

KAJIAN STUNTING DARI ASPEK BIOLOGI MOLEKULER

Ira Suryanis, S.ST., M. Keb



GET PRESS INDONESIA

KAJIAN STUNTING DARI ASPEK BIOLOGI MOLEKULER

Penulis : Ira Suryanis, S.ST., M. Keb

ISBN :

Editor : dr.Rinita Amelia, M.Biomed, PhD
Yudha Endra Pratama

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd.

Penerbit: GET PRESS INDONESIA
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi:

Jl. Palarik RT 01 RW 06, Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tengah, Padang, Sumatera Barat
website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Agustus 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarokatuh,

Penulis pertama-tama mengucapkan puji dan syukur kepada Allah SWT karena berkat dan limpahan rahmat-Nya penulis masih diberi kesejahteraan dan perlindungan. Selain itu, penulis menyampaikan shalawat dan salam kepada Nabi besar Muhammad SAW, yang dianggap sebagai suri tauladan bagi semua manusia di dunia ini.

Penulis berterima kasih atas penyelesaian buku monograf berjudul "Kajian Stunting dari Aspek Biologi Molekuler". Buku ini menjelaskan hubungan antara kasus stunting dengan faktor hereditas, genetik, dan protein lain sebagai biomarker stunting, serta bagaimana defisiensi hormon pertumbuhan berkontribusi pada kasus stunting. Seberapa besar pengaruh biomarker tersebut terhadap kasus stunting dan bagaimana mekanisme kerja masing-masing biomarker tersebut, akan terjawab dan dijelaskan secara rinci di dalam buku ini.

Penulis berharap buku ini dapat membantu penulis dan peneliti lainnya dalam pencegahan kasus stunting dengan mengidentifikasi faktor risiko dan cara penatalaksanaan penurunan percepatan stunting melalui penggunaan metode biologi molekuler untuk preventif medis.

Menurut temuan penelitian baru, buku ini akan terus diperbarui dan disesuaikan. Buku ini tidak sempurna, dan penulis ingin pembaca membantu memperbaikinya.

Jakarta, September 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	1
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan dan Ruang Lingkup.....	5
BAB II KONSEP DASAR STUNTING.....	7
2.1 Defenisi Stunting	7
2.2 Prevalensi Stunting.....	8
2.3 Faktor – Faktor Penyebab Stunting.....	12
2.4 Dampak Stunting Pada Kesehatan.....	14
2.5 Pengaruh Faktor Keturunan	18
2.6 Studi Tentang Asosiasi Genom dan Jalur Pensinyalan yang Relevan	20
2.7 Jalur Pensinyalan yang Signifikan Berhubungan Dengan Pertumbuhan Linier	24
BAB III BIOLOGI MOLEKULER DALAM PEMAHAMAN STUNTING.....	33
3.1 Biologi Molekuler Dalam Penanganan Stunting	33
3.1 Gen Resiko Stunting secara Biologis.....	38
3.2 Mikrobiota Usus.....	42
BAB IV DETEKSI DAN PENANGANAN STUNTING.....	55
4.1 Biomarker Sebagai Penanda Stunting.....	55

4.2 Studi Kasus Aplikasi Biomarker Pada Anak Stunting.....	59
4.3 Kesimpulan.....	68
DAFTAR PUSTAKA	70
GLOSARIUM.....	93
INDEKS	96
BIODATA PENULIS.....	100

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Variasi genetik terkait dari gen yang diidentifikasi dalam berbagai penelitian di Asia	22
Tabel 2. Protein-protein yang berpotensi sebagai biomarker stunting	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. IKPS Menurut Provinsi 2021-2022	11
Gambar 2. Sindrom Stunting.....	17
Gambar 3. Jalur yang terkait dalam perkembangan stunting di Asia	19
Gambar 4. Mekanisme sumbu GH-IGF1 dalam regulasi pertumbuhan linear	27
Gambar 5. Efek kekurangan zat gizi mikro pada perkembangan perawakan pendek.....	28
Gambar 6. Efek kekurangan zinc pada proses metabolisme yang terkait dengan pertumbuhan.....	30
Gambar 7. Distribusi peta panas filum dari kepadatan dan kelimpahan bakteri usus.....	50
Gambar 8. Distribusi spasial dari 16 spesies teratas dalam sampel tinja yang dikumpulkan dari anak-anak yang mengalami stunting dan yang sehat.....	51

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stunting, masalah gizi jangka panjang pada balita, ditandai dengan tubuh yang lebih pendek dibandingkan anak seusianya. Anak stunting lebih rentan terhadap penyakit dan berisiko mengidap penyakit degeneratif ketika dewasa. Kecerdasan anak juga dipengaruhi oleh stunting, yang pada gilirannya mempengaruhi tingkat pengembangan SDM di Indonesia. Stunting adalah salah satu masalah yang menghambat perkembangan manusia secara global. Saat ini, sekitar 162 juta anak di bawah usia lima tahun mengalami stunting. Jika tren ini terus berlanjut, diperkirakan pada tahun 2025 akan ada 127 juta anak di bawah usia lima tahun yang mengalami stunting. Menurut UNICEF, lebih dari setengah anak yang mengalami stunting, sekitar 56%, tinggal di Asia, sementara lebih dari sepertiga, yaitu 37%, tinggal di Afrika. Berdasarkan data WHO tahun 2018, lebih dari separuh balita stunting di dunia berasal dari Asia (55%), dan lebih dari sepertiga (39%) berada di Afrika. Dari 83,6 juta balita stunting di Asia, sebagian besar berada di Asia Selatan (58,7%), sedangkan yang paling sedikit di Asia Tengah (0,9%). Indonesia menjadi negara dengan beban anak stunting tertinggi kedua di kawasan Asia Tenggara dan peringkat kelima di dunia.

Faktor-faktor yang menyebabkan stunting antara lain adalah Kekurangan Energi Kronik (KEK), khususnya kurangnya asupan protein dan energi, kemiskinan, kondisi kesehatan dan sanitasi yang buruk, gizi ibu yang tidak memadai selama kehamilan, penyakit pada bayi, dan kekurangan asupan gizi pada bayi.

Menurut data Riset Kesehatan dasar (Riskesdas) 2018 di Indonesia terdapat 17.7 % balita kurang gizi dan gizi buruk, 10.2 % balita kurus serta 30.8 % balita pendek dan sangat pendek (stunting). Hal ini menunjukkan bahwa asupan gizi anak di 1000 hari pertama kehidupan mereka belum terpenuhi secara optimal. Masa **“periode emas tumbuh kembang anak”** telah tercerabut termasuk menurunnya perkembangan perkembangan sensorik, motorik, kognitif, bahasa dan bicara serta perkembangan sosial dan emosional. Kekurangan makro dan mikronutrien juga menyebabkan berbagai penyakit seperti diabetes, cardio vascular dan penyakit lainnya setelah dewasa.

Masalah stunting, yang merupakan gangguan pertumbuhan linier, seringkali dihubungkan dengan gizi buruk di masa lalu. Asupan gizi makro seperti energi dan protein, serta zat gizi mikro seperti seng (Zn) yang tidak mencukupi, terutama selama masa pertumbuhan, dapat menghambat proses pertumbuhan anak dan mengakibatkan stunting.

Beberapa hormon yang terlibat dalam pertumbuhan termasuk hormon tiroid, Growth Hormone (GH), dan Insulin-like Growth Factor (IGF-1). Hormon tiroid berperan sebagai pengatur metabolisme tubuh dan sangat penting untuk fungsi berbagai sistem organ. Kondisi tiroid yang normal pada masa

kanak-kanak diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan saraf yang optimal. Gangguan fungsi tiroid yang terdeteksi sejak dini dapat mendukung hasil pengobatan yang lebih baik (Huang, 2010).

GH dan IGF-1 adalah hormon yang sangat penting dalam proses pertumbuhan dan metabolisme sepanjang hidup. GH diperlukan untuk pertumbuhan selama masa bayi dan memiliki peran penting dalam metabolisme energi, komposisi tubuh, metabolisme tulang, sistem kekebalan tubuh, dan fungsi otot di jaringan perifer. Di Sistem Saraf Pusat (SSP), GH memengaruhi nafsu makan, fungsi kognitif, dan tidur (Skottner, 2012).

Sementara itu, IGF-1 adalah hormon polipeptida yang berfungsi sebagai mitogen dan stimulator proliferasi sel, serta berperan penting dalam proses perbaikan dan regenerasi jaringan. IGF-1 juga memediasi proses anabolisme protein dan meningkatkan aktivitas GH untuk pertumbuhan linier (Skottner, 2012; Laron, 2001). Paparan bahan toksik dari lingkungan juga bisa mengganggu sintesis dan/atau sekresi hormon pertumbuhan seperti IGF-1 (Boada LD, 2007).

Protein adalah nutrisi penting yang dibutuhkan untuk proses perkembangan dan pertumbuhan. Protein terdiri dari asam amino yang memainkan peran penting dalam regulasi berbagai hormon pertumbuhan. Protein dapat merangsang sekresi hormon insulin dan insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Sebuah studi kohort pada anak-anak berusia 12 hingga 24 bulan menunjukkan bahwa asupan protein yang berlebihan dapat meningkatkan risiko obesitas dengan merangsang sistem hormonal, yaitu melalui sekresi insulin dan IGF-1.

Konsumsi protein berlebih juga dapat meningkatkan konsentrasi serum IGF-1 dan rasio molar IGF-1 terhadap protein pengikatnya, yaitu IGFBP-3. Ketika IGF-1 lebih banyak berikatan dengan protein pengikatnya, ini dapat meningkatkan respon diferensiasi preadiposit. IGF-1 merupakan regulator utama dalam proses pertumbuhan yang mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel adiposit. Peningkatan jumlah sel adiposit dalam tubuh dapat meningkatkan proses steroidogenesis, yang menghasilkan hormon-hormon steroid seperti androgen dan estrogen yang penting untuk pematangan organ reproduksi.

Selain itu, insulin yang disekresikan dalam tubuh juga dapat menekan protein pengikat IGF-1, sehingga meningkatkan ketersediaan IGF-1 bebas yang kemudian menstimulasi sekresi GnRH di hipotalamus.

Hormon tiroid memiliki peran penting dalam mengatur metabolisme tubuh, menjaga homeostasis, serta mendukung pertumbuhan dan diferensiasi sel selama perkembangan, termasuk perkembangan kerangka dan pengaturan massa tulang pada orang dewasa. Hormon tiroid diproduksi oleh kelenjar tiroid dalam bentuk tri-iodotironin (T3) dan tetra-iodotironin (T4/tiroidin).

Pada kondisi hipertiroid, di mana kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid dalam jumlah yang berlebihan, metabolisme tubuh meningkat, termasuk metabolisme tulang. Ini ditandai dengan peningkatan proses pergantian tulang hingga dua kali lipat, yang pada akhirnya dapat mengurangi kepadatan tulang. Reseptor TSH dan hormon tiroid yang ada pada tulang secara langsung menstimulasi sel-sel tulang,

sehingga meningkatkan resorpsi mineral tulang. Tingkat keparahan hipertiroid berhubungan erat dengan penurunan massa tulang dan peningkatan risiko patah tulang. Hipertiroidisme juga dapat menyebabkan penurunan kadar kalsium dalam tubuh melalui peningkatan ekskresi kalsium lewat urin dan feses hingga tiga kali lipat.

1.2 Tujuan dan Ruang Lingkup

Penulisan buku ini bertujuan untuk:

1. Memberikan Pemahaman Mendalam tentang Stunting: Buku ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang mendalam mengenai stunting, termasuk definisi, penyebab, dan dampaknya terhadap perkembangan anak.
2. Menjelaskan Mekanisme Biologi Molekuler: Buku ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme biologi molekuler yang mendasari stunting, termasuk peran gen, protein, dan jalur sinyal dalam pertumbuhan dan perkembangan anak.
3. Menyajikan Penelitian Terkini: Buku ini bertujuan untuk menyajikan penelitian terkini mengenai stunting, khususnya yang berkaitan dengan biologi molekuler, untuk memberikan informasi yang terbaru dan relevan bagi pembaca.
4. Memberikan Panduan untuk Penelitian dan Praktik Kesehatan: Buku ini bertujuan untuk memberikan panduan bagi para peneliti dan praktisi kesehatan

dalam melakukan penelitian dan intervensi terkait stunting dengan pendekatan biologi molekuler.

Adapun ruang lingkup penulisan buku ini mencakup terkait dengan pemahaman biologi molekuler terhadap deteksi dan penanganan stunting.

BAB II

KONSEP DASAR STUNTING

2.1 Definisi Stunting

Stunting adalah kondisi di mana pertumbuhan anak terganggu, sehingga tinggi badannya tidak sesuai dengan usianya akibat kekurangan gizi kronis yang berkepanjangan. Penyebab utama stunting adalah malnutrisi pada ibu hamil dan kurangnya asupan nutrisi selama masa pertumbuhan anak. Banyak yang tidak menyadari bahwa anak yang bertubuh pendek bisa jadi mengalami masalah gizi kronis.

Perlu dicatat bahwa anak yang pendek belum tentu mengalami stunting, tetapi anak yang stunting pasti memiliki tubuh yang pendek. Anak yang kekurangan gizi sejak kecil dan dalam jangka waktu lama berisiko mengalami hambatan pertumbuhan. Menurut WHO, suatu negara dianggap memiliki masalah stunting jika angka kasusnya melebihi 20%. Di Indonesia, berdasarkan data Kemenkes tahun 2021, kasus stunting pada balita mencapai 24,4%, menunjukkan masalah yang memerlukan perhatian serius.

Stunting pada anak-anak adalah salah satu masalah kesehatan masyarakat utama di Indonesia. Kondisi ini menjadi isu serius karena berkaitan dengan risiko penyakit, kematian, obesitas, dan penyakit tidak menular di masa depan, serta dapat menyebabkan pertumbuhan yang pendek saat dewasa, perkembangan kognitif yang buruk, dan rendahnya produktivitas serta pendapatan. Dengan kata lain, stunting

berdampak pada kualitas sumber daya manusia di masa mendatang (Paramashanti et al., 2016).

