

Suplementasi Probiotik dan Zinc untuk Malnutrisi

Perez Wahyu Purnasari¹

¹ Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang
Email: perezpurnasari@unissula.ac.id

Abstrak

Many factors can lead to malnutrition, largely due to poor diet or the occurrence of recurrent and prolonged infections. Inadequate diet and infectious disease closely related to living habits, environmental conditions, and how individuals satisfy their basic needs such as food, housing, and health care. Although malnutrition is rarely the direct cause of death (except for extreme situations such as hunger), malnutrition in children was associated with 54% of childhood deaths (10.8 million children) in developing countries. Treatment of malnutrition in Indonesia still gives priority to providing supplementary nutrition (diet recovery) the amount of calories has been measured. The repair methods not provide optimal results because of a decrease in malnutrition in Indonesia has not met the target. The results showed that probiotics and zinc were associated with malnutrition.

Kata Kunci: Probiotic, Zinc, Malnutrition

PENDAHULUAN

Pengertian malnutrisi secara umum dapat berarti kekurangan gizi atau kelebihan gizi. Pengertian yang digunakan dalam penelitian ini merujuk pada kondisi kekurangan gizi. Banyak faktor yang dapat menyebabkan kekurangan gizi, sebagian besar berhubungan dengan pola makan yang buruk atau terjadinya infeksi berulang dan berkepanjangan. Pola makan yang tidak memadai dan infeksi yang terjadi berkaitan erat dengan kebiasaan hidup, kondisi lingkungan, dan bagaimana individu tersebut memenuhi kebutuhan dasarnya seperti makanan, perumahan, dan perawatan kesehatan¹.

Malnutrisi merupakan hasil dari upaya kesehatan dan menjadi faktor risiko bagi individu untuk terjangkit penyakit, bahkan meningkatkan risiko mortalitas. Meskipun malnutrisi jarang menjadi penyebab langsung dari kematian (kecuali situasi ekstrim seperti kelaparan), gizi buruk pada anak dikaitkan dengan 54% kematian anak (10,8 juta anak) di negara berkembang. Malnutrisi yang menjadi penyebab langsung dari kematian ini disebut sebagai "malnutrisi energi protein"¹.

Pengobatan malnutrisi di Indonesia masih memprioritaskan pemberian nutrisi tambahan (diet pemulihan) yang jumlah kalorinya telah terukur. Metode perbaikan tersebut belum memberikan hasil yang optimal karena penurunan angka malnutrisi di Indonesia belum memenuhi target². Kematian akibat kekurangan gizi digambarkan seperti "puncak gunung es", sehingga salah satu indikator dalam *Sustainable Development Goals* (SDGs) adalah memperbaiki prosentase malnutrisi di dunia^{3,4}.

Hasil penelitian yang pernah dilakukan dengan penambahan yoghurt dapat meningkatkan tinggi badan anak secara signifikan⁵. Hasil penelitian lain membuktikan bahwa kombinasi probiotik dan zinc dapat menurunkan derajat keparahan pada diare akut dibandingkan dengan pemberian zinc tunggal pada anak dibawah 5 tahun. Penelitian lainnya menyimpulkan kombinasi probiotik dan zinc yang diberikan selama 4 minggu pada pasien tuberculosis paru mampu meningkatkan sistem imunitas, yang diukur dari kadar limfosit, NLR, dan monosit,

sedangkan peneliti lain membuktikan dari parameter lainnya dengan melihat kadar Hb, albumin, dan IMT^{6,7}. Apakah probiotik dan zinc dapat menjadi alternatif terapi tambahan pada kasus malnutrisi? Masih diperlukan penelitian yang lebih dalam. Berikut bagaimana hubungan probiotik dan zinc pada kasus malnutrisi yang dikutip dari berbagai penelitian yang pernah dilakukan.

USUS HALUS

Fungsi dari vili usus halus adalah meningkatkan luas permukaan dari dinding usus halus. Perluasan tersebut memudahkan proses penyerapan nutrisi (monosakarida dan asam amino) karena menurunkan rata-rata jarak tempuh molekul-molekul nutrisi sehingga efektivitas difusi lebih tinggi⁸.

Vili dan mikrovili mampu memperluas bidang penyerapan usus sekitar 30 – 60 kali lipat, sehingga penyerapan nutrisi dapat lebih efisien di lumen. Vili tersebut terhubung dengan pembuluh darah agar gradien konsentrasi tetap terjaga sehingga nutrisi yang terserap mudah dibawah oleh darah yang beredar. Asam amino dan monosakarida. yang diserap oleh vili akan dikumpulkan oleh kapiler vili. Kilomikron, lipoprotein seperti trigliserida, kolesterol, dan protein amphipathik yang dikumpulkan oleh lakteal villus (kapiler getah bening) akan diedarkan ke seluruh tubuh oleh cairan getah bening⁹.

Usus halus berperan sebagai sensor nutrisi dengan menghasilkan beberapa hormon. Hormon-hormon tersebut dapat memicu sinyal rasa lapar atau kenyang dan dalam jangka panjang atau pendek dapat memengaruhi perilaku makan¹⁰.

