempengaruhi perkembangan sistem organ tubuh anak (Wales, 2009).

Pertumbuhan linier merupakan indikator terbaik dalam menilai kesehatan anak secara umum dan penanda akurat terjadinya gangguan dalam perkembangan seorang anak. Hal ini dapat ditemui pada jutaan anak diseluruh dunia yang gagal dalam mencapai potensi pertumbuhan linier karena kondisi kesehatan suboptimal dan tidak terpenuhi kebutuhan nutrisi secara adekuat, sementara timbulnya gangguan fisik dan kognitif permanen dapat terjadi bersamaan dengan gangguan pertumbuhan (De Onis, 2016).

Faktor berpengaruh terhadap tinggi badan anak meliputi tinggi orang tua, pola pertumbuhan, status pubertas, etnis, status nutrisi, penyakit kronik, faktor emosional dan psikis (Pomeran, 2016). Berbagai kelainan kongenital atau didapat seperti defisiensi hormon pertumbuhan, sindrom, skeletal displasia merupakan penyebab terbanyak gangguan pertumbuhan anak di negara maju, sementara malnutrisi menjadi penyebab utama di negara berkembang (Noviani, 2019).

Perawakan pendek atau *short stature* merupakan tinggi badan kurang dari 2 hingga 2,5 standar deviasi dibawah rerata usia dan jenis kelamin. Sangat penting membedakan perawakan pendek normal (konstitusional atau familial) dengan yang disebabkan masalah medis. Perawakan pendek juga harus dibedakan dengan gagal tumbuh (*failure to thrive*), yang lebih berhubungan dengan buruknya penambahan berat badan (Pomeran, 2016). Stunting atau tinggi badan rendah menurut umur, merupakan munculan klinis tersering akibat malnutrisi, terutama di negara dengan sumber daya terbatas dan dianggap sebagai indikator utama kekurangan gizi pada anak (Black, 2013).

Pemakaian istilah 'stunted' digunakan pada bayi dan anak dengan panjang/tinggi badan kurang dari minus 2 standar deviasi kurva pertumbuhan

WHO. Kelompok besar anak diklasifikasikan sebagai ‘stunted’ meliputi bayi dan anak dengan gangguan hormonal/metabolik dengan gangguan pertumbuhan paska lahir; anak perawakan pendek karena genetik atau familial; dan bayi prematur atau kecil masa kehamilan yang gagal dalam tumbuh kejar. Sementara stunting yang banyak ditemukan dinegara berkembang disebabkan oleh defisiensi zat gizi kronik, infeksi berulang, dan/atau peradangan kronis (Owino, 2016).

Karim dkk dalam penelitian pasien di klinik endokrinologi anak di rumah sakit tersier di Bangladesh menemukan penyebab terbanyak perawakan pendek adalah *familial short stature*(FSS) (51%), *constitutional delayed of growth*(CDG) 14% dan hipotiroid 12%. Penyebab lain defisiensi hormon pertumbuhan (8%), malnutrisi 6% dan sindrom genetik 5% (Karim, 2020). Sedangkan Garg dalam penelitian pada pasien poliklinik rawat jalan rumah sakit di Agra, India, menemukan prevalensi perawakan pendek 13,8% dengan penyebab terbanyak malnutrisi energi protein dan penyakit kronik (53,5%). Penyebab lain meliputi perawakan pendek varian normal (24,4%), masalah endokrin (4,7%) dan penyebab lainnya (5,8%) (Garg, 2004).

Terlepas berbagai upaya dalam mencapai *Millenium Development Goals*, 159 juta dari 667 juta anak berusia dibawah 5 tahun (balita) diseluruh dunia ditemukan pendek (tinggi badan menurut umur rendah) dan 50 juta anak masih kurus (berat badan menurut tinggi badan rendah), menggambarkan terjadinya gangguan gizi bersifat akut dan kronik (UNICEF, 2015). Jumlah ini meningkat secara substansial karena kendala biaya dalam mengakses makanan bergizi dan zat nutrisi penting selama pandemi COVID-19, dengan dampak langsung dengan kejadian anak pendek yang akan terlihat beberapa tahun mendatang (UNICEF,2021).

Stunting ditemukan pada sepertiga anak berusia dibawah 5 tahun di negara miskin dan berkembang dengan perkiraan sekitar 178 juta anak (Black, 2008). Jumlah terbesar anak stunting di dunia dijumpai di Asia Selatan (UNICEF, 2012). India memperkirakan selama periode 2005-2006, sekitar 48% anak berusia dibawah 5 tahun menderita stunting (NHFS, 2007). Penelitian longitudinal kohor bayi baru lahir dari tahun 2002 hingga 2006 di daerah urban di Vellore, India Selatan, menemukan 61% anak stunting pada usia 3 tahun dan juga berat lahir

rendah berhubungan secara bermakna dengan stunting pada usia 3 tahun (Rehman, 2009).