Stunting juga menjadi salah satu target Sustainable Development Goals (SDGs) dalam tujuan pembangunan berkelanjutan ke-2, yaitu mengakhiri kelaparan dan segala bentuk malnutrisi pada tahun 2030 serta mencapai ketahanan pangan. Targetnya adalah menurunkan angka stunting hingga 40% pada tahun 2025 (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2018). Stunting pada anak biasanya terjadi karena kekurangan gizi, terutama selama 1000 Hari Pertama Kehidupan (HPK). Di Indonesia, saat ini ada sekitar 22,4 juta anak balita. Setiap tahun, setidaknya ada 5,2 juta perempuan yang hamil, dan sekitar 4,9 juta bayi lahir setiap tahunnya. Tiga dari sepuluh balita di Indonesia mengalami stunting atau memiliki tinggi badan yang lebih rendah dari standar usianya. Selain berdampak pada fisik dan perkembangan kognitif, anak yang mengalami stunting juga berpotensi menghadapi berbagai masalah lainnya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

2.2 Prevalensi Stunting

Stunting pada balita seringkali tidak disadari oleh keluarga hingga anak berusia dua tahun, pada saat itu baru terlihat dampaknya terhadap kemampuan kognitif dan produktivitas jangka panjang, bahkan bisa berakibat fatal (Oktarina & Sudiarti, 2014). Indonesia termasuk dalam kelompok negara dengan prevalensi stunting yang cukup tinggi, yaitu antara 30%-39%, dan berada di peringkat kelima

dunia dengan jumlah anak pendek terbanyak, hanya lebih baik dari India, Tiongkok, Nigeria, dan Pakistan (Trihono et al., 2015).

Data Pemantauan Status Gizi (PSG) selama tiga tahun terakhir menunjukkan bahwa prevalensi anak pendek di Indonesia adalah yang tertinggi dibandingkan dengan masalah gizi lainnya, seperti gizi kurang, kurus, dan obesitas. Prevalensi anak pendek meningkat dari 27,5% pada tahun 2016 menjadi 29,6% pada tahun 2017, menunjukkan kecenderungan yang statis. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 mencatat prevalensi balita pendek sebesar 36,8%, yang sedikit menurun menjadi 35,6% pada tahun 2010, namun kembali meningkat menjadi 37,2% pada tahun 2013 (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2018). Hingga kini, belum ada laporan di Indonesia yang melaporkan tren prevalensi berat badan kurang, stunting, dan kelebihan berat badan pada anak usia 2,0-4,9 tahun, beserta faktor risikonya. Pemahaman yang lebih mendalam tentang beban ganda gizi buruk di Indonesia, khususnya pada anak usia dini, akan membantu dalam pengambilan keputusan terkait strategi penanganan masalah tersebut (Rachmi et al., 2016).

Indonesia saat ini sedang menghadapi masalah gizi yang kompleks. Kondisi kekurangan gizi kronis seperti stunting berpotensi diperparah dengan "*hidden hunger*" akibat kekurangan gizi mikro, yaitu vitamin dan mineral pada kelompok berisiko. Sebagai gambaran, prevalensi stunting di Indonesia dari tahun ke tahun cenderung fluktuatif. Meningkat di periode 2010-2013, kemudian menurun pada periode 2014-2018. Selanjutnya, pada 2021 hasil Survei Status Gizi

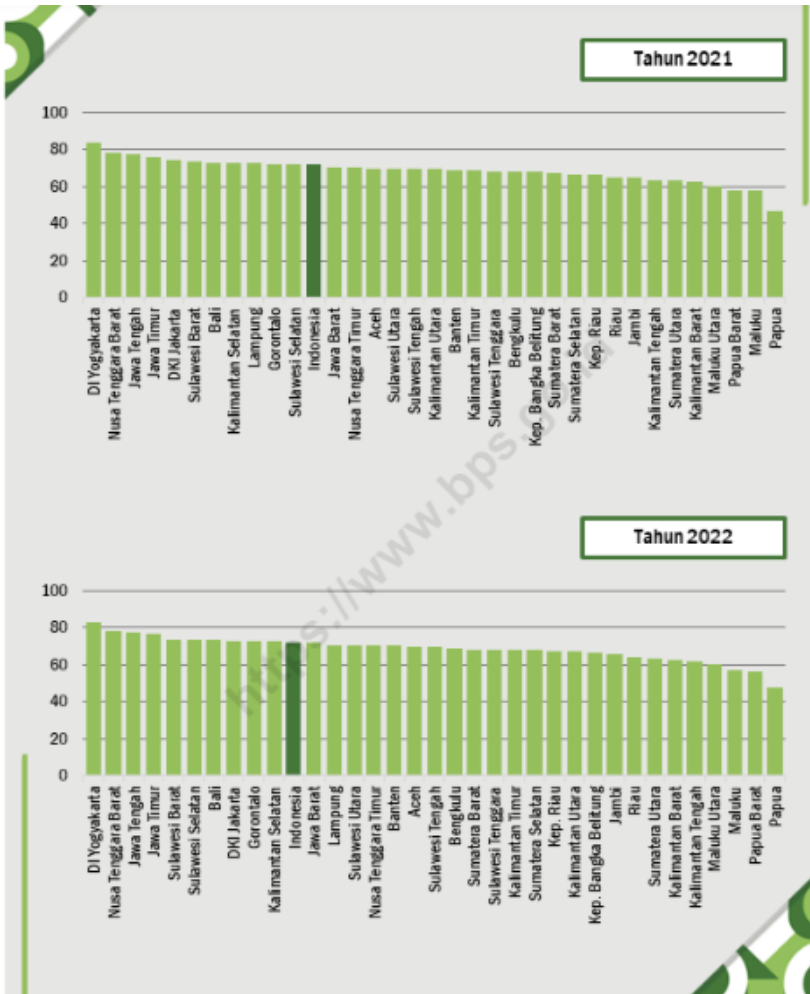
Indonesia (SSGI) menunjukkan penurunan prevalensi 3.3% menjadi 24.4%, dan pada 2022 turun menjadi 21,6 %.

Pada tahun 2015, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa sekitar 23% anak di bawah usia lima tahun stunting. Dengan tingkat prevalensi rata-rata 33% di sebagian besar negara Asia, Jepang diperkirakan dengan 36% oleh Matsumoto pada tahun 2019 (Matsumoto et al., 2019), 37% oleh Kementerian Kesehatan Indonesia, 20,7% berdasarkan Survei Kesehatan dan Morbiditas Nasional Malaysia 2016, dan tingkat terendah sebesar 3,7% dari Survei Nasional Cina tahun 2014. Survei Kesehatan Nasional tahun 2007 mencatat tingkat tertinggi untuk India dengan 48%. Interaksi antara entitas genetik, faktor lingkungan, status gizi, psikososial, dan tingkat perubahan sekuler dalam pertumbuhan adalah komponen atribut utama yang berkontribusi pada tingkat prevalensi tersebut (Natale dan Rajagopalan, 2014).

Di Indonesia, lokasi persebaran kejadian stunting paling banyak adalah wilayah Nusa Tenggara Timur, namun daerahdaerah lain pun juga masih perlu perhatian dan kepedulian bersama (Rafika, 2019). Stunting memiliki dampak yang besar terhadap tumbuh kembang anak dan juga perekonomian Indonesia di masa yang akan datang (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2018).

Pemerintah daerah provinsi memegang peranan penting dalam upaya percepatan penurunan stunting. Hal ini secara nyata teruang dalam Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2021 tentang Percepatan Penurunan Stunting yang menyatakan bahwa percepatan

penurunan stunting dilaksanakan secara holistik, integratif, dan berkualitas melalui koordinasi, sinergi, dan sinkronisasi di antara kementerian/lembaga, pemerintah daerah provinsi, pemerintah daerah kabupaten/kota, pemerintah desa, dan pemangku kepentingan.



Gambar 1. IKPS Menurut Provinsi 2021-2022

Pada tahun 2021-2022, mayoritas provinsi masih memiliki capaian IKPS di bawah angka nasional. Apabila diperhatikan lebih lanjut, sebagian besar provinsi dengan capaian IKPS di atas angka nasional terletak di wilayah Indonesia Bagian Barat, dan beberapa terletak di Indonesia Bagian Tengah. Adapun untuk provinsi di Indonesia Bagian Timur, yaitu Maluku, Maluku Utara, Papua Barat, dan Papua (tidak berurutan) menempati empat peringkat terakhir dalam hal capaian IKPS (Gambar 1). Fenomena ini mengindikasikan masih adanya kesenjangan penanganan stunting di tingkat provinsi antarwilayah di Indonesia. Pemerintah daerah provinsi serta didukung oleh semua pihak yang terlibat perlu terus meningkatkan program percepatan penurunan stunting.

2.3 Faktor – Faktor Penyebab Stunting

Stunting disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk kondisi gizi ibu yang buruk selama kehamilan, tinggi badan ibu yang pendek, dan pola asuh yang tidak optimal, terutama dalam hal perilaku dan praktik pemberian makan pada anak (Sukirno, 2019). Selain itu, kekurangan nutrisi pada ibu selama masa remaja, yang berdampak pada kehamilan dan kelahiran bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR), serta pemberian ASI eksklusif yang tidak memadai, juga sangat mempengaruhi pertumbuhan anak. Faktor lainnya yang berkontribusi terhadap stunting adalah infeksi pada ibu, kehamilan di usia remaja, jarak kelahiran anak yang terlalu dekat, infeksi pada balita seperti diare, serta kondisi ekonomi dan pekerjaan keluarga. Akses yang rendah terhadap layanan kesehatan, sanitasi, dan air bersih juga menjadi faktor yang

signifikan dalam mempengaruhi pertumbuhan anak (Kemenkes, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Fitri dkk (2018) menunjukkan adanya hubungan signifikan antara berat badan lahir rendah (BBLR) dengan kejadian stunting, dengan nilai p-value 0.000, serta hubungan antara pemberian ASI eksklusif dengan kejadian stunting yang diperoleh nilai p-value 0.021. Anak yang mengalami stunting memiliki Intelligence Quotient (IQ) yang lebih rendah dibandingkan dengan anak-anak normal (Kemenkes RI, 2018). Stunting pada balita merupakan masalah gizi kronis yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti kondisi sosial ekonomi, gizi ibu saat hamil, kurangnya asupan gizi pada bayi, dan penyakit yang dialami bayi. Anak yang mengalami stunting mungkin menghadapi kesulitan dalam mencapai perkembangan fisik dan kognitif yang optimal di masa depan (Pusdatin, Kemenkes RI, 2018).

Balita yang pendek didefinisikan sebagai balita dengan status gizi yang panjang atau tinggi badannya menurut umur berada di bawah standar WHO-MGRS (Multicentre Growth Reference Study), dengan nilai Z-Score kurang dari -2SD dan dikategorikan sangat pendek jika nilai Z-Score kurang dari -3SD. Stunting dapat dimulai dari pra-konsepsi, ketika seorang remaja perempuan menjadi ibu dengan kondisi gizi dan anemia yang buruk. Kondisi ini dapat memburuk selama kehamilan jika asupan gizi ibu tidak mencukupi kebutuhan, terutama jika ibu tinggal di lingkungan dengan sanitasi yang buruk. Stunting juga dapat disebabkan oleh praktik asuh yang kurang baik, terbatasnya layanan kesehatan termasuk pelayanan ante natal care (perawatan kesehatan ibu selama

kehamilan), post natal care, dan kurangnya akses keluarga terhadap makanan bergizi serta air bersih dan sanitasi yang memadai (Kemenkes, 2017).

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2018), dampak stunting meliputi peningkatan risiko penyakit dan kematian, perkembangan kognitif, motorik, dan verbal anak yang tidak optimal, peningkatan biaya kesehatan, postur tubuh yang tidak ideal saat dewasa (lebih pendek dari rata-rata), meningkatnya risiko obesitas dan penyakit lainnya, penurunan kesehatan reproduksi, serta kapasitas belajar dan kinerja yang tidak maksimal di sekolah, yang berujung pada produktivitas dan kapasitas kerja yang tidak optimal.

Wahyu dan Utami (2018) menambahkan bahwa komplikasi stunting dapat menghambat perkembangan fisik dan mental anak, meningkatkan risiko penyakit dan kematian, menghambat perkembangan kemampuan motorik dan mental, menurunkan kemampuan intelektual, produktivitas, serta meningkatkan risiko penyakit degeneratif di masa depan.

2.4 Dampak Stunting Pada Kesehatan

Dampak stunting terhadap kesehatan dan perkembangan anak sangat merugikan. Stunting dapat mengganggu proses tumbuh kembang, terutama pada anak-anak di bawah usia dua tahun. Anak-anak yang mengalami stunting biasanya menghadapi kesulitan dalam perkembangan kognitif dan motorik, yang akan memengaruhi produktivitas mereka di masa dewasa. Selain itu, anak-anak yang stunting juga memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita penyakit

tidak menular seperti diabetes, obesitas, dan penyakit jantung saat dewasa. Secara ekonomi, hal ini akan menjadi beban bagi negara, terutama karena meningkatnya biaya kesehatan. Potensi kerugian ekonomi akibat stunting sangat besar (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2018).

Penelitian oleh Widanti (2017) sejalan dengan hal ini, menunjukkan bahwa anak-anak yang mengalami stunting memiliki potensi pertumbuhan dan perkembangan yang tidak optimal, kemampuan motorik dan produktivitas yang rendah, serta risiko lebih tinggi untuk menderita penyakit tidak menular. Stunting menyebabkan kemampuan pertumbuhan yang terbatas di masa depan, baik secara fisik maupun kognitif, yang akan berdampak pada produktivitas di masa dewasa. Penelitian lain oleh Sumartini (2020) menemukan bahwa anak yang mengalami stunting sebelum usia dua tahun memiliki risiko tinggi untuk memiliki kemampuan kognitif yang rendah.