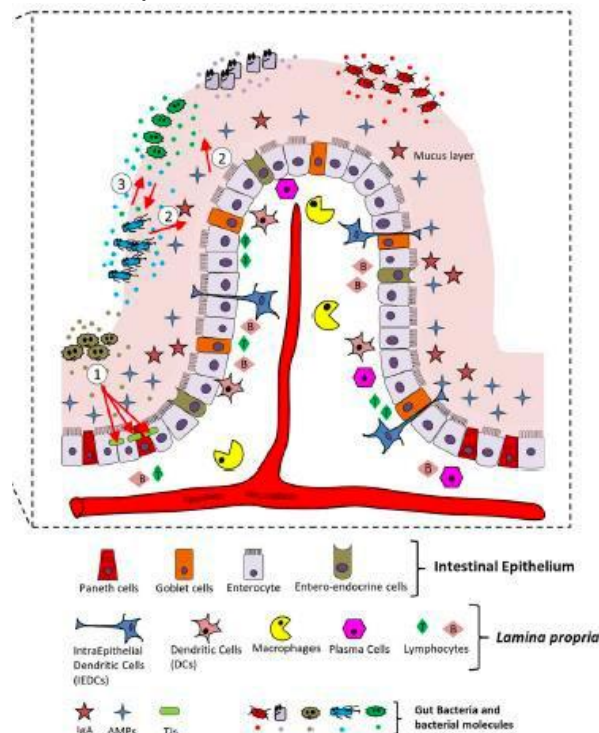
Sistem Pertahanan Usus Halus

Sistem pertahanan usus halus terdiri dari komponen ekstraseluler, yaitu lapisan lendir dan kompartemen seluler termasuk epitel usus dan lamina propria. Lapisan lendir dan epitel usus masing-masing mengandung jenis sel khusus. Epitel usus terdiri dari enterosit yang bertanggung jawab untuk menyerap molekul dari lumen usus, sel paneth berfungsi mensintesis dan mengeluarkan *antimicrobial peptides* (AMPs) yang kontak dengan bakteri enterik, dan sel goblet yang mengeluarkan lendir dan enteroendokrin¹¹.

Sel paneth mengekspresikan reseptor untuk mengenali patogen "*pathogen recognition receptors* (PRRs)", termasuk *Toll-like receptors* dan *nucleotide oligomerization domain 2* (NOD2). Oleh karena itu, sel paneth memiliki fungsi sebagai sistem imun bawaan dengan cara mengenali adanya bakteri dan antigen bakteri. Sel paneth juga menyimpan zinc di dalam granula. Bakteri atau antigen bakteri akan berikatan dengan PRR dan menginduksi molekul antibakteri dan zinc dari sel paneth. Sel paneth juga menyekresi faktor pemeliharaan, seperti *epidermal growth factors* (EGFs) dan Wnt3a untuk sel puncak usus halus. ZnT2 adalah transporter zinc yang terekspresi pada granula sekretori dalam sel paneth. ZnT2 akan mengatur sekresi molekul antimikroba dalam sel paneth. Selain itu, ZIP7 juga menunjukkan peran penting dalam pemeliharaan sel paneth dengan menjaga sel puncak usus halus, proliferasi dari sel kriptas, dan mengatasi kerusakan mendadak. Sel paneth berfungsi sebagai homeostasis sel puncak dan sistem imun bawaan yang mempertahankan barier usus halus¹².

Secara fisiologis epitel usus akan diperbarui setiap 3 hingga 5 hari untuk menghilangkan sel yang terinfeksi atau rusak. Sifat permeabilitas saluran pencernaan juga memiliki aktivitas perlindungan imun dan dikendalikan oleh protein *tight junction* (TJ). Ekspresi protein TJ ini secara spesifik diatur oleh probiotik¹¹.

Lamina propria terdiri dari sel dendritik, makrofag, dan sel plasma, serta limfosit B dan T. Makrofag berada di posisi strategis di daerah subepitel dan akan memfagosit mikroba berbahaya yang melintasi epitel usus. Selain itu, makrofag akan memfagosit sel apoptosis dan debris. Sel dendritik memiliki fungsi yang mirip dengan makrofag dan akan bermigrasi ke kelenjar getah bening untuk mengaktifkan sel T dan respon inflamasi. Sel plasma dan sel T akan mengatur respons humoral saluran pencernaan melalui sekresi imunoglobulin (IgA) oleh sel B di lamina propria dan beberapa sitokin serta mediator inflamasi¹¹.



Gambar 1. Gambaran skematis sistem pertahanan usus halus dan sel yang berperan¹¹.

MALNUTRISI

Kekurangan gizi dibedakan menjadi dua kategori yang memiliki dampak berbeda, yaitu defisiensi mikronutrien akibat konsumsi vitamin dan mineral yang tidak cukup dan hasil dari malnutrisi energi protein dari konsumsi kalori dan makronutrien yang tidak mencukupi. Berdasarkan waktu kejadian defisit nutrisi tersebut seseorang dapat mengalami kekurangan gizi akut atau kronis. Malnutrisi akut disebabkan oleh penurunan secara tiba-tiba konsumsi makanan yang menyebabkan penurunan berat badan yang cepat dan ketidakmampuan fisik untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh. Malnutrisi akut merupakan bentuk

malnutrisi yang paling mudah terlihat dan ditandai dengan berat badan dan tinggi badan yang tidak proporsional. Malnutrisi akut dapat menyebabkan pengurangan pertumbuhan, penurunan kekebalan tubuh, terjadi kelebihan cairan, gagal jantung, infeksi, bahkan kematian¹³.

Malnutrisi kronis merupakan hasil dari kekurangan gizi selama periode waktu yang lama. Kejadian malnutrisi kronik ini dapat dimulai sejak dalam kandungan karena ibu mengalami gizi buruk yang menetap karena praktik pemberian makanan yang tidak memadai atau kualitas makanan yang kurang optimal. Infeksi dapat berkontribusi dan memperburuk keadaan malnutrisi ini yang pada masa mendatang dapat menyebabkan sindrom stunting dan berdampak pada kognitif seseorang¹³.

Kejadian infeksi pada kondisi malnutrisi sangat berhubungan dengan faktor lingkungan, seperti penyakit yang dibawa oleh serangga atau vektor lain seperti protozoa. Kontaminasi lingkungan (seperti kerusakan ekosistem, hilangnya keanekaragaman hayati, perubahan iklim, dan dampak globalisasi) semakin membahayakan kesehatan dan dapat berdampak pada status gizi. Jumlah populasi berlebihan juga mengganggu keseimbangan ekologis yang dapat merusak produksi makanan, jumlah yang tidak memadai dan/atau konsumsi makanan yang tidak bergizi dan akhirnya menjadi kekurangan gizi¹.

