

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Malnutrisi adalah suatu kondisi di mana terjadi ketidakseimbangan asupan gizi individu yang diakibatkan oleh konsumsi zat gizi yang tidak cukup atau berlebihan. Malnutrisi terdiri dari beberapa bentuk, yaitu *stunting*, *wasting*, dan obesitas. Pada tahun 2020, dalam skala global, sekitar 149 juta anak di bawah lima tahun dilaporkan mengalami pertumbuhan yang terhambat (*stunting*), 45 juta anak kekurangan berat badan (*wasting*), sementara 38,9 juta anak kelebihan berat badan atau obesitas. Kekurangan gizi dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh, mengganggu sistem endokrin, dan dapat menghambat pertumbuhan. Sedangkan kelebihan gizi meningkatkan risiko penyakit kronis yang berhubungan dengan pola makan, seperti diabetes tipe 2, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan stroke. Walaupun demikian, penyumbang angka kematian terbesar pada kasus malnutrisi adalah karena kekurangan nutrisi yang mengakibatkan pertumbuhan terhambat (*stunting*), yaitu sekitar 45% kasus dari kasus malnutrisi di seluruh dunia (WHO, 2021). Prevalensi malnutrisi terutama *stunting* pada anak di bawah usia lima tahun di negara-negara berkembang masih mengkhawatirkan. Data Studi Status Gizi Balita di Indonesia (SSGI) tahun 2022 melaporkan bahwa persentase prevalensi *stunting* di Indonesia masih relatif tinggi, sekitar 21,6% sedangkan di Sumatera Barat kasus *stunting* lebih tinggi, sekitar 25,2%. Berdasarkan nilai ambang batas yang ditetapkan oleh WHO yaitu 20%, maka dapat dikatakan bahwa Indonesia khususnya Sumatera Barat termasuk dalam kategori tinggi. Oleh karena itu, kondisi malnutrisi, terutama *stunting* perlu mendapatkan perhatian lebih.

Malnutrisi dapat berdampak signifikan terhadap poros organ hipotalamus-hipofisis, yang bertanggung jawab untuk mengatur berbagai fungsi hormonal dalam tubuh. Nutrisi yang tidak dapat terpenuhi dengan baik dapat mengganggu konsentrasi *Growth Hormone* (GH) dan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) (Hawkes & Grimberg, 2015). Pada malnutrisi kronis, perubahan konsentrasi leptin dan neuropeptida Y (NPY) dapat menurunkan sekresi GH, sehingga penurunan konsentrasi leptin oleh anti serum leptin menyebabkan penurunan sekresi GH (Janeckova, 2001; Hawkes & Grimberg, 2015). Hormon GH meningkatkan pertumbuhan pada anak-anak dan mempertahankan massa otot dan tulang pada orang dewasa; penurunan produksi GH dapat menyebabkan pertumbuhan terhambat pada anak-anak dan penurunan massa otot dan tulang pada orang dewasa (Fazeli *et al.*, 2014; Caputo *et al.*, 2021). Penurunan sekresi GH akan mempengaruhi konsentrasi IGF-1; kadar IGF-1 yang rendah terjadi ketika sekresi GH menurun (Fazeli *et al.*, 2014).

Malnutrisi juga mengakibatkan kondisi inflamasi kronis dan diperkirakan menyebabkan sekitar 60% penghambatan pertumbuhan pada anak-anak (Mårtensson *et al.*, 2004). Meningkatnya inflamasi akan mengganggu kemampuan hipotalamus untuk melepaskan hormon pelepas hormon pertumbuhan (GHRH), yang penting untuk merangsang produksi GH dari kelenjar pituitari. Inflamasi juga dapat secara langsung mempengaruhi fungsi kelenjar pituitari, mengurangi responsnya terhadap GHRH dan dengan demikian menurunkan sekresi GH. Pada level yang lebih spesifik, kondisi inflamasi dapat menurunkan kadar IGF-1 dengan

menurunkan ekspresi reseptor GH di hati sehingga membuat hati kurang responsif terhadap GH.

Proses inflamasi meliputi peningkatan kadar sitokin proinflamasi dan kortisol endogen dalam serum, yang keduanya telah terbukti berdampak negatif terhadap pertumbuhan (Martensson, 2004). Sitokin yang dilaporkan sehubungan dengan gangguan pertumbuhan adalah *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , dan IL-6. Sitokin ini mempengaruhi pertumbuhan secara lokal di lempeng pertumbuhan dengan menurunkan proliferasi dan hipertrofi kondrosit serta meningkatkan apoptosis (Mårtensson *et al.*, 2004; Ajibaye *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2021; Palar *et al.*, 2022) sedangkan secara sistemik akan menekan kadar IGF-1 dengan meningkatkan produksi protein pengikat IGF, yang dapat menyerap IGF-1, sehingga mengurangi bioavailabilitasnya. (Denson *et al.*, 2001; Mårtensson *et al.*, 2004; MacRae *et al.*, 2006).