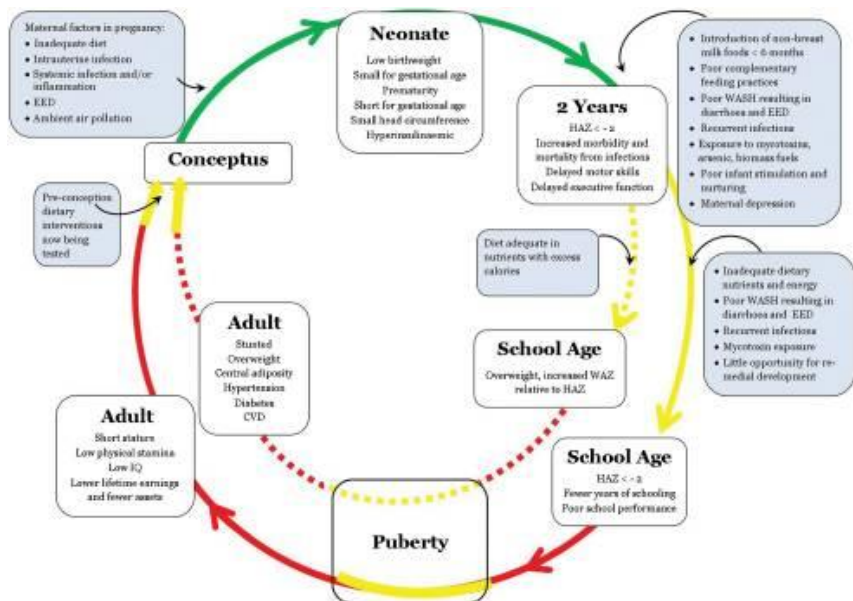
Anak-anak yang berhasil mengejar ketertinggalan pertumbuhan di masa berikutnya memiliki peluang untuk meningkatkan skor kognitif mereka dibandingkan dengan anak-anak yang pertumbuhannya tetap terhambat. Oleh karena itu, intervensi yang paling efektif untuk mengurangi prevalensi stunting harus dilakukan dalam 1.000 Hari Pertama Kehidupan (HPK) anak balita. Pencegahan stunting dapat dilakukan melalui pemenuhan kebutuhan gizi ibu hamil, pemberian ASI eksklusif hingga usia 6 bulan, serta pemberian makanan pendamping ASI (MPASI) yang mencukupi baik dari segi jumlah maupun kualitas setelah usia 6 bulan. Langkah-langkah lain termasuk memantau pertumbuhan balita di

posyandu, meningkatkan akses air bersih dan fasilitas sanitasi, serta menjaga kebersihan lingkungan (Sutarto et al., 2018). Tiga aspek utama dalam pencegahan stunting adalah perbaikan pola makan, pola asuh, serta perbaikan sanitasi dan akses air bersih (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Muslihah et al. (2016) juga menegaskan bahwa intervensi untuk mencegah kekurangan gizi seharusnya dimulai sejak 1000 Hari Pertama Kehidupan. Periode antara 6 hingga 24 bulan sangat penting karena anak-anak pada masa ini beralih dari ASI ke makanan pendamping, yang kadang-kadang memiliki kualitas dan kuantitas yang kurang baik. Praktik pemberian makanan yang buruk merupakan salah satu faktor utama penyebab stunting, yang sering kali disertai dengan infeksi dan masalah kesehatan lainnya. Sumber lain juga menyebutkan bahwa anak-anak yang mengalami stunting dalam dua tahun pertama kehidupannya cenderung memiliki risiko lebih tinggi mengalami masalah psikologis saat remaja dibandingkan dengan anak-anak normal, seperti kecenderungan cemas, rentan depresi, rendahnya kepercayaan diri, dan perilaku hiperaktif yang berlawanan dengan perilaku normal (Rafika, 2019).

Meskipun anak-anak yang mengalami stunting diidentifikasi dengan membandingkan tinggi badan mereka dengan populasi referensi yang sesuai dengan usia dan jenis kelamin, perawakan pendek biasanya tidak dengan sendirinya menjadi masalah. Sebaliknya, kami melihat kondisi ini sebagai 'sindrom stunting' di mana berbagai perubahan patologis yang ditandai dengan retardasi pertumbuhan linier meningkatkan

morbiditas dan mortalitas serta mengurangi kapasitas fisik, perkembangan saraf, dan ekonomi. Gejala sisa jangka pendek, menengah, dan panjang dari stunting, yang dirangkum dalam Gambar 2, akan dibahas lebih lanjut. Stunting merupakan proses siklus karena perempuan yang mengalami stunting pada masa kanak-kanak cenderung memiliki keturunan yang juga mengalami stunting, sehingga menciptakan siklus kemiskinan antargenerasi dan berkurangnya sumber daya manusia yang sulit untuk diputuskan (Martorell & Zongrone, 2012), meskipun jendela peluang potensial telah diidentifikasi (Gambar 2).



Gambar 2. Sindrom Stunting

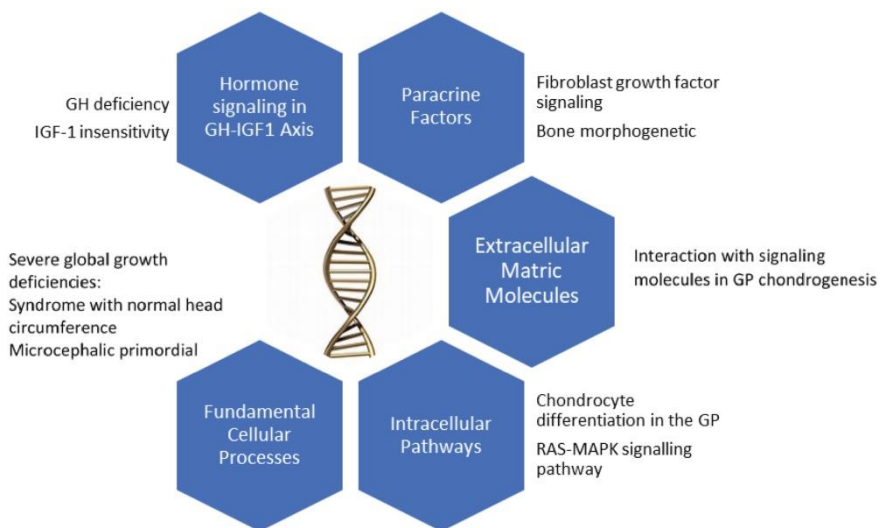
Jalur hijau menunjukkan periode antara pembuahan dan 2 tahun ('1000 hari pertama') ketika stunting dan mungkin semua patologi terkait paling responsif terhadap,

atau dapat dicegah dengan, intervensi. Jalur kuning menunjukkan periode antara usia 2 tahun hingga pertengahan masa kanak-kanak dan selama percepatan pertumbuhan remaja ketika beberapa mengejar ketertinggalan dalam pertumbuhan linier dapat terjadi, meskipun efek selama periode ini pada komponen lain dari sindrom stunting (misalnya kognisi dan fungsi kekebalan tubuh) kurang jelas. Jalur kuning pendek sebelum Conceptus menunjukkan bukti bahwa intervensi diet yang menargetkan perempuan yang mengalami stunting selama masa pra-konsepsi dapat meningkatkan hasil kelahiran. Jalur merah menunjukkan periode ketika sindrom stunting tampak tidak responsif terhadap intervensi. Kotak biru mencantumkan faktor penyebab atau faktor yang memperberat pada usia tertentu. Kotak putih menggambarkan hasil yang umum terjadi pada usia tertentu. Antara usia 2 tahun hingga dewasa, jalur-jalur tersebut berbeda untuk menunjukkan: garis putus-putus, anak stunting yang lingkungannya menjadi lebih makmur dengan akses makanan yang melimpah, sehingga menyebabkan kenaikan berat badan yang berlebihan; garis padat: anak stunting yang lingkungannya tetap terbatas pada sumber daya/pangan yang tidak aman (Prendergast & Humphrey, 2014).

2.5 Pengaruh Faktor Keturunan

Berdasarkan pertumbuhan tulang, tinggi badan sebagian besar dipengaruhi oleh faktor genetik, dengan peran banyak gen yang dikenal sebagai sifat poligenik. Dengan 80

persen, keturunan memainkan peran utama. Persentase sisa terdiri dari malnutrisi, pensinyalan hormon, dan faktor lingkungan seperti keadaan sosial ekonomi, perawatan kesehatan preventif yang buruk, berat badan lahir rendah, dan berbagai faktor pendorong lainnya (Stewart et al., 2013). Predisposisi genetik memengaruhi semua karakteristik, baik monogenik (mutasi satu gen menciptakan spektrum fenotipe yang berbeda) atau poligenik (mutasi banyak gen mengganggu perkembangan lempeng pertumbuhan dan non-struktur rangka, menyebabkan sindrom perawakan pendek).



Gambar 3. Jalur yang terkait dalam perkembangan stunting di Asia

Keterlibatan gen-gen ini menghasilkan berbagai jenis perkembangan perawakan pendek. Jenis yang paling umum adalah perawakan pendek keluarga (FSS) dengan 37%, diikuti oleh keterlambatan pertumbuhan konstitusional (CGD)

dengan 27%, yang dipengaruhi terutama oleh faktor endokrin dan parakrin; kombinasi keduanya menyumbang 17%, dan jenis lain dipengaruhi oleh perawakan pendek endokrin dan idiopatik.

Beberapa penelitian genetik menunjukkan bahwa mutasi gen *THRB* dan *THRA*, yang bertanggung jawab atas pensinyalan hormon pada penyakit hipotiroidisme dan resistensi hormon tiroid, mempengaruhi pertumbuhan tubuh anak yang lebih pendek. Selain itu, seng, vitamin A, besi, dan protein juga berperan dalam struktur pelat pertumbuhan. Oleh karena itu, makronutrien dan mikronutrien ini memiliki kemampuan untuk mengontrol gen ekspresi yang berkaitan dengan proses pembentukan tulang, yang dijelaskan oleh nutrigenetika.

2.6 Studi Tentang Asosiasi Genom dan Jalur Pensinyalan yang Relevan

Studi asosiasi genome berhasil menemukan ratusan varian genetik yang diduga terkait dalam populasi dengan frekuensi 5%. Data ini menunjukkan bahwa varian genetik umum bertanggung jawab atas tinggi badan orang dewasa, yang dianggap sebagai sifat poligenik. Studi telah menunjukkan bahwa lokus kerentanan manusia terkait tinggi badan Asia terutama melibatkan protein tirosin fosfatase (PTP), kerangka pertumbuhan, dan faktor pertumbuhan seperti insulin (IGF). 1033 SNP ditemukan di hampir 1000 pasien FSS di Taiwan, dan 34 dari 1033 SNP tersebut terbukti terkait dengan FSS. Beberapa dari SNP tersebut berada dalam

ketidakseimbangan linkage lengkap (LD), sehingga 13 SNP ditemukan sebagai calon baru untuk kerentanan SNP (Lin et al., 2017).

Di sisi lain, penelitian yang dilakukan dengan menggunakan sequencing next generation (NGS) di China menemukan 46 varian genetik dari 29 gen, bersama dengan 2 salinan patogen yang berbeda dalam jumlah pada 114 pasien Cina yang bertubuh pendek. Mereka menggunakan Platform Illumina dan divalidasi menggunakan pengurutan Sanger. Salin nomor variasi (CNVs) diidentifikasi menggunakan platform Affymetrix untuk analisis microarray kromosom, dan mereka divalidasi menggunakan PCR kuantitatif. Dalam waktu singkat, mereka berhasil menemukan dua CNV patogen pada pasien perawakan. Variasi nomor salinan termasuk perubahan CGG berulang di pulau CpG, wilayah promotor gen, di mana ia memiliki kemampuan untuk mengontrol ekspresi gen melalui mekanisme epigenetik (Huang et al., 2018).

Dalam penelitian tambahan di Cina, Yang et al. (2018) menemukan enam dari 166 gen yang rentan terhadap mutasi dengan menggunakan platform Illumina di 91 perawakan pendek idiopatik (ISS). Gen yang terkait adalah PTPN11, SOS1, ACAN, COL2A1, HOXD13, dan COMP. Menariknya, tiga varian genetik dari PTPN11 ditemukan. Pada ekson 1 GHSR1A, empat mutasi titik ditemukan, yang diidentifikasi sebagai Q36 (106-108 del CAG), P108L (323C > T), C173R (517 T > C) dan D246A (737 A > C) di 122 ISS, atau kekurangan hormon pertumbuhan di antara pasien Jepang (Inoue et al. 2011)

Menurut beberapa orang, obesitas juga berkontribusi pada perkembangan yang lebih pendek, yang mendorong penelitian ini. Namun, varian GHSR1R, rs292216, menunjukkan korelasi yang wajar pada 78 anak muda Indonesia yang mengalami obesitas (Muhammad, 2018). Ini adalah gen yang terlibat dalam berbagai jalur perkembangan stunting, termasuk hormon, pensinyalan pada sumbu GH-IGF1, pensinyalan faktor parakrin pada FGF, pensinyalan BMP dan WNT, molekul matriks ekstra seluler dalam kondrogenesis, jalur pensinyalan RAS-MAPK intraseluler, dan proses seluler mendasar yang dapat menyebabkan defisiensi pertumbuhan yang parah. Sumbu GH-IGF1 bertanggung jawab atas pengaturan pertumbuhan linier

Tabel 1. Variasi genetik terkait dari gen yang diidentifikasi dalam berbagai penelitian di Asia

Population	Gene	Variants	References
Taiwanese (n = 978) FSS	<i>TSEN15</i>	rs1046934	Lin et al., 2017
	<i>EFEMP1</i>	rs3791679	
	<i>ZNF638</i>	rs3771381	
	<i>CEP63</i>	rs10935120	
	<i>ZBTB38</i>	rs7632381	
	<i>LCORL</i>	rs13131350	
	<i>HHIP</i>	rs6845999	
	<i>ANAPC10</i>	rs4240326	
	<i>GSDMC</i>	rs6470764	
	<i>QSOX2</i>	rs12338076	
	<i>ADAMTSL3</i>	rs4842838	
	<i>CDK10</i>	rs258324	
	<i>CABLES1</i>	rs4308051	

Chinese (<i>n</i> = 114)	<i>BRAF</i>	c1785T > G	Huang et al., 2018
	<i>COL1A1</i>	c159G > C	
	<i>COL2A1</i>	c3121G > A	
		c2290A > G	
	<i>COMP</i>	c875G > T	
		c1417_1419del	
	<i>CREBBP</i>	c4507T > C	
	<i>FBN1</i>	c5096A > G	
		c5206T > C	
	<i>FGFR3</i>	c1138G > A	
		c1138G > C	
		c1620C > A	
	<i>GH1</i>	c291 + 1G > C	
	<i>HRAS</i>	c34G > A	
	<i>KIF22</i>	c443C > T	
	<i>KMT2A</i>	c8407C > T	
	<i>KRAS</i>	c458A > T	
	<i>MATN3</i>	c361C > T	
	<i>RAF1</i>	c770C > T	
	<i>RUNX2</i>	c574G > A	
	<i>SRCAP</i>	c7219C > T	
Chinese (<i>n</i> = 91) ISS	<i>HDAC8</i>	c806T > G	Yang et al., 2018
	<i>NAA10</i>	c247C > T	
	<i>PTPN11</i>	C215C > G	
	<i>PTPN11</i>	C844A > G	
	<i>PTPN11</i>	C1471C > T	
	<i>SOS1</i>	C1310T > C	
	<i>ACAN</i>	C7222dupA	
	<i>COL2A1</i>	C2710C > T	
	<i>HOXD13</i>	X32G > C	
	<i>COMP</i>	C1201G > A	
Japanese (<i>n</i> = 127)	<i>GHSR</i> (exon 1)	Q35 (C106-108delCAG)	Inoue et al., 2011
		G57G (C171C > T)	
ISS or GH deficiency		P108L (C323C > T)	
		L118L (C354C > T)	
		R159R (C477G > A)	
		C173R (C517T > C)	
		D246A (C737A > C)	
		A277P (C829G > C)	
		C)	
Indonesian (<i>n</i> = 78) Obese teenagers	<i>GHSR1R</i>	rs292215	Muhammad, 2018
		rs509035	

2.7 Jalur Pensinyalan yang Signifikan Berhubungan Dengan Pertumbuhan Linier

Hormon pertumbuhan (GH) adalah peptida yang disekresikan oleh sel hipofisis yang disebut somatotrof. Sekresi GH diatur oleh kerdil hormon dari hipotalamus yang dikenal sebagai hormon pengeluaran GH (GHRH) untuk merangsang GH dan Somatostatin (SST) untuk penghambatan GH. GH yang disekresikan berjalan melalui aliran darah dan merangsang sekresi IGF-1 di berbagai jaringan target, dengan hati sebagai sumber utama sirkulasi IGF-1.