Malnutrisi dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi karena ketidakmampuan sistem imun untuk mengatasi antigen yang masuk ke tubuh. Infeksi yang paling sering terjadi pada kondisi malnutrisi seperti, pneumonia, diare, dan bakteremia. Pertahanan pertama dari sistem imun tubuh adalah kulit dan mukosa sangat dipengaruhi oleh keutuhan epitel, antimikroba (seperti lisozim, sekresi IgA, dan keasaman lambung), dan flora bakteri komensal. Biopsi usus halus yang dilakukan pada kasus malnutrisi menunjukkan adanya penurunan tinggi mikrovili, perubahan morfologi mikrovili, dan infiltrasi limfosit. Selain itu, ditemukan peningkatan permeabilitas usus terhadap laktosa dan atrofi mukosa, serta perubahan fungsional. Parameter sistem imun yang dipengaruhi oleh malnutrisi antara lain¹⁴:

- a. Penurunan produksi asam lambung,
- b. Penurunan aliran saliva,
- c. Penurunan sekresi igA (saliva dan air mata),
- d. Peningkatan sel inflamasi di usus halus,
- e. Penurunan jumlah monosit dalam darah,
- f. Penurunan faktor komplemen,
- g. Penurunan hipersensitivitas tipe lambat,
- h. Penurunan efektor sel T,
- i. Peningkatan apoptosis limfosit,
- j. Penurunan sel B dalam darah,
- k. Peningkatan iga dalam darah,
- l. Penurunan respon titer vaksin
- m. Penurunan ukuran thymus
- n. Peningkatan sitokin Th2 (IL4, IL10)
- o. Penurunan sitokin Th1 (IL2, IL12, ifny)

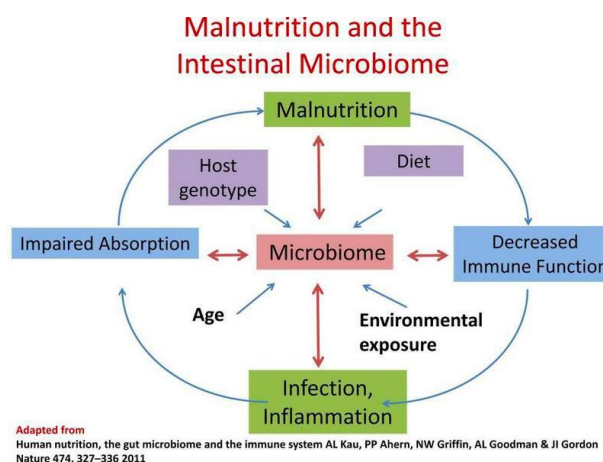
Malnutrisi sendiri memberikan dampak yang luas pada lingkungan sehingga menyebabkan siklus masalah kesehatan. Sebagai contoh malnutrisi menyebabkan kemiskinan yang memicu siklus penghambatan pembangunan ekonomi dan sosial, dan penggunaan sumber daya manusia¹.

Karakteristik Mikrobiota pada Kondisi Malnutrisi

Penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa mikrobiota dari tikus malnutrisi memiliki keberagaman lebih rendah dibandingkan dengan tikus dengan nutrisi yang baik. Jenis mikrobiota yang berada di ileum, caecum, dan kolon pada kondisi malnutrisi berbeda jenisnya. Secara signifikan proporsi Bacteroidetes lebih rendah dan proporsi Verrucomicrobia lebih tinggi, khususnya penurunan produksi musin *A. muciniphila*. Pemberian suplementasi dari spesies *Lactobacillus* dapat mengurangi tanda atrofi dan sitokin inflamasi¹⁵.

Penelitian yang dilakukan pada manusia terkait hubungan antara mikrobiota dan malnutrisi di negara berkembang difokuskan pada kondisi malnutrisi berat. Anak-anak di Bangladesh dengan kondisi gizi kurang secara signifikan memiliki variasi mikrobiota yang kurang beragam. Hasil menunjukkan kandungan Bacteroidetes lebih sedikit dan lebih banyak Proteobacteria patogen seperti *Klebsiella*, *Escherichia*, dan *Neisseria*. Selain keanekaragaman yang kurang, anak dengan malnutrisi memiliki mikrobiota yang relatif belum matang¹⁵.

Pergeseran mikrobiota di usus karena kondisi malnutrisi menyebabkan disbiosis. Penelitian menunjukkan bahwa diet rendah protein menyebabkan kekurangan triptofan, sehingga mengakibatkan kekurangan vitamin B3 yang pada gilirannya menghasilkan penurunan peptida antimikroba epitel ileum. Hilangnya aktivitas ini memengaruhi perubahan mikrobiota, kerusakan epitel mukosa usus, dan menghasilkan respons inflamasi yang bersifat destruktif sehingga dapat menimbulkan diare akibat hadirnya bakteri patogen¹⁶.



Gambar 2. Faktor yang memengaruhi keadaan mikrobiota intestinal; malnutrisi, penurunan fungsi sistem imun, infeksi dan inflamasi, serta gangguan absorpsi¹⁶.

FUNGSI PROBIOTIK PADA USUS HALUS

Mikrobiota usus sangat penting bagi kesehatan manusia karena melakukan berbagai fungsi perlindungan, struktural dan metabolisme, dan memengaruhi nutrisi individu baik secara langsung maupun tidak langsung. Asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acids*) yang dihasilkan oleh fermentasi bakteri, berupa polisakarida adalah sumber nutrisi utama untuk epitel usus. Bakteri usus juga menghasilkan berbagai vitamin (B3, B5, B6, B12, biotin tetrahydrofolate, dan vitamin K) dan meningkatkan penyerapan mineral. Mikrobiota berkontribusi terhadap proliferasi dan pematangan sel epitel usus, serta pengembangan sistem kekebalan mukosa yang semuanya sangat penting untuk penyerapan nutrisi yang optimal. Mikrobiota juga berpartisipasi dalam komunikasi molekuler, menghasilkan dan merespons berbagai neurotransmitter dan molekul endokrin yang memengaruhi tingkat lipid sistemik dan glukosa metabolik, nafsu makan, dan transit usus¹⁶.

Probiotik memiliki fungsi untuk mempertahankan mukosa usus halus, memproteksi, dan mempertahankan sistem imun saluran pencernaan, seperti lapisan epitel, lapisan mukus, peristaltik, dan deskuamasi epitel, serta sekresi imunoglobulin A (IgA) yang sangat memengaruhi daya lekat kuman patogen dan modulasi sistem imun lokal dan sistemik¹⁷.