Indonesia menurut RISKESDAS tahun 2018 menemukan anak pendek umur 0-59 bulan (balita) mencapai 30,8% yang terdiri dari 11,5% (sangat pendek) dan 19,3% (pendek), sementara di Provinsi Riau didapatkan angka 27,4% terdiri dari 10,3% (sangat pendek) dan 17,1% (pendek). Untuk anak usia 0-23 bulan (baduta) didapat angka 29,9% terdiri dari 12,8% (sangat pendek) dan 17,1% (pendek), sementara di Riau mencapai 24,4% terdiri dari 9,8% (sangat pendek) dan 14,6% (pendek) (BPPK, 2018).

Data dari Dinas Kesehatan Provinsi Riau menunjukkan terjadi penurunan persentase balita sangat pendek di tahun 2018 (17,9%) dibanding tahun 2017 (18,5%) dimana angka terbanyak di Kabupaten Siak (21,0%) dan disusul dengan Kampar (20,5%). Sementara yang terendah pada Kabupaten Indragiri Hulu (11,2%) dan Bengkalis (12,6%). Data balita pendek menurut kabupaten/kota di Provinsi Riau juga menunjukkan penurunan di tahun 2018 (9,4%) dibanding tahun 2017 (11,2%). Paling banyak balita pendek di Kabupaten Kampar (17,6%) diikuti Meranti (13,3%) dan Dumai (12,8%). Sementara terendah Bengkalis (4,7%), Pelalawan (4,8%) dan Indragiri Hulu (4,8%) (Dinkes Riau, 2018).

Berbagai penelitian tentang stunting menunjukkan terdapat hubungan kausalitas antara perubahan mikrobiota saluran cerna dengan gizi kurang atau gizi buruk pada anak di negara miskin dan berkembang, walaupun belum ada penelitian longitudinal primer meneliti perbedaan mikrobiota anak stunting dibanding non stunting pada kelompok masyarakat yang sama (Dinh, 2016).

Mendez-Slazar dkk dalam penelitiannya membandingkan mikrobiota usus pada anak Mexico dengan gizi kurang dibandingkan obesitas, menemukan perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Anak gizi kurang memiliki mikrobiota intestinal didominasi phylum *Firmicutes* dan *Lachnospiraceae* sedangkan anak obesitas lebih dominan phylum *Proteobacteria* (Mendez-Slazar, 2018). Dinh DM dkk dalam penelitiannya di India Selatan membandingkan mikrobiota usus pada anak stunting persisten dibanding anak normal, menemukan pada anak normal mikrobiota usus didominasi oleh probiotik spesies *Bifidobacterium longum* dan *Lactobacillus mucosae*, sementara anak stunting

didominasi oleh mikroba proinflamasi termasuk genus *Desulfovibrio* dan *Campylobacterales* (Dinh, 2016).

Hashimoto dkk dalam penelitian pada tikus menemukan defisiensi triptofan pada diet bebas protein dapat menimbulkan defisiensi vitamin B3 yang menimbulkan dampak menurunnya produksi peptida antimikroba pada epitel ileum. Efek selanjutnya menyebabkan perubahan koloni mikrobiota dengan akibat timbulnya respon inflamasi destruktif dan diare. Penelitian ini menunjukkan malnutrisi protein dapat menyebabkan perubahan kolonisasi mikrobiota yang baru muncul bila timbul berbagai bentuk kerusakan pada epitelium intestinal (Hashimoto, 2012).

Smith dkk meneliti 317 anak kembar Malawi dari lahir hingga usia 3 tahun untuk melihat peran mikrobiota usus pada anak kwashiorkor. Selama periode ini, 50% anak kembar tetap berada dalam gizi baik, sementara 43% anak jadi tidak sama (*discordant*), dan 7% bermanifestasi nyata sebagai kekurangan gizi akut. Setelah itu sampel mikrobiota feses dari kembar *discordant*, di transplantasi ke tikus bebas kuman. Hasil penelitian ini menemukan kombinasi mikrobiota anak kwashiorkor dan diet Malawi menimbulkan penurunan berat badan secara bermakna pada tikus resipien tersebut, bersamaan dengan gangguan metabolisme karbohidrat dan asam amino (Smith, 2013).