IGF-1 dikenal memainkannya peran penting dalam memediasi protein anabolik dan meningkatkan pertumbuhan linier pengaruh tulang, otot, dan jaringan lain dalam tubuh. Selain itu, sekresi GH diatur secara negatif oleh asam lemak bebas serum (FFA), dan secara positif oleh ghrelin, estrogen, dan leptin. Gambar 2 menunjukkan mekanisme regulasi positif (+) dan negatif (-) pada sekresi GH.

Ada bukti bahwa anak-anak dengan kegagalan pertumbuhan tulang dan kepadatan mineral tulang yang rendah mengalami defisiensi GH (Korpalszczyrska dan Balcerska, 2008). Oleh karena itu, sumbu GH-IGF-1 memainkan peran penting dalam pengaturan kondrogenesis di pelat pertumbuhan, di mana mekanismenya mendorong proliferasi kondrosit. Ini termasuk proliferasi dan diferensiasi prekondrosit dan osteoblas yang belum matang oleh GH, serta mensekresi komponen matriks ekstraseluler tulang rawan. Di sisi lain, IGF-1 merangsang sel matang, yang mengurangi apoptosis osteoblas dan mendorong osteoblastogenesis

(Locat Ini menjelaskan kadar serum IGF-1 dan hormon pertumbuhan yang lebih rendah pada anak stunting.

Mikronutrien seperti seng, vitamin A, dan vitamin D telah ditunjukkan memiliki hubungan dengan GH dan IGF1 dalam proses pembentukan kerangka. Baik GH maupun IGF1 memiliki kemampuan untuk merangsang pertumbuhan jaringan, di mana GH dapat mendorong diferensiasi dan proliferasi prekondrosit dan osteoblas. Akibatnya, IGF1 merangsang proses pematangan sel, menyebabkan osteoblastogenesis dan penipisan apoptosis osteoblas (Locatelli dan Bianchi, 2014).

Kekurangan mikronutrien ini dapat berdampak pada sintesis DNA dan RNA yang diperlukan untuk replikasi dan diferensiasi osteoblas dan kondrosit, yang berkontribusi pada kondrogenesis dan pembentukan tulang. Oleh karena itu, akan menghambat sekresi GH dan menekan IGF1 di tulang dan hati, menyebabkan stunting (Gbr. 3). Mekanisme biologis ini mungkin menunjukkan IGF1 yang bergantung pada zinc. Ini dapat berfungsi sebagai biomarker untuk kekurangan zinc (MacDonald, 2000). Meskipun demikian, vitamin D berperan penting dalam metabolisme kalsium dan fosfor, yang dapat diperoleh melalui asupan makanan, paparan sinar matahari, dan sintesis *de novo*. Peraturan metabolisme ini bertanggung jawab atas mineralisasi dan pertumbuhan tulang (Esposito dkk., 2019).

Banyak penelitian yang dilakukan mengenai dampak kekurangan vitamin D pada mineralisasi tulang yang rendah pada masa kanak-kanak sangat besar (Goltzman, 2018). Ada bukti bahwa vitamin D memiliki kemampuan untuk

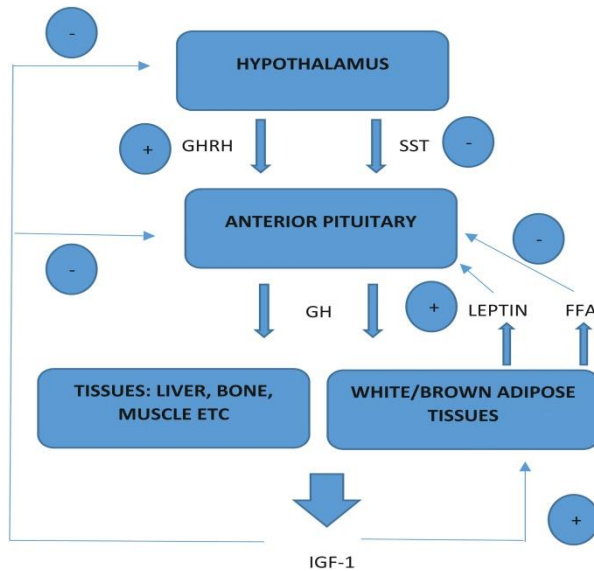
mengontrol proliferasi kondrosit epifisis melalui stimulasi IGF-1 (Klaus et al., 1998).

Defisiensi seng memiliki kemampuan untuk menekan transkripsi gen dan menghentikan sinyal transduksi dalam pertumbuhan linier rendah. Ini terjadi dalam dua cara: hormon mitogenik rendah yang menyebabkan transduksi sinyal rendah, dan defisiensi seng juga memiliki kemampuan untuk menurunkan ekspresi gen, yang pada gilirannya mengurangi sintesis RNA (Gbr. 4) (MacDonald, 2000). Dengan demikian, konsumsi mikronutrien ini dapat mengubah jalur pensinyalan GH/IGF-1 dengan meningkatkan ekspresi GH dan IGF-1. Ada korelasi kuat antara seng serum rendah dan perawakan pendek, yang menghambat diferensiasi kondrosit dan osteoblas (Mardewi dkk., 2016; Gibson dkk., 2007; Salgueiro dkk., 2002).

Makronutrien seperti hormon dan enzim diperlukan untuk kelompok protein untuk melakukan banyak proses fisiologis tubuh dengan fungsi kimia tertentu mereka. Faktor pertumbuhan adalah protein yang memiliki kemampuan untuk memicu berbagai peristiwa kimia dan mengaktifkan protein tambahan seperti faktor transkripsi. Faktor-faktor ini memiliki kemampuan untuk mengikat DNA urutan dan menyebabkan transkripsi gen yang terkait dengan pembelahan sel (Mardewi et al., 2016).

Faktor pertumbuhan memiliki ikatan rumit dengan protein reseptor membran sel, yang menyebabkan peristiwa terkait faktor transkripsi aktif. Karena mutasi gen yang dikodekan protein dapat menyebabkan kondisi stunting, protein ini dapat berinteraksi dan mengikat urutan DNA yang

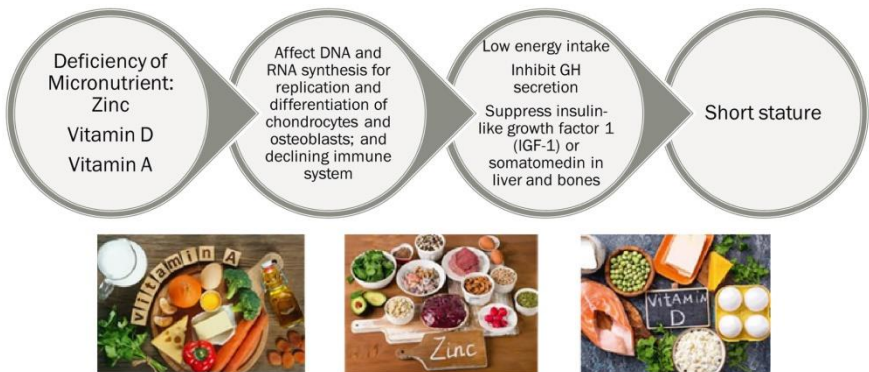
ditargetkan terutama terkait dengan gen pemacu pertumbuhan yang terlibat dalam pembelahan dan diferensiasi sel.



Gambar 4. Mekanisme sumbu GH-IGF1 dalam regulasi pertumbuhan linear

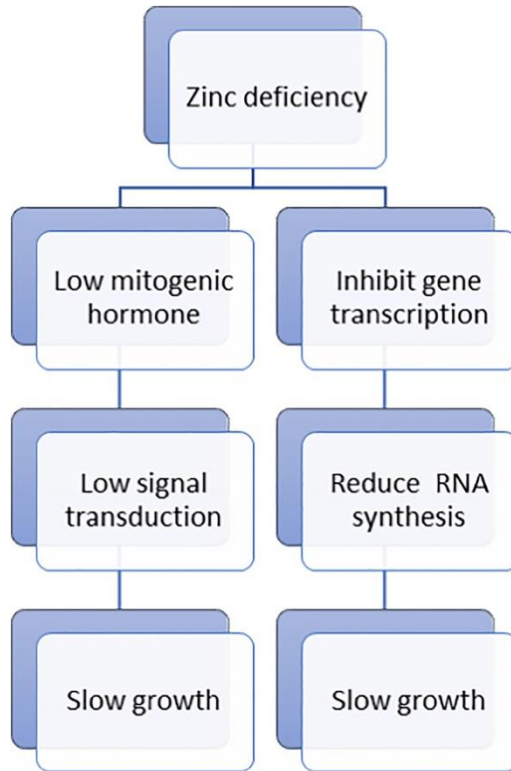
Mikronutrien seperti seng, vitamin A dan vitamin D telah terbukti terlibat dengan GH dan IGF1 dalam pembentukan tulang. Baik GH dan IGF1 dapat merangsang pertumbuhan jaringan di mana GH dapat mendorong proses diferensiasi dan proliferasi prekondrosit dan osteoblas. Akibatnya, proses pematangan sel-sel ini distimulasi oleh IGF1 yang mengarah pada penipisan apoptosis osteoblas dan menginduksi osteoblastogenesis (Locatelli dan Bianchi, 2014). Kekurangan mikronutrien ini dapat mempengaruhi sintesis DNA dan RNA untuk replikasi dan diferensiasi

kondrosit dan osteoblas yang terlibat dalam kondrogenesis dan pembentukan tulang. Dengan demikian, hal ini akan menghambat sekresi GH dan menekan IGF1 di hati dan tulang yang menyebabkan stunting (Gbr. 3). Mekanisme biologis ini dapat menunjukkan bahwa IGF1, yang bergantung pada seng dapat digunakan sebagai biomarker untuk defisiensi seng (MacDonald, 2000). Sementara itu, vitamin D adalah fungsi yang mapan dalam metabolisme kalsium dan fosfor yang dapat diperoleh dari asupan makanan, paparan sinar matahari, dan sintesis *de novo*. Regulasi pada metabolisme ini bertanggung jawab atas pertumbuhan dan mineralisasi tulang (Esposito et al., 2019). Ada banyak penelitian tentang efek kekurangan vitamin D yang menyebabkan kurangnya mineralisasi tulang selama masa kanak-kanak (Goltzman, 2018). Bukti menunjukkan bahwa vitamin D dapat mengatur proliferasi kondrosit epifisis melalui stimulasi IGF-1 (Klaus et al., 1998).



Gambar 5. Efek kekurangan zat gizi mikro pada perkembangan perawakan pendek

Kekurangan seng dapat menekan transkripsi gen dan menghambat transduksi sinyal pada pertumbuhan linier yang rendah. Terdapat dua mekanisme yang mengurangi pertumbuhan akibat defisiensi zinc, yaitu rendahnya hormon mitogenik yang menyebabkan rendahnya transduksi sinyal dan defisiensi zinc juga dapat menurunkan regulasi ekspresi gen yang kemudian menurunkan sintesis RNA (Gbr. 4) (MacDonald, 2000). Dengan hal tersebut di atas, konsumsi mikronutrien ini dapat mengatur jalur sinyal GH/IGF-1 dengan meningkatkan ekspresi GH dan IGF-1. Terdapat hubungan yang signifikan antara serum zinc yang rendah dengan perawakan pendek yang menghambat proses diferensiasi kondrosit dan osteoblas (Mardewi et al., 2016; Gibson et al., 2007; Salgueiro et al., 2002).



Gambar 6. Efek kekurangan zinc pada proses metabolisme yang terkait dengan pertumbuhan

Makronutrien seperti hormon dan enzim yang termasuk ke dalam kelompok protein menunjukkan peran utama dalam banyak proses fisiologis tubuh dengan fungsi kimiawi khusus. Faktor pertumbuhan yang merupakan protein dapat memicu serangkaian peristiwa kimiawi dan mengaktifkan protein lain seperti faktor transkripsi. Faktor-faktor ini dapat berikatan dengan urutan DNA dan menyebabkan transkripsi gen yang berhubungan dengan pembelahan sel (Mardewi et al., 2016). Ikatan kompleks

antara faktor pertumbuhan dengan protein reseptor pada membran sel terbentuk yang memicu terjadinya peristiwa konsekuensial untuk mengaktifkan faktor transkripsi. Protein-protein ini dapat berinteraksi dan berikatan dengan urutan DNA yang ditargetkan terutama yang terkait dengan gen pemacu pembelahan dan pertumbuhan yang terlibat dalam pembelahan dan diferensiasi sel. Kekurangan faktor pertumbuhan atau kelainan pada fungsi normal faktor pertumbuhan karena mutasi gen yang mengkode protein dapat menyebabkan kondisi kerdil.

BAB III

BIOLOGI MOLEKULER DALAM PEMAHAMAN STUNTING

3.1 Biologi Molekuler dalam Penanganan Stunting

Penanganan stunting memerlukan pendekatan multidisipliner, di mana biologi molekuler berperan penting dalam memahami mekanisme dasar yang terlibat dalam kondisi ini.

Biologi molekuler menyediakan alat dan metode untuk menggali lebih dalam tentang bagaimana faktor-faktor nutrisi, genetik, dan lingkungan berinteraksi dalam menentukan risiko dan dampak stunting. Penelitian di bidang ini telah menunjukkan bahwa kekurangan nutrisi pada masa awal kehidupan dapat mengubah ekspresi gen dan jalur metabolik yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan. Misalnya, perubahan epigenetik yang disebabkan oleh defisiensi nutrisi dapat berdampak pada regulasi gen yang terkait dengan pertumbuhan, yang kemudian dapat memengaruhi tinggi badan dan fungsi otak anak.