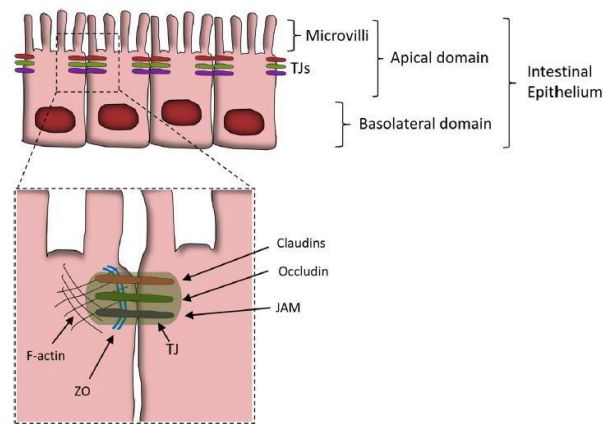
Perbaikan mikrovili usus halus menimbulkan respon imun alami (*innate immunity*) yang dapat ditingkatkan dengan pemberian probiotik karena mampu meningkatkan produksi musin mukosa usus. Ion hidrogen dapat dihasilkan oleh probiotik dan mengakibatkan penurunan pH usus. Ion hidrogen ini akan menghasilkan asam laktat dan menyebabkan suasana yang tidak menguntungkan untuk pertumbuhan bakteri patogen¹⁸.

Proses modulasi sel imun dimulai ketika mukosa usus halus menangkap bakteri probiotik dan diteruskan makrofag yang kemudian menghasilkan sitokin dan faktor lain.. Stimulasi sitokin dan mediator lain yang diinduksi oleh probiotik dapat meningkatkan produksi fungsi *cell-mediated effector*, seperti peningkatan fungsi fagosit dan produksi interferon γ (IFN- γ). Stimulasi sistem imun melalui ikatan antara sel intestinal dan interaksi dengan GALT juga dapat dipengaruhi dengan pemberian probiotik. Interaksi mikroflora dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung. Mikroflora berinteraksi dengan sel epitel imunokompeten secara langsung dan melalui sel dendrit atau *peyer's patches* secara tidak langsung. Sel dendrit di mukosa usus mengandung makrofag dan *antigen presenting cell* yang berfungsi untuk menangkap partikel asing di lumen usus¹⁹.

MEKANISME AKSI INTERVENSI MIKROBIOTA DI USUS HALUS

Salah satu fungsi dari epitel saluran pencernaan untuk menghalangi antara lingkungan eksternal dan sistem imun tubuh. Oleh karena itu, fungsi dan integritas dari mukosa usus halus merupakan kunci pendukung permeabilitas terhadap nutrisi dan molekul yang bermanfaat. Integritas epitel saluran pencernaan dijamin oleh kompleks multi-protein yang disebut sebagai *tight junction* (TJ). TJ terletak di bagian apikal sel epitel mukosa usus halus. Penyusun TJ adalah protein transmembran dan secara intraseluler antar TH terhubung

dengan sistoskeleton seluler. Secara molekuler fungsi TJ dapat dilihat dengan melihat ekspresi zonula occludens (ZO) dan claudin yang merupakan multiprotein untuk mencegah kebocoran dan membentuk saluran selektif untuk kation, anion, atau air. Pemberian probiotik dapat meningkatkan ekspresi ZO dan claudin, ini yang membuat probiotik berfungsi mempertahankan barier usus halus¹¹.



Gambar 3. Gambar skematis *tight junctions* (TJs) sel epitel usus halus dan protein yang menyusunnya¹¹.

Sel goblet di epitel usus akan menghasilkan lendir yang berfungsi untuk menghalangi usus halus terhadap lingkungan luminal yang keras (mengandung enzim pencernaan), memfasilitasi perjalanan makanan, dan menghindari adhesi yang kuat dari bakteri ke sel epitel sehingga mencegah masuknya bakteri ke lamina propria. Lapisan lendir terdiri dari dua lapisan, lapisan luar dapat terpapar mikroorganisme dan lapisan dalam merupakan lapisan steril yang melekat kuat pada permukaan epitel dan mengandung antibakteri. Lapisan lendir ini mengandung IgA yang diproduksi oleh sel B dalam lamina propria. Musin yang dihasilkan merupakan glikoprotein berat dengan molekul tinggi yang terbagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama merupakan lendir yang disekresikan dan dikode oleh gen MUC2, MUC5AC, MUC5B, dan MUC6 yang akan membentuk lapisan lendir dan kelompok lendir transmembran yang dikode oleh gen MUC1, MUC4, MUC13, dan MUC16 yang fungsinya masih kurang dipahami. Gen musin yang paling dominan pada manusia adalah MUC2 dan MUC3. Perubahan ekspresi lendir akan menyebabkan gangguan di sistem pencernaan. Strain bakteri probiotik spesifik mampu mengatur ekspresi musin sehingga memengaruhi sifat lapisan lendir dan secara tidak langsung mengatur kekebalan usus¹¹.

Strain mikrobiota spesifik juga memiliki sifat antimikroba untuk melingungi usus halus dari bakteri yang bersifat patogen. Contoh *Lactobacillus brevis* strain 925A memengaruhi sistem kekebalan usus dengan memproduksi bakteriosin (BLS) yang diidentifikasi sebagai brevicin 925A. Bakteriosin ini memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas¹¹.

Mikrobiota usus telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor penyumbang baru dalam perkembangan obesitas maupun kekurangan gizi. Penelitian yang dilakukan bertujuan memanipulasi mikrobiota usus untuk mempromosikan spesies bakteri yang menguntungkan ataupun menekan spesies lainnya. Penelitian tersebut dapat dilakukan dengan memasukkan bakteri hidup ke dalam usus (Probiotik) atau memasukkan jenis karbohidrat yang tidak dapat dicerna sehingga terfermentasi secara selektif sehingga memperbanyak bakteri yang bersifat menguntungkan (Prebiotik). Sinbiotik merupakan kombinasi antara pre- dan pro-biotik. Pemberian antibiotik dapat menekan bakteri yang berbahaya seperti vancomycin¹⁵.

Strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* paling banyak diteliti karena sifat probiotiknya. Sedangkan untuk prebiotik sebaiknya yang bersifat tidak terpengaruh oleh saluran pencernaan bagian atas, tidak dapat diabsorpsi, dan memberi manfaat kesehatan dengan merangsang pertumbuhan dan aktivitas spesies mikrobiota yang bermanfaat²⁰. Pemberian pre- dan pro-biotik pada kondisi malnutrisi dapat meningkatkan sintesis dan penyerapan mikronutrien, memediasi inflamasi, dan menyebabkan kenaikan atau penurunan berat badan, meningkatkan sensitivitas insulin, dan memengaruhi nafsu makan²¹. Selain itu, pre- dan pro-biotik dapat meningkatkan penyerapan mineral, seperti magnesium, zat besi, dan kalsium. Hal ini disebabkan adanya peningkatan produksi SCFA yang menyebabkan penurunan pH usus dan memperbaiki epitel sehingga mampu melakukan fungsi absorpsi dengan baik. Probiotik, terutama strain *Lactobacillus*, diidentifikasi dapat memengaruhi berat badan, metabolisme glukosa dan lipid, serta status inflamasi¹⁵.

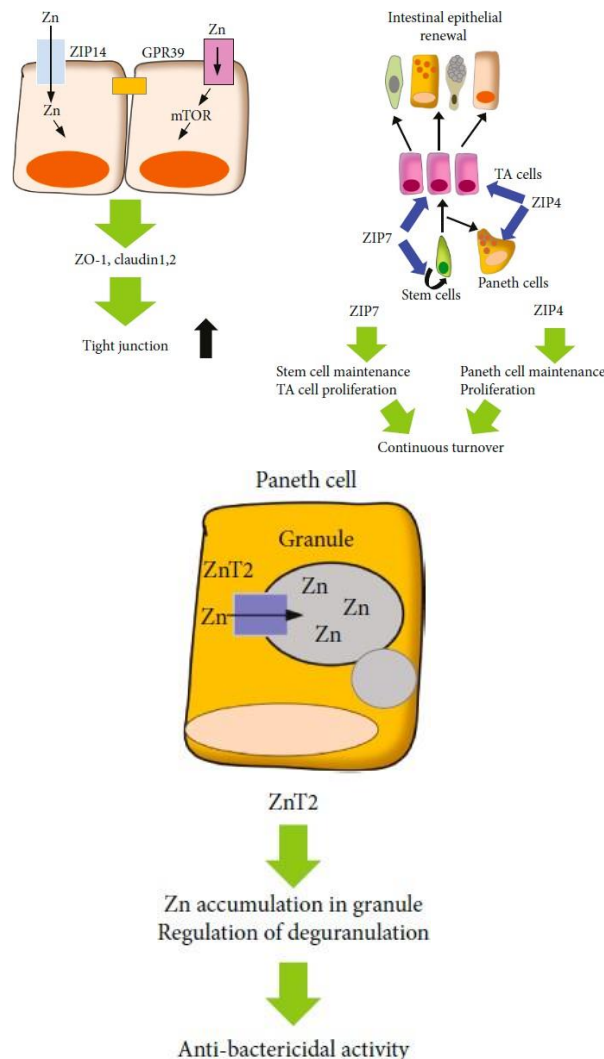
FUNGSI ZINC TERHADAP USUS HALUS

Makrofag dalam usus halus memiliki sifat bakterisidal yang kuat dengan menunjukkan peningkatan ekspresi metallothionein 1 (MT-1) yang berkaitan dengan kadar zinc intraseluler. Peningkatan kadar zinc dalam makrofag usus akan hilang apabila diberi antibiotik. Zinc memiliki peran dalam mengatur potensi bakterisida dari makrofag usus, sehingga memediasi bagian dari hubungan simbiosis di usus. Zinc berperan sebagai barier tubuh terhadap kuman penyakit seperti sel epidermal, mukosa saluran cerna, dan saluran napas dapat rusak akibat defisiensi zinc. Fungsi sel imunitas seperti leukosit polimorfonuklear, sel natural killer, dan aktivitas komplemen juga dapat terganggu karena defisiensi zinc. Defisiensi juga mengakibatkan atrofi timus sebagai imbas limfopenia. Selain penurunan jumlah limfosit, terjadi juga penurunan fungsi limfosit B dan T baik sentral maupun perifer di jaringan limfoid perifer. Akibat akhir dari berbagai kerusakan sistem imun ini adalah tubuh rentan terhadap berbagai infeksi. Infeksi oleh virus maupun bakteri pada saluran cerna akan memudahkan terkena diare²².

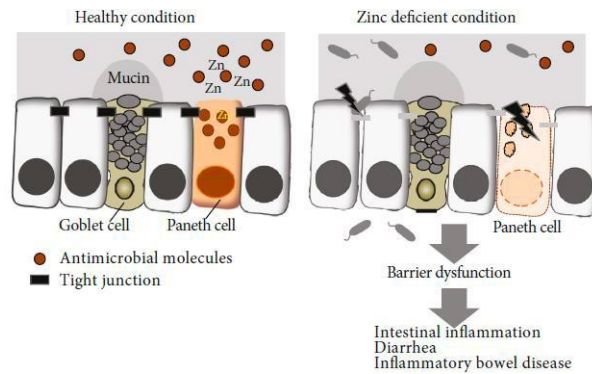
Integritas mukosa usus dapat terjaga apabila kebutuhan zinc terpenuhi dengan baik karena fungsinya meregenerasi sel dan menyetabilkan membran sel. Kerusakan mukosa usus akibat infeksi tidak lepas dari radikal bebas. Peran nitrit oksida (NO) dapat mengubah mukosa usus. Pembentukan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) akibat aktivasi dari NO. Selanjutnya cGMP akan

mengaktivasi protein kinase C (PKC) dan memengaruhi sistem transport di dinding sel (*transmembran-transporter*) untuk mensekresi Cl. Permeabilitas mukosa usus dapat meningkat akibat kontraksi sel dan relaksasi ikatan inter-epitelial (*interepithelial junction*) yang disebabkan oleh aktivasi enzim *protein kinase C-mediated phosphorylation* (PKC-p). NO yang menjadi awal mula kerusakan mukosa dapat dibersihkan (*scavenger*) oleh zinc dan telah dibuktikan dalam percobaan *in vitro* bahwa zinc dapat menghalangi pembentukan NO²².