Patogenesis stunting belum sepenuhnya dipahami. Defisiensi zat gizi periode prenatal dan perinatal, infeksi usus dan sistemik, jelas berdampak terhadap timbulnya stunting, tetapi temuan terakhir menunjukkan peran sentral *enviromental enteric dysfunction* (EED) dalam terjadinya stunting. EED merupakan gangguan menyeluruh terhadap fungsi dan struktur usus halus yang sering ditemukan pada anak berdomisili di daerah dengan sanitasi buruk. Mekanisme berperan terjadinya gangguan pertumbuhan pada EED meliputi kebocoran dan peningkatan permeabilitas usus, peradangan usus, disbiosis dan translokasi bakteri, peradangan sistemik dan gangguan penyerapan nutrisi (Owin, 2016).

Kadim dkk dalam penelitian pada anak yang tampak sehat rentang usia 1 hingga 3 tahun di Indonesia, menemukan terdapatnya gangguan integritas mukosa yang tinggi. Dalam penelitian ini juga menemukan suplementasi zink, glutamin, serat dan prebiotik memberikan efek klinis yang menguntungkan (Kadim, 2020).

Penelitian lain di Mesir membandingkan kadar sitokin proinflamasi dan mikronutrien pada anak stunting dibanding anak normal, menemukan peningkatan kadar TNF α , IL-6 dan CRP pada anak stunting dibanding anak normal, sementara kadar mikronutrien seperti kalsium, zink, magnesium menurun pada anak stunting dibanding anak normal (Abd El-Maksoud, 2017).

Hossain dkk dalam penelitiannya pada anak stunting dibanding anak normal di daerah kumuh di Bangladesh menemukan kadar leptin serum, rasio leptin-adiponectin, interleukin-6 (IL-6), IL-10, TNF α dan fecal alpha-1-antitrypsin (AAT) meningkat secara bermakna pada anak stunting, sementara kadar IFN γ menurun secara bermakna setelah 6 bulan intervensi. Penelitian ini juga menemukan leptin serum, rasio leptin-adiponectin, IGF-1 dan IFN γ secara tersendiri berhubungan dengan kejadian stunting pada anak Bangladesh berusia dibawah 2 tahun (Hossain, 2019).

Permukaan mukosa usus secara terus menerus terancam oleh invasi berbagai macam mikroorganisme. Untuk mengantisipasinya, jaringan ini dilengkapi sistem imun mukosa kuat yang didukung berbagai macam sel imun dengan aktifitas kuat (Maloy, 2011). Peran glycoprotein mukosa, atau disebut mucin, bertanggung jawab sebagai lapisan penghalang terhadap berbagai macam gangguan. Mikrobiota usus berinteraksi dengan lapisan penghalang mukus pada mukosa usus dalam berbagai cara untuk memelihara segala proses dalam usus berlangsung dalam keadaan normal. Mucin yang banyak ditemukan di usus antara lain mukus pembentuk lapisan MUC2 (jejenum, ileum dan colon), MUC5AC (lambung), MUC5B (submandibular dan kelenjar saliva), MUC6 (lambung dan ileum) dan yang tidak membentuk lapisan pelindung MUC7 (kelenjar sublingual dan submandibular) (Corfield, 2018). Selain itu, terdapat beberapa jenis limfosit di lamina propria seperti sel plasma yang memproduksi IgA, *innate lymphoid cells* (ILCs), $\gamma\delta$ sel T, dan sel T helper 17 (sel TH17). Kerjasama semua sel ini akan mempertahankan sistem barrier mukosa usus menghadapi patogen. Di lain pihak, reaksi tidak diperlukan terhadap antigen lingkungan yang tidak membahayakan harus ditekan (Maloy, 2011).

Penekanan respon imun aktif berperan penting dalam mempertahankan toleransi diri, mengendalikan respon imun dan mempertahankan keseimbangan imun

dalam tubuh. Beberapa jenis sel dan sitokin berperan dalam menekan respon imun, fungsi ini terutama diperankan oleh *naturally occurring regulatory T cells* (Tregs) dan sitokin inhibisi (Wan, 2007). Respon imun diatur oleh beberapa mekanisme inhibisi. Mekanisme ini termasuk sel T regulatori, yang terlibat dalam banyak tingkatan diantaranya Foxp3Treg, sel NKT dan sel Tr1. Paling sering terlibat dalam mekanisme ini sitokin inhibisi seperti interleukin-10, dan *transforming growth factor-β* (TGF-β). TGF-β dan Foxp3Treg mempunyai peran utama dalam mempertahankan toleransi diri dan homeostasis imun (Wan, 2008). Bila terdapat gangguan pada salah satunya, akan menimbulkan berbagai macam imunopatologi dibawah kondisi fisiologis, hal ini menunjukkan peran penting keduanya dalam menekan respon imun (Wan, 2007).