Aspek Biologi Molekuler dalam Stunting

1. **Genetik:** Gen berperan penting dalam regulasi pertumbuhan dan perkembangan. Mutasi atau variasi dalam gen yang mengatur hormon pertumbuhan, seperti gen untuk *Growth Hormone* (GH), *Insulin-like*

Growth Factor (IGF), dan reseptornya, dapat mempengaruhi tinggi badan dan risiko stunting.

2. Epigenetik: Modifikasi epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon, dapat dipengaruhi oleh nutrisi dan lingkungan, yang pada gilirannya mempengaruhi ekspresi gen yang terkait dengan pertumbuhan. Misalnya, kekurangan nutrisi dapat menyebabkan perubahan epigenetik yang menghambat pertumbuhan sel.
3. Jalur Sinyal Seluler: Jalur sinyal seluler, seperti jalur mTOR (mechanistic target of rapamycin), memainkan peran penting dalam regulasi sintesis protein dan pertumbuhan sel. Malnutrisi dapat mengganggu jalur ini, mengakibatkan pertumbuhan yang terhambat.
4. Mikrobioma Usus: Mikrobioma usus juga berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan anak. Ketidakseimbangan mikrobiota usus dapat mempengaruhi metabolisme nutrisi dan sistem kekebalan tubuh, yang berkontribusi terhadap stunting.

Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme molekuler yang mendasari stunting dapat membuka peluang untuk pengembangan strategi pencegahan dan intervensi yang lebih efektif. Misalnya, identifikasi biomarker molekuler dapat membantu dalam mendeteksi anak-anak yang berisiko mengalami stunting sejak dini, memungkinkan intervensi nutrisi yang lebih tepat sasaran. Selain itu, pemahaman tentang bagaimana nutrisi memengaruhi ekspresi gen dapat membantu dalam

merancang program nutrisi yang tidak hanya memenuhi kebutuhan dasar, tetapi juga mendorong optimalisasi pertumbuhan dan perkembangan (Suryanis, 2023).

Dengan memanfaatkan pendekatan biologi molekuler, kita dapat mengembangkan solusi yang lebih inovatif dan berbasis bukti untuk mengatasi stunting. Hal ini menjadi penting tidak hanya untuk meningkatkan kesehatan individu, tetapi juga untuk memastikan kualitas sumber daya manusia di masa depan, yang pada akhirnya akan berdampak pada pembangunan ekonomi dan sosial suatu negara.

Berdasarkan aspek biologi molekuler, beberapa faktor risiko stunting adalah sebagai berikut (Tain & Ismail, 2021):

1. Faktor Hereditas memainkan peran dominan, mencapai 80%, sementara sisanya dipengaruhi oleh sinyal hormon, malnutrisi, dan faktor lingkungan seperti kondisi sosial ekonomi, akses perawatan kesehatan yang buruk, berat badan lahir rendah, serta berbagai faktor pemicu lainnya.
2. Perawakan pendek familial (FSS) adalah jenis yang paling umum, dengan persentase sebesar 37%, diikuti oleh keterlambatan pertumbuhan konstitusional sebesar 27%. Faktor endokrin dan parakrin menyumbang 17% dan diikuti oleh perawakan pendek yang disebabkan oleh kondisi sistemik, endokrin, dan idiopatik.
3. Terdapat pengaruh mutasi gen THRB dan THRA yang berperan dalam pensinyalan hormon, terutama pada kondisi hipotiroidisme dan resistensi hormon tiroid, yang dapat menyebabkan perkembangan perawakan pendek pada anak.

4. Protein, zinc, vitamin A, dan zat besi juga berperan penting dalam struktur lempeng pertumbuhan. Nutrigenetika menjelaskan bahwa makronutrien dan mikronutrien ini dapat mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam pembentukan tulang.

Dalam kaitannya dengan informasi genetik, penelitian oleh Huang et al. (2018) mengungkapkan bahwa studi asosiasi genom telah berhasil mengidentifikasi ratusan varian genetik yang diduga terkait dengan tinggi badan populasi tertentu dengan frekuensi 5%. Berdasarkan teknologi ini, ditemukan bahwa varian genetik umum berperan dalam tinggi badan orang dewasa, yang dianggap sebagai sifat poligenik. Studi asosiasi luas genom (GWAS) di Taiwan melaporkan 1.033 SNP di hampir 1.000 pasien FSS, di mana 34 SNP terkait dengan FSS. Beberapa SNP ini berada dalam ketidakseimbangan linkage lengkap (LD), dan 13 SNP diidentifikasi sebagai kandidat baru untuk kerentanan SNP.

Di China, studi menggunakan next generation sequencing (NGS) menemukan 46 varian genetik dari 29 gen, dengan 2 salinan variasi jumlah patogen pada 114 pasien bertubuh pendek. Mereka menggunakan Platform Illumina dan validasi menggunakan pengurutan Sanger. Variasi jumlah salinan (CNVs) diidentifikasi melalui analisis microarray kromosom menggunakan platform Affymetrix dan divalidasi dengan PCR kuantitatif, yang berhasil mengidentifikasi dua CNV patogen dalam waktu singkat pada pasien bertubuh pendek. Variasi jumlah salinan ini melibatkan perubahan pada pengulangan CGG di wilayah promotor gen CpG, yang dapat

mengatur ekspresi gen melalui mekanisme epigenetik (Huang et al., 2018).

Studi lain dari China oleh Yang et al. (2018) mengidentifikasi enam dari 166 gen rentan yang mengalami mutasi menggunakan platform Illumina pada 91 pasien dengan perawakan pendek idiopatik (ISS). Gen-gen yang terkait adalah PTPN11, SOS1, ACAN, COL2A1, HOXD13, dan COMP. Menariknya, tiga varian genetik ditemukan pada PTPN11. Sementara itu, empat mutasi titik dilaporkan pada ekson 1 GHSR1A yang ditandai sebagai Q36 (106–108 del CAG), P108L (323C > T), C173R (517 T > C), dan D246A (737 A > C) pada 122 pasien dengan ISS atau defisiensi hormon pertumbuhan di Jepang.

Sementara itu, studi *in silico* menunjukkan tidak ada interaksi antara gen *Reg1b* dengan Growth Hormone (GH), Insulin-Like Growth Factor (IGF), dan Tiroid sebagai prediktor kejadian stunting. Penelitian polimorfisme menunjukkan bahwa mutasi GH1 yang menyebabkan perawakan pendek sangat jarang terjadi pada populasi Polandia, namun dua varian penyebab yang berpotensi memerlukan penelitian lebih lanjut pada kohort pasien dengan defisiensi hormon pertumbuhan yang lebih besar (Anggraini & Hasni, 2022).

Pertumbuhan linier dikendalikan oleh mekanisme pensinyalan molekuler yang dimediasi oleh faktor genetik, fisiologis, dan nutrisi, yang dipengaruhi oleh sistem endokrin, parakrin, dan autokrin. Kecukupan tidur juga mungkin memainkan peran melalui pengaruhnya pada sekresi hormon pertumbuhan. Peradangan, yang sering menyertai infeksi dan disfungsi enterik lingkungan, menghambat osifikasi

endokondral melalui aksi mediator seperti sitokin proinflamasi, system activin A-follistatin, glukokortikoid, dan faktor pertumbuhan fibroblas 21 (FGF21).

Pada model hewan, pertumbuhan linier sangat sensitif terhadap asupan protein dan zinc, yang berfungsi melalui insulin, faktor pertumbuhan seperti IGF-1, dan protein pengikatnya, triiodotironin, asam amino, dan Zn^{2+} untuk merangsang sintesis protein pelat dan proteoglikan serta progresi siklus sel. Di antara makanan sumber hewani, hanya susu yang terbukti memberikan pengaruh signifikan pada pertumbuhan linier, baik pada anak-anak yang kekurangan gizi maupun yang bergizi baik. Namun, peradangan yang disebabkan oleh infeksi, disfungsi enterik lingkungan, serta peradangan endogen akibat kelebihan adipositas, turut berkontribusi terhadap stunting, dan dapat menjelaskan mengapa intervensi gizi sering tidak berhasil. Saat ini, intervensi untuk mengurangi stunting lebih difokuskan pada peningkatan sanitasi, kebersihan, dan nutrisi (Majewska et al., 2020).

3.1 Gen Resiko Stunting secara Biologis

Studi genetik, yang diambil dari basis data GWAS, telah mengidentifikasi 1033 polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) yang terkait dengan perawakan keluarga pendek di Taiwan, di antaranya 13 SNP ditemukan rentan terhadap stunting, yang diidentifikasi sebagai kandidat SNP untuk kerentanan stunting (Lin et al, 2017). Penelitian lain di Cina mengidentifikasi gen

yang terkait dengan perawakan pendek yang mempengaruhi stunting, yaitu PTPN11 (Inoue et al., 2011).

Gen-gen risiko stunting termasuk MTRR, TTF1, CASP1, dan CARD17. Metionin sintase reduktase (MTRR) memiliki peran penting dalam metabolisme homosistein. Sintase MTRR akan terganggu karena rendahnya kadar vitamin B12 dan asam folat (Barbosa et al., 2008).

Vitamin B12 diperlukan untuk pertumbuhan rata-rata dan fungsi fisiologis dalam mensintesis neurotransmitter, sinaptogenesis, dan mielinisasi saraf. Kekurangan vitamin B12 akan mengakibatkan kerusakan saraf atau atrofi otak (Sourander et al., 2023). Selain itu, kekurangan vitamin B12 selama kehamilan dapat menyebabkan abortus, berat badan lahir rendah, dan kelahiran prematur (Finkelstein et al., 2019). Sementara itu, asam folat berfungsi dalam pertumbuhan dan perkembangan janin. Kekurangan asam folat selama kehamilan akan menyebabkan anemia pada ibu hamil dan kelainan bawaan pada janin (Greenberg et al., 2011).

Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1) atau yang biasa dikenal dengan NK2 homeobox 1 (NKX2-1) merupakan gen yang diekspresikan di kelenjar tiroid, paru-paru, dan otak janin selama perkembangan embrio (Chen et al., 2018). Gen ini berfungsi dalam pembentukan organ tiroid dan memproduksi hormon (BertoJúnior et al., 2018) dan mendorong pematangan paru-paru dan morfogenesis (Phelps et al., 2018). Selama perkembangan paru-paru, ekspresi TTF1 akan meningkat pada sel epitel pernapasan di saluran udara konduktif dan saluran udara perifer selama pembentukan paru-paru (Chen et al., 2018; Pohlenz et al., 2002). Mutasi

pada gen TTF1 menyebabkan penyakit pernapasan dan hambatan pertumbuhan (Berto-Júnior et al., 2018).

Salah satu komponen utama dalam inflammasome adalah Caspase-1 (CASP1) (Lappas, 2014). CASP1 harus diaktifkan melalui perakitan kompleks inflamasi untuk memulai aktivitasnya. Proses produksi dan penyimpanannya berada di dalam jaringan sebagai zymogen (Molla et al., 2020). Interleukin (IL)-1 β adalah target dari molekul CASP1, yang merupakan penyebab kelahiran prematur karena infeksi intrauterin atau peradangan ekspresi tertinggi protein ini di miometrium dan membran janin (Lappas, 2014). CARD17 menghambat ekspresi CASP1 yang bergantung pada IL-1, di mana gen ini akan menghambat pembentukan CASP1. Menurut Kleinbrink et al CARD17 berperan dalam menghambat perakitan filamen dan CASP1, yang dimediasi oleh domain rekrutmen caspase (ASC) (Kleinbrink et al., 2021). Namun, mekanisme yang tepat untuk menghubungkan CARD17 dengan stunting belum diketahui. Penelitian kami memiliki keterbatasan yang memerlukan pertimbangan yang cermat. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi hasil yang diperoleh.

Singkatnya, studi bioinformatika kami menunjukkan biomarker potensial untuk stunting seperti MTRR, TTF1, CASP1, dan CARD17. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi relevansi regulasi gen-gen tersebut sebagai biomarker klinis dan untuk mengidentifikasi target peutik (Kharisma et al., 2024).

Stunting adalah kondisi gagal tumbuh pada anak balita akibat kekurangan gizi kronis, infeksi berulang, dan stimulasi psikososial yang tidak memadai. Biologi molekuler mempelajari proses biologis pada tingkat molekul, termasuk gen, protein, dan jalur sinyal yang mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan sel. Dalam konteks stunting, biologi molekuler membantu menjelaskan bagaimana faktor genetik, epigenetik, dan nutrisi mempengaruhi perkembangan anak.

Penelitian Genetik terkait dengan stunting: Studi pada Gen GH dan IGF: Penelitian menunjukkan bahwa mutasi pada gen GH dan IGF-I/IGF-II dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan yang terkait dengan stunting. Misalnya, mutasi pada gen GHR (growth hormone receptor) telah diidentifikasi pada individu dengan sindrom Laron yang mengalami dwarfisme.

Penelitian Epigenetik: Studi Epigenetik pada Anak Stunting: Penelitian menunjukkan bahwa anak-anak yang mengalami malnutrisi kronis memiliki pola metilasi DNA yang berbeda dibandingkan dengan anak-anak yang sehat, menunjukkan peran modifikasi epigenetik dalam stunting.

Penelitian Jalur Sinyal Seluler: Jalur mTOR: Penelitian menunjukkan bahwa aktivasi jalur mTOR penting untuk pertumbuhan sel dan sintesis protein. Kekurangan nutrisi dapat menghambat jalur ini, menyebabkan penurunan pertumbuhan.

Penelitian Mikrobioma Usus: Mikrobiota dan Stunting: Penelitian menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota usus berbeda antara anak yang stunting dan yang tidak stunting.

Intervensi probiotik telah diusulkan sebagai cara untuk mengubah mikrobiota usus dan mendukung pertumbuhan yang lebih baik.

Pemahaman tentang aspek biologi molekuler dalam stunting dapat memberikan wawasan yang lebih dalam tentang mekanisme dasar yang mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak. Dengan pengetahuan ini, intervensi yang lebih efektif dapat dirancang untuk mencegah dan mengatasi stunting, sehingga meningkatkan kualitas hidup anak-anak di seluruh dunia.

3.2 Mikrobiota Usus

Stunting adalah kondisi gagal tumbuh pada anak balita akibat kekurangan gizi kronis, infeksi berulang, dan kurangnya stimulasi psikososial yang memadai. Mikrobiota pencernaan, atau mikrobioma usus, memainkan peran penting dalam kesehatan dan perkembangan anak, termasuk dalam penyerapan nutrisi dan fungsi sistem kekebalan tubuh. Penelitian terbaru menunjukkan adanya hubungan antara komposisi mikrobiota usus dan prevalensi stunting pada balita.