Reaksi inflamasi yang terjadi pada mukosa usus akibat aktivitas radikal bebas dapat meningkatkan *tumor necrosis factor α* (TNF-α). Peningkatan TNF-α dapat mengakibatkan kerusakan *tight junction* pada sel enterosit mukosa usus. Defisiensi zinc dan protein dapat menurunkan sekresi *insulin like growth factor-1* (IGF-1) dan *growth hormone* (GH) sehingga memicu atrofi vili usus. Akibat akhir dari kerusakan *tight junction* dan atrofi usus ini menyebabkan peningkatan permeabilitas membran dan terganggunya absorpsi usus²³.



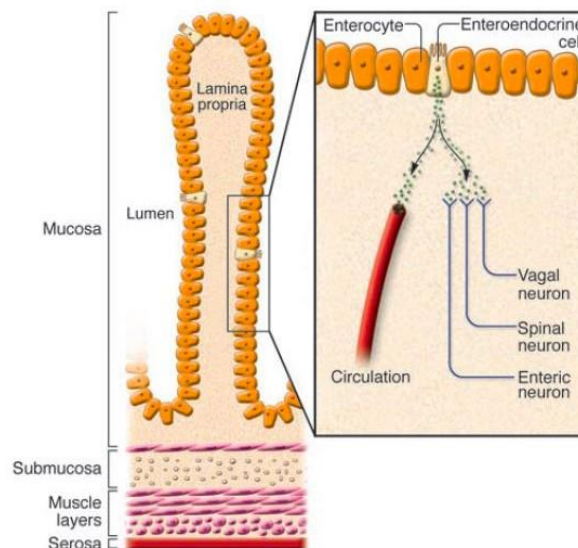
Gambar 4. Peran zinc terhadap sel epitel usus halus untuk mempertahankan *tight junctions*, memelihara homeostasis sel usus halus, dan memfasilitasi sel paneth menghasilkan antimikroba¹².



Gambar 5. Perbandingan kondisi sel usus halus kondisi normal dan kondisi defisiensi zinc¹².

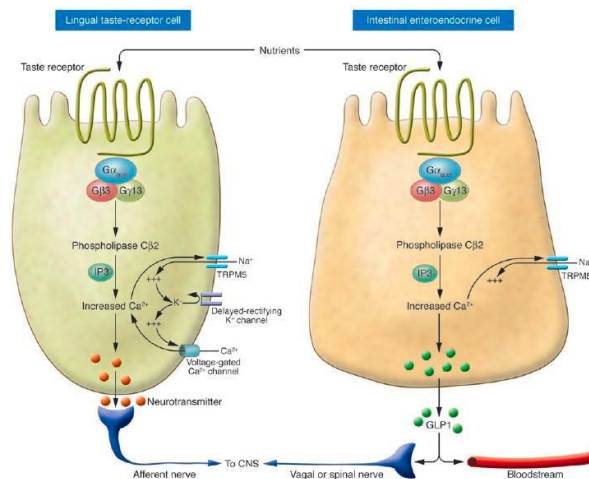
HUBUNGAN PROBIOTIK DAN ZINC TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGI USUS HALUS DAN HORMON NAFSU MAKAN (GLP-1 DAN GHRELIN)

Fungsi utama dari usus adalah menyerap nutrisi dengan efisien dengan mengoptimalkan motilitas dan sekresi gastrointestinal yang dipengaruhi oleh sinyal lapar dan kenyang. Sinyal ini akan membatasi jumlah makanan dan laju nutrisi sebelum mencapai usus. Rasa kenyang berfungsi untuk mencegah konsumsi makanan yang berlebihan pada individu, sehingga mencegah kemungkinan buruk adanya makanan yang tidak dicerna dengan baik. Sinyal kenyang ini muncul dari beberapa bagian di sistem pencernaan, termasuk lambung, usus halus bagian proksimal, usus halus bagian distal, usus besar, dan pankreas. Makanan yang dicerna akan menstimulasi rasa kenyang karena dua efek utama pada saluran pencernaan, distensi lambung dan pelepasan peptida dari sel-sel enteroendokrin²⁴.



Gambar 6. Sel enteroendokrin di mukosa usus halus dapat melepaskan sinyal peptida dan mengaktifkan serat aferen vagal, spinal, dan enterik, atau akan masuk ke aliran darah²⁴.

Sel-sel enteroendokrin akan merasakan adanya nutrisi dan non-nutrisi dari makanan, dan akan merespon dengan melepaskan sinyal peptida satiasi dari bagian basolateral. Sinyal ini akan berdifusi melalui lamina propria untuk mengaktifkan serat aferen vagal dan spinal yang berdekatan dari neuron di dalam nodul dan ganglia akar dorsal masing-masing serta neuron myenteric. Sinyal peptida ini juga akan masuk ke aliran darah dan bertindak sebagai hormon. Pelepasan sinyal peptida ini juga dipengaruhi oleh sinyal somatik. Bagian basolateral dari sel enteroendokrin mengandung reseptor yang akan merespons neurotransmitter, faktor pertumbuhan, dan sitokin. Neurotransmitter akan memediasi komunikasi duodenal-ileal untuk mengatur sekresi sel L dan memungkinkan modulasi sentral pelepasan peptida usus. Mekanisme aktivasi sel enteroendokrin dapat terjadi tanpa penyerapan nutrisi dan metabolisme intraseluler, melalui mekanisme yang menyerupai lidah sebagai sensasi rasa oral dengan mengekspresikan komponen sistem penginderaan nutrisi dan transduksi sinyal²⁴.



Gambar 7. Mekanisme aktivasi sel enteroendokrin usus halus memiliki kesamaan dengan sel lidah sebagai indera perasa dalam sekresi sinyal peptida²⁴.

Kondisi malnutrisi dapat memberikan efek yang merugikan pada tubuh, salah satunya pada saluran gastrointestinal. Atrofi mukosa usus merupakan respon tubuh akibat gangguan absorpsi yang menimbulkan defisit nutrisi. Sel-sel mukosa usus memperkecil ukuran untuk memaksimalkan fungsi dan supaya tetap bertahan. Selain terjadi atrofi, adaptasi lain yang terjadi adalah penurunan jumlah vili di usus halus. Berkurangnya jumlah vili menyebabkan berkurangnya luas permukaan epitel untuk penyerapan dan pencernaan nutrisi. Selain itu penurunan asupan nutrisi intraluminal dan peningkatan translokasi bakteri akibat atrofi usus meningkatkan risiko infeksi pada penderita malnutrisi. Hasil penelitian Siagian

menyimpulkan bahwa kerusakan mikrovili usus halus pada tikus dengan kondisi malnutrisi terparah terjadi pada hari ke-14²⁵.