Perubahan konsentrasi IGF-1 yang bersirkulasi dapat mencerminkan peningkatan asupan protein dan kalori (Hansen *et al.*, 2011 & Engstrom *et al.*, 2005). IGF-1 sensitif terhadap protein dan asupan energi total. Asupan protein dan energi yang cukup diperlukan untuk menormalkan kadar IGF-1 (Kempf *et al.*, 2022). Asupan asam amino esensial dari makanan penting untuk pemulihan IGF-1. Makronutrien lain, seperti lemak, mempengaruhi kadar IGF-1, namun pada tingkat yang lebih rendah dibandingkan protein atau energi total (Abribat *et al.*, 2000).

Penggantian nutrisi pada anak dengan malnutrisi protein yang parah dapat menormalkan sumbu GH/IGF-1. Soliman *et al.* (1986) yang mempelajari 51 anak-anak Mesir di bawah usia 3 tahun dengan kwashiorkor atau marasmus dan

keduanya menunjukkan bahwa konsentrasi IGF-1 dapat mendekati normal. Sebelum pemenuhan nutrisi, konsentrasi GH meningkat dan konsentrasi IGF-1 menurun dibandingkan dengan kontrol. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Kouanda *et al.* (2009) yang menunjukkan bahwa dalam waktu dua minggu setelah pemberian asupan nutrisi yang cukup, konsentrasi IGF-1 dapat berlipat ganda pada anak-anak dengan gizi buruk, hingga mencapai tingkat 2 standar deviasi dari rata-rata populasi. Setelah 50 hari terapi nutrisi rawat inap intensif, kadar GH basal dan IGF-1 sudah mendekati normal.

Sumber bahan pangan alami yang mudah diperoleh, murah, dan memiliki kandungan zat gizi makro dan mikro yang dapat memenuhi kebutuhan gizi tubuh salah satunya adalah kacang lima. Kacang Lima (*Phaseolus lunatus*) mengandung protein antara 14,24-24,92% (Ibeabuchi *et al.*, 2019) dan kaya akan asam amino esensial (FAO, 2016). Senyawa yang ditemukan dalam kacang lima juga dilaporkan memiliki sifat antioksidan dan antikanker (Alcázar-Valle *et al.*, 2020). Menurut Tamayo *et al.* (2018), kacang-kacangan ini memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba berspektrum luas. Selain mengandung sumber protein yang tinggi, kacang lima juga kaya akan sumber nutrisi lain yang baik seperti karbohidrat, serat kasar, dan mineral seperti kalsium, fosfor, dan zat besi (Kathirvel dan Kumudha, 2011). Kandungan karbohidrat kompleks kacang lima cukup tinggi, yaitu 55-64%, terutama pati dan serat pangan (Betancur *et al.*, 2003).

Dalam penelitian sebelumnya, Maliza *et al.* (2023) membuktikan bahwa suplementasi dari kacang lima dengan dosis 25% dan 50% dapat memulihkan pertumbuhan yang terhambat akibat kondisi malnutrisi. Namun mekanisme dari

pengaruh suplementasi kacang lima tersebut belum dilaporkan. Sehingga diperlukan kajian yang lebih dalam untuk mengetahui mekanisme dari suplementasi kacang lima terhadap sumbu GH/IGF-1 dalam mengatasi gangguan pertumbuhan, degenerasi pada jalur hipotalamus-hipofisis-aksis, dan dampaknya terhadap ekspresi gen GH dan IGF-1.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian tepung kacang lima terhadap ekspresi gen GH dan IGF-1 pada tikus malnutrisi?
2. Bagaimana pengaruh pemberian tepung kacang lima terhadap jumlah sel somatotrof di jaringan pituitari tikus malnutrisi?
3. Bagaimana pengaruh pemberian tepung kacang lima terhadap kadar protein GH di plasma darah pada tikus malnutrisi?
4. Apa saja senyawa bioaktif tepung kacang lima yang memiliki aktivitas anti-inflamasi yang berhubungan dengan kondisi malnutrisi?
5. Bagaimana *binding affinity* senyawa-senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas anti-inflamasi dalam tepung kacang lima dengan protein IL6, IL-1 β , dan TNF- α ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menganalisis pengaruh tepung kacang lima terhadap ekspresi gen GH dan IGF-1 pada tikus malnutrisi.

2. Menganalisis pengaruh tepung kacang lima terhadap jumlah sel somatotrof yang mensekresikan GH di jaringan pituitari pada tikus malnutrisi.
3. Menganalisis pengaruh tepung kacang lima terhadap kadar protein GH di plasma darah pada tikus malnutrisi.
4. Mengidentifikasi senyawa bioaktif tepung kacang lima yang memiliki aktivitas anti-inflamasi yang berhubungan dengan kondisi malnutrisi.
5. Menganalisis *binding affinity* senyawa-senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai anti-inflamasi dalam tepung kacang lima dengan protein IL6, IL-1 β , dan TNF- α .

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi pengembangan ilmu pengetahuan mengenai kacang lima sebagai pangan fungsional baru dengan nilai gizi makro dan mikro yang berpotensi dalam meregulasi gangguan hormon pertumbuhan akibat kondisi malnutrisi.