Mikrobiota pencernaan terdiri dari triliunan mikroorganisme, termasuk bakteri, virus, jamur, dan protozoa, yang hidup dalam saluran pencernaan manusia. Mikrobiota ini memiliki berbagai fungsi penting, termasuk:

- **Metabolisme Nutrisi:** Mikrobiota usus membantu mencerna makanan dan memproduksi vitamin serta

asam lemak rantai pendek yang penting bagi kesehatan.

- Sistem Kekebalan Tubuh: Mikrobiota usus berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh, membantu melindungi tubuh dari patogen dan menjaga keseimbangan imunologis.
- Pertumbuhan dan Perkembangan: Mikrobiota usus mempengaruhi perkembangan usus, metabolisme energi, dan pertumbuhan tubuh.

Hubungan Mikrobiota Pencernaan dengan Stunting, penelitian telah menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota usus dapat berbeda secara signifikan antara anak yang mengalami stunting dan anak yang tumbuh normal. Beberapa temuan penting meliputi:

1. Komposisi Mikrobiota: Anak yang mengalami stunting cenderung memiliki keragaman mikrobiota yang lebih rendah dan proporsi yang berbeda dari spesies mikroba tertentu dibandingkan dengan anak yang tidak mengalami stunting. Misalnya, penelitian menunjukkan bahwa anak yang stunting memiliki jumlah yang lebih rendah dari bakteri yang menghasilkan butirrat, seperti Ruminococcaceae dan Lachnospiraceae, yang penting untuk kesehatan usus dan pertumbuhan.
2. Imaturitas Mikrobiota: Anak yang mengalami stunting sering menunjukkan imaturitas mikrobiota usus, yang berarti bahwa komposisi mikrobiota mereka lebih mirip dengan mikrobiota bayi yang lebih muda. Imaturitas ini dapat mempengaruhi kemampuan tubuh untuk mencerna dan menyerap nutrisi secara efisien.

3. Intervensi Probiotik dan Prebiotik: Beberapa penelitian menunjukkan bahwa intervensi dengan probiotik dan prebiotik dapat mengubah komposisi mikrobiota usus dan berpotensi mengurangi prevalensi stunting. Misalnya, suplementasi dengan *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan pertumbuhan anak-anak yang berisiko stunting.

Mikrobiota usus memiliki kaitan erat dengan pencernaan makanan, penyerapan, dan fungsi usus. Kekurangan gizi yang terus-menerus pada masa kanak-kanak akan mengubah komposisi normal (sehat) dari mikrobiota usus (atau usus), yang menyebabkan disbiosis (Hoffman et al., 2017). Sebaliknya, disbiosis mikrobiota usus dikaitkan dengan malnutrisi dan penurunan kadar asam amino esensial plasma (Kumar et al., 2017). Selain itu, ada bukti yang berkembang bahwa mikrobiota usus memengaruhi pengaturan berat badan, baik pada obesitas, maupun anoreksia nervosa (Guida & Venema, 2015; Herpertz-Dahlmann et al., 2017). Metabolit yang diproduksi oleh mikrobiota usus telah terbukti berperan dalam pengaturan berat badan, terutama asam lemak rantai pendek (SCFA) (Canfora et al., 2019; Canfora et al., 2017). Selain itu, pada kasus stunting, mikrobiota usus yang berubah terkait dengan patofisiologi stunting. Perubahan ini bahkan dapat dideteksi sebelum benar-benar mengamati pertumbuhan yang terhambat antara usia 6 dan 23 bulan (Vonaesch et al., 2018).

Dalam konteks stunting, telah diamati bahwa *Enterobacteriaceae* (dari filum *Proteobacteria*, yang sering dikaitkan dengan patogenisitas manusia) meningkat sejalan dengan gangguan pencernaan/penyerapan dan peradangan usus lokal (Subramanian et al., 2014; Vonaesch et al., 2018). Suplementasi nutrisi standar pada 343 anak Bangladesh yang menderita malnutrisi akut yang parah berhasil meningkatkan pertumbuhan dan menunjukkan bahwa profil mikrobiota usus berkorelasi dengan biomarker pertumbuhan (Gehrig et al., 2019). Mikrobiota usus berbeda, di antara banyak variabel lainnya, dengan usia dan pola makan. Hal ini bersifat individual dan regional, dengan komposisi yang berbeda di Asia, Eropa, Amerika Serikat, dan Afrika (Nakayama et al., 2015; Schnorr et al., 2014), yang sebagian berkorelasi dengan perbedaan pola makan anak-anak Asia (Nakayama et al., 2015). Profil mikrobiota tinja anak Indonesia yang tampak sehat dan mikrobiota anak Indonesia yang stunting perlu dieksplorasi untuk mengetahui bagaimana struktur komunitas mikroba usus berubah seiring dengan perubahan status gizi.

Perbedaan keanekaragaman dan kelimpahan mikroba antara usus anak-anak yang mengalami stunting dan yang sehat mengindikasikan adanya kondisi disbiosis pada anak-anak yang mengalami stunting. Studi kasus pada anak stunting di kota Semarang, ditemukan hingga tingkat filum, semua sekuens DNA mikrobiota usus mengidentifikasi enam filum. Enam filum diidentifikasi pada usus sehat dan empat filum pada usus stunting. Filum mikroba yang mendominasi usus sehat adalah *Firmicutes* (77,08%), *Actinobacteria* (17,73%), *Bacteroidetes* (2,96%), dan *Verrucomicrobiota* (2,12%). Sementara itu, mikrobiota pada usus anak stunting

didominasi oleh *Firmicutes* (86,76%) dan *Actinobacteria* (12,28%) (Susanti et al., 2024). Gambar 3 menunjukkan kontribusi proporsional dari bakteri yang dominan pada usus anak sehat dan anak stunting. Adanya disbiosis pada usus anak stunting yang ditandai dengan perubahan komposisi pada filum mikrobiota. Pada individu yang mendapatkan asupan gizi yang cukup, mikrobiota usus sebagian besar didominasi oleh filum *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* dan, pada tingkat yang lebih rendah, *Actinobacteria* dan *Proteobacteria* (Yadav et al. 2018). Kelimpahan dan keragaman mikrobioma usus sangat dipengaruhi oleh komposisi pakan dan asupan nutrisi serta memodulasi kualitas kekebalan tubuh inang di dalam usus (Schofield dan Palm 2018). Terdapat hubungan simbiosis antara mikrobiota usus dan inang. Mikrobiota komensal berkontribusi pada peningkatan resistensi terhadap infeksi, diferensiasi sistem kekebalan tubuh inang, dan sintesis nutrisi tertentu, seperti asam lemak rantai pendek (Ramakrishna 2013).

Firmicutes memiliki kemampuan yang tinggi untuk memfermentasi dan memetabolisme karbohidrat dan lipid (Bourdon et al. 2019). Bakteri *Firmicutes* menghasilkan enzim pengurai karbohidrat dan serat makanan (Pham et al. 2019). Rasio *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) dalam mikrobiota usus juga merupakan penanda disbiosis, pola makan yang tidak seimbang, dan peradangan. Rasio F/B menunjukkan tingkat serat yang dicerna di dalam usus. Konsumsi serat dapat meningkatkan populasi *Bacteroidetes*, sehingga menurunkan rasio F/B (Magne et al. 2020). Rasio F/B pada anak stunting dalam penelitian ini sangat tinggi, yaitu 96,45. Sementara itu, untuk kesehatan adalah 26,05. Rasio F/B yang tinggi juga

dilaporkan pada anak stunting di Aceh (Rinanda et al. 2023), Jawa Barat (Suroño et al. 2021), Sumatera Barat (Masrul et al. 2020), dan Meksiko (Méndez-Salazar et al. 2018). Rasio F/B yang tinggi mengindikasikan kelimpahan Firmicutes yang lebih tinggi daripada Bacteroidetes, yang berkorelasi dengan konsumsi gula yang tinggi dan konsumsi serat yang rendah (Méndez-Salazar et al. 2018).

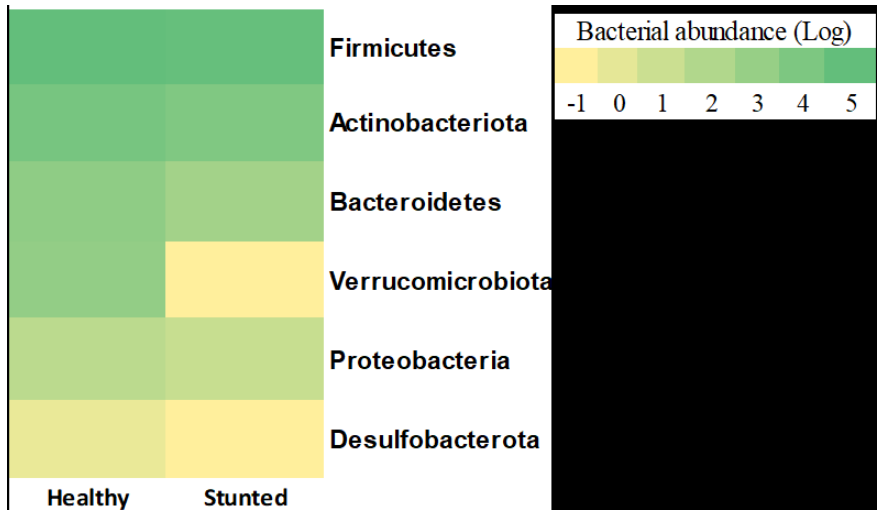
Pada tingkat spesies, 52.836 OTU tercatat dalam mikrobiota usus anak sehat, yang dikelompokkan ke dalam 65 spesies. Selain itu terdapat beragam bakteri yang ditemukan pada usus ada sehat dan anak stunting yaitu 26 spesies dan 23 spesies bakteri. Mikroba usus anak sehat didominasi oleh spesies *Lactobacillus rhamnosus* (30,92%), *Bifidobacterium breve* (21,49%), *Fusicatenibacter saccharivorans* (9,32 32%), *Bifidobacterium longum* (8,4%), *Akkermansia muciniphila* (6,69%), *Sarcina ventriculi* (4,67%), dan *Bifidobacterium bifidum* (3,12%) (Gambar 4). Spesies bakteri yang mendominasi usus anak sehat bertindak sebagai probiotik, mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya. Strain probiotik yang spesifik dilaporkan berasal dari *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, dan *Bacillus*. Penelitian ini menemukan spesies probiotik dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*.

Genus *Bifidobacterium* adalah bakteri anaerob, non-motil, dan Gram positif. Pada usus anak sehat dalam penelitian ini, terdapat 3 spesies probiotik dari genus *Bifidobacterium* dengan total kelimpahan relatif sebesar 33,01%. Sementara itu, 1 spesies dari genus *Bifidobacterium* ditemukan pada usus

anak stunting dengan total kelimpahan relatif sebesar 3,91%. *Bifidobacterium breve* banyak digunakan sebagai suplemen pediatrik karena spesies ini dapat menstimulasi kekebalan tubuh dan memiliki aktivitas antimikroba terhadap patogen manusia (Cionci et al. 2018). *Bifidobacterium longum* merupakan probiotik yang bermanfaat bagi inang dengan melindungi sawar epitel usus dan struktur jaringan, memproduksi berbagai metabolit aktif, menghambat peradangan dengan mengatur keseimbangan sistem kekebalan tubuh, dan meningkatkan produksi asetat. *Bifidobacterium longum* mempengaruhi interaksi antara sistem pencernaan, endokrin, kardiovaskular, kekebalan tubuh, dan sistem saraf untuk menjaga kesehatan tubuh (Yao et al. 2021). *Bifidobacterium bifidum* dapat berinteraksi dengan inang dan anggota mikrobiota usus lainnya, mengaktifkan imunitas inang, menempel pada mukosa usus, dan memetabolisme glikan inang, seperti mucin (Turroni et al. 2019).

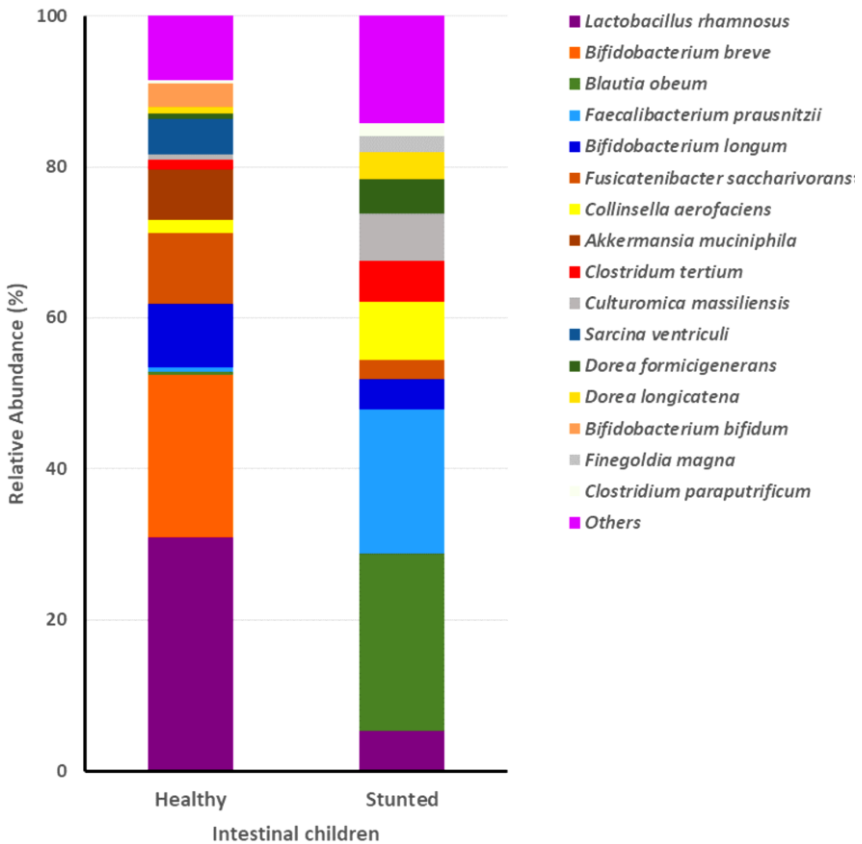
Selain itu, *L. rhamnosus* tahan terhadap asam dan empedu untuk bertahan hidup dalam saluran pencernaan. Spesies bakteri ini juga memiliki kemampuan melekat yang baik pada lapisan epitel usus, sehingga dapat menghambat pertumbuhan dan perlekatan beberapa patogen. Karena kemampuannya ini, *L. rhamnosus* banyak digunakan dalam industri makanan dan suplemen kesehatan (Mathipa-Mdakane dan Thanthsa 2022). Kehadiran *A. muciniphila* di usus berkorelasi negatif dengan Penyakit Radang Usus (IBD), obesitas, dan diabetes; bakteri ini bertindak sebagai probiotik imunomodulator untuk penyakit radang kronis dan autoimun (Rodrigues et al. 2022).