Gangguan absorpsi ini dapat menentukan sekresi beberapa hormon yang mengontrol nafsu makan. Asupan makanan merupakan regulator utama kadar ghrelin dalam plasma. Faktor yang memengaruhi ghrelin adalah status gizi, dimana kadar konsentrasi ghrelin akan meningkat selama kelaparan dan respons terhadap penurunan berat badan akibat diet rendah kalori, modifikasi gaya hidup, dan infeksi yang menyebabkan kekurangan gizi. Ghrelin diproduksi terutama oleh lambung dan usus halus bagian proksimal, memiliki aksi yang berlawanan dengan GLP-1. Ghrelin akan meningkatkan motilitas saluran pencernaan dan mengurangi sekresi insulin. Ghrelin akan naik sesaat sebelum makan dan ditekan oleh nutrisi yang dicerna (karbohidrat lebih efektif daripada protein, protein lebih efektif daripada lipid). Kadar ghrelin akan menurun setelah makan²⁴.

Hormon lain yang terpengaruh status nutrisi adalah hormon inkretin, terutama GLP-1. Hormon ini dilepaskan tergantung pemasukan nutrisi oral. Setelah dilepaskan, hormon GLP-1 akan menyebabkan sekresi insulin. Konsentrasi GLP-1 akan meningkat setelah makan dan akan menurun dalam kondisi puasa atau kelaparan. GLP-1 diproduksi terutama oleh sel L di usus halus bagian distal dan usus besar. GLP-1 berhubungan erat dengan oxyntomodulin dan peptide YY (PYY). Nutrisi yang dicerna, terutama lemak dan karbohidrat menstimulasi sekresi GLP-1 melalui mekanisme neurohormonal yang teraktivasi secara duodenal, serta melalui kontak langsung dengan usus halus bagian distal²⁴.

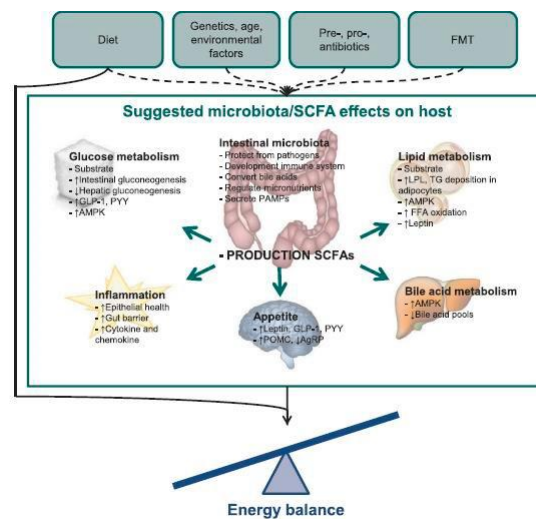
Keberadaan mikrobiota usus juga memainkan peran penting dalam keseimbangan energi. Penelitian yang pernah dilakukan pada tikus menunjukkan hasil bahwa mikrobiota memengaruhi komposisi tubuh terlepas dari pola makan. Tikus yang tidak memiliki mikrobiota sendiri memiliki komposisi lemak tubuh 40% lebih sedikit dibandingkan dengan tikus normal. Hal ini berhubungan dengan produksi SCFA oleh mikrobiota. Mikrobiota mampu menghasilkan SCFA yang berasal dari makronutrien yang sulit dicerna dan menyebabkan peningkatan penyerapan energi. Selain itu mikrobiota dan SCFA dapat memengaruhi metabolisme glukosa, lipid, dan asam empedu. Produksi SCFA bergantung pada kombinasi substrat, lingkungan mikro dalam usus, dan komposisi mikrobiota. Serabut saraf subepitel di usus halus ini juga akan merespons bahan kimia luminal yang berdifusi melintasi epitel seperti SCFA. Reseptor FA pada permukaan sel banyak diekspresikan pada sel L usus dan berkontribusi terhadap sekresi GLP-1^{15,24}.

SCFA mampu menyediakan energi sekitar 10% dari kebutuhan energi harian manusia. Kolonosit tikus dengan mikrobiota yang kurang terbukti mengalami kekurangan energi yang berat. Butirat merupakan salah satu substrat SCFA yang mampu meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel, merangsang apoptosis, dan mengurangi stres oksidatif di dinding usus sehingga mukosa usus tetap sehat¹⁵.

Nafsu makan merupakan salah satu faktor yang tidak dapat diabaikan apabila dikaitkan dengan keseimbangan energi. Nafsu makan diatur oleh sistem saraf pusat yang merespon berbagai sinyal neuron dan kimia perifer. Sinyal-sinyal ini terintegrasi dalam nucleus arcuate (ARC) di hipotalamus yang dapat

memberikan efek oreksogenik dan anoreksogenik. Neuron oreksogenik dalam ARC diekspresikan oleh neuropeptide Y (NPY) dan *agouti related-protein* (AgRP). Efek anoreksogenik dimediasi oleh neuron yang mengandung proopiomelanocortin (POMC) dan *amphetamine regulated transcript* (CART)¹⁵.

Sekresi hormon satietogenik seperti leptin, GLP-1, dan PYY dirangsang oleh SCFA dan mengakibatkan peningkatan rasa kenyang dengan bekerja pada neuron NPY/AgRP dan POMC/CART. Hormon GLP-1 dan PYY akan menghambat pengosongan lambung dan meningkatkan saraf vagal aferen ke hipotalamus, sehingga meningkatkan rasa kenyang¹⁵.



Gambar 8. Cara mikrobiota dan SCFA memengaruhi lingkungan saluran pencernaan. Garis putus-putus: faktor yang memengaruhi komposisi mikrobiota dan kapasitas metabolisme. Garis padat: faktor yang memengaruhi keseimbangan energi¹⁵.