TGF-β merupakan immunosupresif kuat terlibat dalam perkembangan dan fungsi sel-sel imun, termasuk sel B dan sel T, sel dendrit dan *natural killer cell*. Bentuk isoform dari TGF-β mamalia ada tiga: TGF-β1, 2 dan 3. TGF-β2 dan TGF-β3 yang mempunyai peran utama pada otot dan tulang, sementara ekspresi TGF-β1 predominan pada sel-sel imun (Letterio, 1998). Penelitian *in vitro* menemukan TGF-β mempunyai efek kuat terhadap integritas mukosa usus, pemulihan luka dan neoplasia. TGF-β diperlukan untuk penyembuhan mukosa usus dan modulasi TGF-β dari epitel usus memainkan peran sentral dalam menentukan kerentanan terhadap cedera (Beck, 2003). TGF-β mempunyai kedua efek proinflamasi dan anti inflamasi serta mengaktifasi atau menekan imun tergantung jenis sel yang menghasilkannya. Penghilangan reseptor TGF-β (TGF-β1) menimbulkan penyakit inflamasi multifokal dengan risiko kematian segera (Kulkarni, 1993).

Belum ada penelitian yang membahas mengenai interaksi dan hubungan antara faktor protektif usus, faktor proinflamasi serta mekanisme pengaturan reaksi inflamasi dan dampak yang timbul terhadap mikrobiota usus pada anak pendek dibanding tidak pendek. Berdasarkan hal ini, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang peran faktor protektif usus (mucin), faktor proinflamasi (TNF-α) dan pengatur reaksi inflamasi yang diperankan oleh TGF-β1 pada anak pendek dibanding tidak pendek dan pengaruhnya terhadap jumlah bakteri asam laktat (BAL) usus.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, perumusan masalah penelitian yang akan dilakukan sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan karakteristik dan antropometri pada anak pendek dibanding tidak pendek?
2. Apakah terdapat perbedaan faktor risiko sosiodemografi pada anak pendek dibanding tidak pendek?
3. Apakah terdapat perbedaan jenis dan jumlah koloni bakteri asam laktat usus pada anak pendek dibanding tidak pendek?
4. Apakah terdapat perbedaan kadar TNF- α , TGF- β 1 dan MUC2 usus pada anak pendek dibanding tidak pendek?
5. Apakah terdapat hubungan kadar TNF- α , TGF- β 1 dan MUC2 usus terhadap jumlah bakteri asam laktat usus pada anak pendek dibanding tidak pendek?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum:

Mengetahui perbedaan kadar TNF- α , TGF- β 1 dan MUC2 usus dan pengaruhnya terhadap jumlah koloni bakteri asam laktat usus pada anak pendek dibanding tidak pendek.

1.3.2. Tujuan khusus:

1. Mengkaji karakteristik subyek dan antropometri anak pendek dibanding tidak pendek.
2. Mengkaji faktor risiko sosiodemografi anak pendek dibanding tidak pendek.
3. Mengkaji perbedaan jenis dan jumlah koloni bakteri asam laktat pada anak pendek dibanding tidak pendek.
4. Mengkaji perbedaan kadar TNF- α , TGF- β 1 dan MUC2 usus anak pendek dibanding tidak pendek.
5. Mengkaji hubungan kadar TNF- α , TGF- β 1 dan MUC2 usus terhadap jumlah koloni bakteri asam laktat usus anak pendek dibanding tidak pendek.

1.4. Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Sumbangan teoritis pada ilmu pengetahuan sebagai berikut:
 - a) Melihat perbedaan karakteristik antropometri dan sosiodemografi anak pendek dibanding anak tidak pendek.
 - b) Memberikan gambaran perbedaan jenis dan jumlah koloni bakteri asam laktat usus anak pendek dibanding tidak pendek pada populasi masyarakat
 - c) Melihat peran TNF- α , TGF- β 1 dan MUC2 usus dan dampaknya terhadap jumlah BAL pada anak pendek dibanding tidak pendek pada populasi masyarakat.
 - d) Sebagai sumber informasi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran untuk mencari langkah upaya mengatasi permasalahan anak pendek.
2. Sumbangan praktis bagi klinisi dan masyarakat:
 - a) Penelitian ini diharapkan dapat melengkapi pengetahuan tentang faktor sosiodemografi, perubahan mikrobiota usus serta faktor berperan didalamnya pada anak pendek.
 - b) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran besarnya masalah gangguan saluran cerna yang terjadi pada anak pendek sehingga bisa menyusun langkah upaya untuk mengatasi gangguan tersebut dan selanjutnya diharapkan bisa menurunkan angka kejadian anak pendek di negara kita.
 - c) Peneliti berharap penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan terhadap penelitian selanjutnya dalam mengatasi dan memperbaiki masalah saluran cerna yang terjadi pada anak pendek.