Mikrobiota usus anak yang mengalami stunting berbeda dengan mikrobiota usus anak yang sehat. Pada mikrobiota usus anak stunting, tercatat 43.979 OTU yang dikelompokkan ke dalam 63 spesies bakteri. Mikrobiota usus anak stunting didominasi oleh spesies bakteri *Blautia obeum* (23,5%), *Faecalibacterium prausnitzii* (19,13%), *Collinsella aerofaciens* (7,57%), *Culturomica massiliensis* (6,36%), dan *Clostridium tertium* (5,45%) (Gambar 4). *Faecalibacterium prausnitzii* adalah salah satu bakteri penghasil asam butirat utama di usus. Spesies bakteri ini juga dilaporkan menghasilkan metabolit yang berfungsi sebagai penghalang epitel yang mencegah keparahan peradangan (Lopez-Siles et al. 2017). Proporsi *B. obeum* pada mikrobioma usus anak stunting lebih tinggi (23,5%), sedangkan pada mikrobioma usus anak sehat hanya 0,47%. Demikian juga dengan spesies *Dorea formicigenerans* dan *Dorea longicatena* pada mikrobioma usus anak stunting masing-masing sebesar 4,48% dan 3,56%. Sementara itu, mikrobioma usus anak-anak yang sehat tercatat sebesar 0,79% (*D. formicigenerans*) dan 0,82% (*D. longicatena*). Tingginya tingkat spesies *Blautia* dan *Dorea* mengindikasikan konsumsi lemak yang tinggi dan secara signifikan terkait dengan peradangan dan gangguan pada penghalang saluran pencernaan (Vacca et al. 2020).



Gambar 7. Distribusi peta panas filum dari kepadatan dan kelimpahan bakteri usus

Disbiosis mikrobiota usus dapat memicu Disfungsi Entomologi Lingkungan (*Environmental Enteric Dysfunction/EED*). Peradangan dan peningkatan permeabilitas dinding usus mengindikasikan adanya EED, suatu keadaan peradangan usus subklinis. EED merupakan salah satu patogenesis stunting, karena EED dapat mengurangi pengiriman, penyerapan, dan pemanfaatan nutrisi yang mengakibatkan pertumbuhan linear tersendat (Budge et al. 2019).



Gambar 8. Distribusi spasial dari 16 spesies teratas dalam sampel tinja yang dikumpulkan dari anak-anak yang mengalami stunting dan yang sehat

Indikasi radang usus pada anak stunting kemungkinan besar bukan karena infeksi cacing karena hasil analisis telur cacing *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, dan *Ancylostoma duodenale* menunjukkan hasil yang negatif. *Ascaris lumbricoides* (cacing gelang), *T. trichiura* (cacing cambuk) dan *A. duodenale* (cacing tambang) merupakan spesies yang paling dominan di antara kelompok Soil-

Transmitted Helminths (STH) (WHO, 2023). Hasil penelitian stunting di Semarang tidak sejalan dengan penelitian sebelumnya di Kabupaten Lombok Tengah, Provinsi NTB, yang melaporkan adanya hubungan yang signifikan antara infeksi cacing usus dengan stunting (Benvenuto et al. 2022).

Peningkatan pH tinja mengindikasikan adanya penurunan dua spesies cacing usus, yaitu *Bifidobacteria* dan *Clostridia* (Hossain et al. 2019). Nilai pH tinja yang tinggi pada anak stunting dalam penelitian ini selaras dengan data mikrobiota usus. Pada penelitian ini, *Bifidobacteria* yang ditemukan pada usus anak stunting adalah *Bifidobacterium longum* sebesar 3,91%, namun *Clostridia* ditemukan sebesar 8,91%. Pada usus anak yang sehat, *Bifidobacteria* ditemukan sebesar 33,01% dan *Clostridia* sebesar 2,03% (Tabel 3); *Bifidobacteria* dan *Clostridia* yang bersifat komensal berkontribusi terhadap keasaman tinja. Komposisi mikrobiota usus yang diperkaya dengan spesies *Bifidobacteria* dan *Clostridia* mengindikasikan pertumbuhan anak yang optimal (Hossain et al. 2019).

Disbiosis mikrobiota usus dapat menstimulasi respon imun dan peradangan pada usus, sehingga secara tidak langsung berhubungan dengan stunting. Kondisi disbiosis mikrobiota usus dapat disebabkan oleh faktor spesifik individu, seperti genetik, status kesehatan, pola makan, dan faktor lingkungan. Faktor utama yang berdampak negatif pada disbiosis mikrobiota usus adalah faktor lingkungan, seperti pola makan yang tidak sehat dan obat-obatan (Hrncir 2022). Pada penelitian ini hanya fokus menyoroti kondisi usus anak stunting di salah satu daerah dengan jumlah stunting tertinggi

di Semarang. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai analisis faktor penyebab disbiosis mikrobiota usus pada anak stunting dalam penelitian ini. Meskipun jumlah sampel pada penelitian ini terbatas, namun hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk menindaklanjuti dengan penelitian yang relevan dan sebagai bahan pertimbangan dalam menentukan kebijakan untuk menurunkan angka stunting. Berdasarkan hasil penelitian, anak stunting yang mengalami disbiosis perlu diberikan terapi berbasis mikrobiota usus. Mikrobiota usus dapat digunakan untuk tujuan terapi, yaitu FMT (*Fecal Microbiota Transplantation*) dan pemberian probiotik. (Hrncir 2022).

Mikrobiota usus memainkan peran penting dalam kesehatan dan perkembangan anak, termasuk dalam kaitannya dengan stunting. Penelitian menunjukkan bahwa anak yang mengalami stunting memiliki komposisi mikrobiota yang berbeda dan lebih imatur dibandingkan dengan anak yang tumbuh normal. Intervensi yang bertujuan untuk mengubah komposisi mikrobiota usus, seperti suplementasi probiotik dan prebiotik, menunjukkan potensi dalam mengurangi prevalensi stunting. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme yang mendasari hubungan ini dan untuk mengembangkan strategi intervensi yang lebih efektif.

BAB IV

DETEKSI DAN PENANGANAN STUNTING

4.1 Biomarker Sebagai Penanda Stunting

Salah satu pendekatan untuk mencegah stunting adalah dengan mengidentifikasi anak-anak yang berisiko tinggi mengalami stunting dan memberikan intervensi yang tepat kepada mereka. Penggunaan biomarker dari sampel tinja dapat menjadi metode noninvasif untuk menilai risiko gangguan pertumbuhan (Iqbal et al., 2018). Regenerasi protein 1B (REG1B), yang terkait dengan perbaikan usus, adalah salah satu biomarker yang dianggap potensial. Konsentrasi REG1B dalam tinja diketahui mencerminkan adanya peradangan usus, yang merupakan faktor utama penyebab stunting (Keel et al., 2009; Ogawa et al., 2013; Investigator, 2014; Kosek dan Investigator, 2017; Peterson et al., 2013).

Sebuah studi kohort di Bangladesh menemukan bahwa konsentrasi REG1B dalam tinja berkaitan dengan pertumbuhan yang terhambat pada anak-anak di bawah usia dua tahun. Temuan serupa juga diperoleh di Peru (Peterson et al., 2013). Namun, penelitian oleh Liu et al. (2021) menunjukkan bahwa konsentrasi REG1B tidak memiliki hubungan dengan pertumbuhan fisik bayi dan anak-anak di daerah pedesaan Malawi. Secara khusus, tidak ditemukan hubungan antara konsentrasi REG1B dengan pencapaian dan perubahan ukuran tubuh. Mengidentifikasi anak-anak yang

berisiko kekurangan gizi sangat penting agar intervensi dapat diperkuat, sehingga diperlukan pemahaman yang lebih mendalam tentang biomarker noninvasif yang berperan dalam kejadian stunting.

Mempelajari struktur reseptor makromolekul adalah langkah awal dalam memahami mekanisme kerja terjadinya stunting. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Gen REG1B terkait dengan keterbatasan pertumbuhan dan berpotensi menyebabkan stunting di masa depan. Penelitian ini melibatkan identifikasi, evaluasi, dan eksplorasi gen REG1B untuk memahami karakteristik struktur makromolekulnya melalui studi *in silico*. Pengamatan juga dilakukan terhadap interaksi molekuler antara REG1B dengan hormon pertumbuhan (GH), insulin-like growth factor (IGF), dan tiroid. Makromolekul Gen REG1B yang digunakan dalam penelitian ini disiapkan dengan menghilangkan molekul air dan ligan asli menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2020. Persiapan ini bertujuan untuk mempermudah proses identifikasi pada tahap selanjutnya. Protein regenerasi 1B (REG1B) dalam tinja diduga berhubungan dengan penurunan pertumbuhan masa kanak-kanak. Gen regenerasi ini memiliki empat subkelas (I, II, III, dan IV), dan gen regenerasi 1A (REG1A) serta REG1B memiliki homologi yang tinggi (Sanchez et al., 2001). Diare yang sering atau berkepanjangan pada masa kanak-kanak dapat menyebabkan malnutrisi.

Tabel 2. Protein-protein yang berpotensi sebagai biomarker stunting

No	Protein	Gen
1	Leptin	LEP
2	Ghrelin (<i>Appetite-regulating hormone</i>)	GHRL
3	<i>Fibroblast growth factor 21</i>	FGF-21
4	<i>Insulin-like growth factor 1</i>	IGF1
5	<i>Insulin Like Growth Factor Binding Protein</i>	IGFBP
6	Reseptor Ghrelin	GHSR
7	Interleukin 6	IL-6
8	<i>Tumor necrosis factor-α</i>	TNF- α
9	<i>Interferon Gamma</i>	IFN- γ
10	C-reactive protein	CRP

Penelitian yang dilakukan oleh Peterson et al. (2013) bertujuan untuk mengevaluasi apakah tingginya konsentrasi protein regenerasi gen 1 (REG1) dalam tinja pada awal kehidupan berkaitan dengan pertumbuhan yang terhambat di masa mendatang. REG1 sebelumnya diketahui memiliki peran dalam pertumbuhan sel, perbaikan jaringan, dan regenerasi. Hipotesis mereka menyatakan bahwa konsentrasi REG1 yang tinggi dalam tinja pada awal kehidupan dapat menjadi indikator risiko stunting di kemudian hari. Untuk menguji hipotesis ini, para peneliti menggunakan uji imunisorben terkait enzim (ELISA) untuk mengukur kadar REG1B dalam tinja bayi dari dua negara, yaitu Bangladesh dan Peru. Sebanyak 222 anak di Bangladesh dan 97 anak di Peru dipantau dari lahir hingga usia 24 bulan, dengan pengukuran antropometri setiap tiga bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi REG1B dalam tinja diduga kuat dapat menjadi prediktor stunting, yang dapat membantu intervensi dini dalam mencegah stunting pada anak-anak yang berisiko.

Hal ini juga konsisten dengan peran enteropati usus dalam terjadinya stunting.

Namun, penelitian yang dilakukan oleh Yuniastuti et al. (2021) menunjukkan hasil berbeda, di mana tidak ditemukan hubungan antara gen REG1B dengan kejadian stunting. Temuan ini sejalan dengan hasil Liu et al. (2021) yang dalam analisis cross-sectional mereka tidak menemukan hubungan signifikan secara statistik antara konsentrasi REG1B dalam tinja dan berbagai ukuran pertumbuhan seperti skor tinggi badan per umur (TB/U), berat badan per umur (BB/U), berat badan per tinggi badan (BB/TB), lingkaran kepala, dan lingkaran lengan pada usia berapa pun ($P > 0,05$). Hubungan negatif yang signifikan secara statistik dengan lingkaran kepala pada usia 6 bulan ditemukan lemah, serta hubungan positif pada usia 30 bulan ($P = 0,007$ dan $0,028$). Tidak ada korelasi signifikan antara konsentrasi REG1B dalam tinja pada usia 6 atau 18 bulan dengan indikator pertumbuhan tersebut. Konsentrasi REG1B pada usia 6 atau 18 bulan juga tidak dapat memprediksi pertumbuhan anak dalam 6 bulan berikutnya. Analisis pengukuran berulang menunjukkan hanya sedikit hubungan antara konsentrasi REG1B dalam tinja dan pengukuran antropometri mereka. REG1B adalah salah satu dari beberapa biomarker potensial untuk peradangan dan disfungsi usus. Biomarker lain yang sering dilaporkan meliputi calprotectin, neopterin, alpha-1-antitrypsin, dan myeloperoxidase (Kosek et al., 2014). Meskipun konsentrasi REG1B diyakini menunjukkan proses perbaikan dan regenerasi usus, calprotectin, neopterin, dan myeloperoxidase terutama mengukur tingkat peradangan usus, sedangkan

alpha-1-antitrypsin mencerminkan peningkatan permeabilitas usus (Colston et al., 2017).

4.2 Studi Kasus Aplikasi Biomarker Pada Anak Stunting

Mengingat jumlah kasus stunting yang masih tinggi di Indonesia mungkin disebabkan oleh jumlah penelitian yang belum melakukan penelitian tentang biologi molekuler. Dengan menggunakan pendekatan biologi molekuler, diharapkan ada upaya untuk mencegah stunting dengan pengobatan pencegahan. Penelitian lebih lanjut diperlukan mengenai biomarker stunting seperti faktor hereditas, genetik, dan protein lainnya. Selain itu, ada kemungkinan bahwa defisiensi hormon pertumbuhan memengaruhi lebih banyak kasus stunting.

Salah satu deteksi awal yang bisa diterapkan dengan melihat peradangan sistemik menggunakan biomarker pada masa pertumbuhan Bayi Awal yang berkaitan dengan Stunting pada Anak-Anak studi kasus di Negara Tanzania (Syed et al., 2018). Studi klinis pada anak-anak dengan peradangan kronis, termasuk penyakit radang usus dan penyakit ginjal kronis, telah menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi biomarker inflamasi dan penurunan konsentrasi faktor pertumbuhan anabolik seperti insulin-like growth factor-1 (IGF-1) secara timbal balik berhubungan dengan pertumbuhan linear yang tersendat (Bannerjee et al., 2004; Tu et al., 2016). Dalam lingkungan dengan sumber daya terbatas, penelitian telah menunjukkan bahwa infeksi enterik dan/atau

pernapasan yang berulang dikaitkan dengan penurunan kecepatan pertumbuhan dan stunting pada anak-anak (Rodríguez et al., 2011; Guerrant et al., 2008). Data terbaru dari Brasil dan Zimbabwe telah mengidentifikasi hubungan antara infeksi, peradangan (yang diukur dengan high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), dan resistensi hormon pertumbuhan (GH), sedangkan peningkatan kadar GH, IGF-1, dan protein pengikat IGF-3 (IGFBP-3) dikaitkan dengan indeks pertumbuhan yang tidak bergantung pada hsCRP (de Boer et al., 2017; Prendergast et al., 2014). Peneliti dari Bangladesh dan Brasil juga telah melaporkan bahwa peradangan usus, yang diukur dengan peningkatan fecal myeloperoxidase atau alpha-1-antitripsin, dikaitkan dengan penurunan pertumbuhan linear (Arndt et al., 2016; Guerrant et al., 2016). Namun, dengan pengecualian di Bangladesh, penelitian-penelitian lain yang disebutkan di atas memiliki keterbatasan dalam menilai hubungan sebab akibat karena menggunakan desain kasus-kontrol.