SIMPULAN

Probiotik dan zinc dapat memperbaiki status malnutrisi dengan memperbaiki fungsi usus halus dan memengaruhi hormon nafsu makan, seperti ghrelin dan GLP-1 menurut tinjauan pustaka. Apakah probiotik dan zinc dapat menjadi alternatif suplementasi pada kasus malnutrisi masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efektivitas dari kedua suplemen tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Blössner M, Onis M De. Malnutrition Quantifying the health impact at national and local levels. Pruss-Ustin A, Campbell-Lendrum D, Corvalan C, Woodward A, editor. Environmental Burden of Disease Series. World Health Organization; 2005.
2. Irawan R, Subijanto M, Taat Putra S, Soetjipto. Efek Pemberian Glutamin terhadap Aktivitas Sucrase, Maltase, Lactase dan Ekspresi Spectrin, Clathrin dalam Perbaikan Mikrovili Ileum pada Tikus Malnutrisi. J Biosains Pascasarj [Internet]. 2012;14:48–60. Tersedia pada:

- <https://pdfs.semanticscholar.org/f8cf/b44ad77fe57271d9097827607690e30606b5.pdf>
3. Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 13 November 2014;34(4):250–65. Tersedia pada: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2046905514Y.0000000158>
 4. Fenn B. Malnutrition in Humanitarian Emergencies. *Midwifery*. 2014;4.
 5. Sazawal S, Habib AA, Dhingra U, Dutta A, Dhingra P, Sarkar A, et al. Impact of micronutrient fortification of yoghurt on micronutrient status markers and growth – a randomized double blind controlled trial among school children in Bangladesh. *BMC Public Health* [Internet]. 28 Desember 2013;13(1):514. Tersedia pada: <http://bmcpublikehealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-514>
 6. Setiyaningrum Z, Darmono SS, Sofro MAU, Dharmana E, Widyastiti NS. Effect of Combined Probiotics and Zinc Supplementation on Immune Status of Pulmonary Tuberculosis Patients. *Pakistan J Nutr* [Internet]. 1 Juli 2016;15(7):680–5. Tersedia pada: <http://www.scialert.net/abstract/?doi=pjn.2016.680.685>
 7. Arifah MR, Darmono D, Sofro MAU. Pemberian kombinasi probiotik dan zinc terhadap perubahan kadar hemoglobin, albumin, dan indeks massa tubuh pada pasien tuberkulosis paru. *J Gizi Klin Indones* [Internet]. 30 Juli 2016;13(1):7. Tersedia pada: <https://jurnal.ugm.ac.id/jgki/article/view/23024>
 8. Pearce EC. *Anatomi dan Fisiologis Untuk Paramedis*, Cetakan 41. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2013.
 9. Sherwood L. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Jakarta: EGC; 2012. hal. 6th ed.
 10. Mescher AL. *Basic Histology Junqueira's (Text and Atlas)*. Mc Graw Hill Education; 2016.
 11. Fata G La, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. 2017;
 12. Ohashi W, Fukada T. Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *J Immunol Res* [Internet]. 10 Maret 2019;2019(March):1–11. Tersedia pada: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/8396878/>
 13. Rosenberg J, Wachter K, Weintraub R. Concept Note-Malnutrition. GHD-C08. Harvard Medical Scholl; 2015. 1–24 hal.
 14. Johanne Heilskov Rytter M, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The Immune System in Children with Malnutrition — A Systematic Review. *PLoS One*. 2014;9(8):1–19.
 15. Fluitman KS, De Clercq NC, Keijser BJB, Visser M, Nieuwdorp M, Ijzerman RG. The intestinal microbiota, energy balance, and malnutrition: emphasis on the role of short-chain fatty acids. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;12(3):215–26. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1318060>
 16. V. Kane A, M. Dinh D, D. Ward H. Childhood Malnutrition and the Intestinal

- Microbiome Malnutrition and the microbiome. *Pediatr Res.* 2015;77(January):256–62.
17. Yonata A, Fathul Muin Farid A. Penggunaan Probiotik sebagai Terapi Diare. *Majority* [Internet]. 2016;5(2):1–5. Tersedia pada: <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/viewFile/1068/907>
 18. Faradila S, Suthama N, Sukamto B. Kombinasi Inulin Umbi Dahlia-Lactobacillus sp yang Mengoptimalkan Perkembangan Mikroflora Usus dan Pertumbuhan Persilangan Ayam Pelung-Leghorn. *J Vet.* 2016;17(2):168–75.
 19. Lodemann U. Effects of Prebiotics on Intestinal Transport and Epithelial Barrier Function. In: Watson R, Preedy V, editor. *Bioactive Foods in Promoting Health, Probiotics and Prebiotics.* 1 ed. United States of America: Elsevier; 2010. hal. 303–28.
 20. Saulnier DM, Santos F, Roos S et al. Exploring metabolic pathway reconstruction and genome-wide expression profiling in *Lactobacillus reuteri* to define functional probiotic features. *PLoS One.* 2011;6(4):18783.
 21. Pandey KR, Naik SR VB. Probiotics, prebiotics and synbiotics - a review. *J Food Sci Technol.* 2015;52(12):7577–87.
 22. S.K. R, A.M. T, S.M. A, R.H. B, R. H, D. M, et al. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child* [Internet]. 1997;77(3):196–200. Tersedia pada: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1997303347>
 23. Purnamasari H. Pengaruh Suplementasi Seng Dan Probiotik Pasca Perawatan Diare Akut Cair Anak terhadap Kejadian Diare Berulang [Internet]. Universitas Diponegoro; 2011. Tersedia pada: <http://eprints.undip.ac.id/29133/>
 24. E. Cummings D, Overduin J. Review series Gastrointestinal regulation of food intake. *J Cilinical Investig.* 2007;117(1):13–23.
 25. Siri S, Tobioka H, Tasaki I. Effects of Dietary Fibers on Growth Performance, Development of Internal Organs, Protein and Energy Utilization, and Lipid Content of Growing Chicks. *Japanese Poulit Sci* [Internet]. 1992;29(2):106–14. Tersedia pada: <http://jurnal.untan.ac.id/index.php/jfk/article/view/14392/12837>