Dalam penelitian kohort prospektif besar ini menggunakan data yang dikumpulkan dari usia enam minggu selama 18 bulan, kami menemukan bahwa peradangan sistemik (CRP > 5 mg/L atau AGP > 1 g/L) pada usia 6 minggu secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko stunting di kemudian hari. Anak-anak dengan tingkat GF-1 yang lebih tinggi pada usia 6 minggu dan 6 bulan secara substansial lebih kecil kemungkinannya untuk menjadi kerdil atau kekurangan berat badan. Akhirnya, temuan kami penting untuk hubungan negatif yang kuat antara CRP dan IGF-1 pada usia 6 minggu dan 6 bulan, dengan tingkat AGP 6 minggu yang sangat kuat

dan positif terkait dengan tingkat AGP berikutnya pada usia 6 bulan.

Penelitian sebelumnya melaporkan hubungan yang beragam antara peradangan dan faktor pertumbuhan dengan pertumbuhan yang tersendat-sendat. Prendergast et al. (2014) melakukan studi kontrol kasus terhadap 202 anak Zimbabwe dan mengukur biomarker inflamasi (CRP, AGP, IL-6) dan sumbu hormon pertumbuhan-IGF (IGF-1, IGFBP3) pada plasma bayi pada usia 6 minggu, 3, 6, 12, dan 18 bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari usia 6 minggu hingga 12 bulan, kadar CRP dan AGP secara konsisten lebih tinggi dan IGF-1 dan IGFBP3 lebih rendah pada kasus (didefinisikan sebagai anak-anak dengan HAZ < -2 pada usia 18 bulan) dibandingkan kontrol (didefinisikan sebagai anak-anak dengan HAZ > 0.5 pada usia 18 bulan). IGF-1 berkorelasi terbalik dengan penanda inflamasi pada semua titik waktu. Dalam analisis multivariat, kadar CRP yang lebih tinggi (d disesuaikan OR 3,06 (95% CI 1,34, 6,99); $p = 0,008$) selama masa bayi secara signifikan terkait dengan stunting. Demikian pula, kami juga mencatat korelasi negatif yang kuat antara CRP dengan IGF-1 dan menunjukkan bahwa peradangan awal pada usia 6 minggu yang diukur dengan AGP dan CRP dikaitkan dengan peningkatan risiko stunting. Hasil penelitian kami mengkonfirmasi dan memperluas data Zimbabwe dalam beberapa cara. Pertama, kami mempelajari variabel peradangan gabungan dari CRP > 5 mg/L dan AGP > 1 g/dL, yang memungkinkan kami untuk menangkap bayi dengan bukti biokimia dari peradangan akut atau kronis. Kedua, desain penelitian prospektif kami memungkinkan kami untuk menggambarkan risiko pertumbuhan yang goyah di kemudian

hari dengan lebih baik dibandingkan dengan penelitian kasus-kontrol bersarang di Zimbabwe. Terakhir, kami mengumpulkan data antropometri yang diulang setiap bulan dibandingkan dengan pengukuran 3 bulan di Zimbabwe.

Hasil penelitiannya yang didapatkan konsisten dengan hipotesis bahwa peradangan menekan aksis hormon pertumbuhan-IGF dan menunjukkan bahwa anak-anak dengan tingkat IGF-1 yang lebih tinggi pada tahun pertama kehidupan lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami stunting atau kekurangan berat badan. Hal ini didukung oleh data dari sebuah penelitian di Brasil de Boer et al. (2017) di mana, setelah disesuaikan dengan peradangan (yang diukur dengan hsCRP), IGF-1 dan IGFBP-3 secara positif dan signifikan terkait dengan tinggi badan menurut umur, berat badan menurut umur, dan berat badan menurut tinggi badan.

Para penulis juga melaporkan hubungan negatif yang serupa antara hsCRP dengan IGF-1 dan IGFBP-3. Namun, berlawanan dengan temuan kami, penelitian ini tidak menemukan hubungan antara hsCRP dan ukuran antropometri. Penelitian ini dibatasi oleh penggunaan ukuran tinggi badan cross-sectional dibandingkan dengan desain kami, di mana penilaian pertumbuhan dari waktu ke waktu dilakukan. Selain itu, mereka mendefinisikan malnutrisi sebagai anak-anak dengan skor WAZ < -2 dan mencocokkan "kontrol yang tidak kekurangan gizi" dengan skor WAZ > 1, sedangkan penggunaan HAZ oleh kami dan penelitian lain lebih mencerminkan malnutrisi kronis (Yu et al., 2017; Psaki et al., 2012)

Arndt et al. (2016) melaporkan hubungan antara penanda peradangan pada tinja, yaitu neopterin (NEO), myeloperoxidase (MPO), dan alpha-1-antitripsin (AAT), dengan pertumbuhan linear jangka pendek pada kelompok kelahiran 246 anak Bangladesh. Mereka melaporkan bahwa peningkatan kadar MPO, tetapi tidak pada kadar NEO atau AAT, dikaitkan dengan pertumbuhan linear jangka pendek yang lebih rendah selama tahun kedua kehidupan. Namun, penelitian mereka tidak melaporkan apakah perubahan ini tercermin dalam ukuran peradangan sistemik.

Dalam sebuah studi kasus-kontrol, Guerrant et al. (2016) mengukur biomarker sistemik (hsCRP, serum amiloid A (SAA), kluster diferensiasi larut 14, protein pengikat lipopolisakarida) dan peradangan enterik (MPO tinja, NEO) pada anak-anak dari beberapa komunitas miskin di Fortaleza, Brasil.

Mereka melaporkan bahwa tingkat SAA yang lebih rendah berkorelasi dengan stunting pada saat pendaftaran, dan bahwa skor HAZ rata-rata selanjutnya secara signifikan lebih rendah pada mereka yang memiliki MPO tinja yang lebih tinggi atau A1AT (alfa-1 antitripsin). Mereka juga melaporkan korelasi yang signifikan antara gangguan pertumbuhan linier (delta HAZ) ($r = -0.132$, $p = 0.046$, $n = 231$) dan nilai SAA plasma yang lebih tinggi, tetapi tidak ada korelasi yang signifikan yang dicatat dengan tingkat hsCRP dan HAZ atau WAZ pada saat dimulainya studi atau dengan delta HAZ. Namun, penelitian ini mendaftarkan anak-anak yang lebih tua (14,3-5,4 bulan) pada awal penelitian dan memiliki biomarker yang diukur dalam waktu 1 bulan setelah pendaftaran dengan

antropometri tindak lanjut pada 2-6 bulan. Sebaliknya, kami mendaftarkan anak-anak pada usia 6 minggu dan mengumpulkan data antropometri setiap bulan selama 18 bulan masa tindak lanjut (Syed et al., 2018).

Beberapa kekuatan dari penelitian kami patut disebutkan. Kami mengikuti kelompok besar anak-anak yang awalnya bergizi baik dan berisiko mengalami gangguan pertumbuhan. Pengukuran panjang dan berat badan yang dilakukan secara berulang setiap bulan memungkinkan analisis kami untuk mempertimbangkan bahwa pertumbuhan manusia normal bervariasi, dengan interval pertumbuhan yang cepat yang dipisahkan oleh periode tanpa pertumbuhan yang terukur (Lampl et al., 2001). Kami mengukur biomarker serum pada dua titik waktu di tahun pertama kehidupan, pada awal masa bayi (usia 6 minggu) dan pada usia 6 bulan. Akhirnya, kami memasukkan beberapa faktor yang berpotensi menjadi perancu dalam model multivariabel kami, termasuk infeksi yang tampak secara klinis. Kami dibatasi oleh kurangnya tingkat pertumbuhan/metabolisme insulin dan biomarker inflamasi pada ibu. Kami juga dibatasi oleh pertimbangan bahwa beberapa mikronutrien yang diteliti dalam uji coba induk, seperti seng, sangat penting untuk respons imun (meskipun lengan pengobatan dipertimbangkan dalam semua model multivariabel).

Singkatnya, kami menunjukkan bahwa peradangan sistemik terjadi pada bayi Tanzania sejak usia 6 minggu dan peradangan ini sangat terkait dengan stunting di masa kanak-kanak. Selain itu, anak-anak yang memiliki tingkat IGF-1 yang lebih tinggi pada usia 6 minggu dan 6 bulan secara signifikan

lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami stunting. Penelitian kami memperluas literatur saat ini dengan mendefinisikan periode kritis awal kehidupan ketika pertumbuhan tersendat dan peradangan sistemik terjadi. Temuan bahwa ukuran serum peradangan dan pertumbuhan anabolik adalah biomarker yang signifikan pada awal masa bayi untuk pertumbuhan yang tersendat-sendat selanjutnya memunculkan kemungkinan bahwa proses infeksi atau inflamasi subklinis, seperti yang telah dihipotesiskan terjadi pada disfungsi enterik lingkungan, memediasi kegagalan pertumbuhan pada anak-anak. Temuan ini memberikan dukungan untuk fokus berkelanjutan dan perlunya intervensi sedini beberapa bulan pertama kehidupan pada anak-anak yang berisiko mengalami stunting yang tinggal di wilayah dengan sumber daya terbatas di dunia.

Dengan melakukan pengumpulan spesimen biologis dan Pengukuran Biomarker Plasma Sampel darah diperoleh dari anak-anak pada usia awal, 6 minggu, dan 6 bulan. Sampel disentrifugasi dan plasma dibuang dalam waktu 2 jam setelah pengambilan darah; aliquot disimpan dalam freezer -80°C sampai dikirim dengan es kering untuk dianalisis. Sampel serum diuji untuk biomarker pertumbuhan (IGF-1, IGFBP3) dan inflamasi sistemik (AGP, CRP). IGF-1, IGFBP-3, CRP, dan AGP diukur dengan metode ELISA dari R&D Systems (Minneapolis, MN, USA).

Interpretasi hasil menggunakan analisis statistik, Data dimasukkan dua kali menggunakan perangkat lunak Microsoft Access (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) dan kemudian dikonversi ke kumpulan data SAS dan diunggah ke

server berbasis Unix yang aman untuk dianalisis. Statistik deskriptif digunakan untuk meringkas karakteristik awal dari populasi penelitian. Frekuensi dilaporkan untuk variabel kategorikal dan rata-rata _ standar deviasi (SD) untuk variabel kontinu. Konsentrasi IGF-1 dan IGF-BP3 pada usia 6 minggu dan 6 bulan dikategorikan ke dalam kuartil dan kemudian digunakan untuk memeriksa hubungannya dengan pertumbuhan anak. Konsentrasi CRP meningkat dengan cepat sebagai respons terhadap penghinaan akut, memuncak pada sekitar 48 jam dan menurun dalam waktu seminggu, dengan waktu paruh 19 jam (Pepys & Hirschfeld, 2003). Sebaliknya, konsentrasi AGP meningkat lebih lambat dan tetap tinggi untuk jangka waktu yang lebih lama (Schultz & Arnold, 1990). Secara keseluruhan, pengukuran CRP dan AGP dapat digunakan untuk mengklasifikasikan individu yang mengalami peradangan dari masa inkubasi hingga pemulihan awal dan pemulihan akhir (Shinoda et al., 2013). Oleh karena itu, kami mengeksplorasi hubungan antara peradangan dengan pertumbuhan dengan mendefinisikan peradangan sistemik sebagai variabel komposit dari CRP > 5 mg/L (WHO, 2014) atau AGP > 1 g/L (Thurnham et al., 2010) dan juga dengan mengkategorikan masing-masing CRP dan AGP secara individual sebagai berikut: CRP > 5 mg/L [22] atau AGP > 1 g/L (Thurnham et al., 2010).

Model cox proportional hazard dibangun untuk memperkirakan rasio hazard (HR) dan interval kepercayaan 95% (CI) yang sesuai untuk waktu menuju stunting, wasting, dan underweight di seluruh kategori kuartil dari setiap biomarker dan adanya peradangan. p-value untuk tren dihitung dengan memasukkan nilai median di dalam setiap

kuartil sebagai istilah kontinu dalam model regresi. Setiap hasil pertumbuhan dimodelkan secara terpisah, dan saat pertama kali anak mencapai skor < -2 SD menandakan sebuah "kejadian". Anak-anak yang tidak mengalami "kejadian" disensor dari penelitian pada saat penilaian antropometri terakhir. Dalam analisis multivariat, kami menyesuaikan lebih lanjut untuk perancu potensial termasuk jenis kelamin anak, kelahiran prematur, usia ibu, lingkaran lengan tengah-atas ibu (MUAC), pendidikan ibu, jumlah aset rumah tangga (dari daftar yang mencakup sofa, televisi, radio, kulkas, dan kipas angin), lengan pengobatan dari uji coba orang tua, skor-z antropometri pada awal penelitian, diare, malaria, kunjungan klinis yang tidak terjadwal, atau rawat inap. Kovariat ini dipilih berdasarkan nilai $p < 0,10$ dalam analisis univariat atau secara tradisional dianggap sebagai faktor risiko hasil pertumbuhan anak dalam literatur atau kemungkinan jalur biologis. Kami menyesuaikan variabel morbiditas (misalnya, diare, malaria, kunjungan klinis yang tidak terjadwal, rawat inap) dalam analisis karena kami menyadari kemungkinan bahwa hubungan antara peradangan dan pertumbuhan yang buruk dapat dikacaukan oleh tingginya prevalensi morbiditas infeksi, yang sebelumnya kami laporkan dalam kohort kami (Locks et al., 2017). Data yang hilang dipertahankan dengan menggunakan metode indikator yang hilang (Groenwold et al., 2012). nilai-p adalah 2 sisi, dengan $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan SAS versi 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Hal ini tentunya dapat menjadi gambaran agar penggunaan biomarker dapat menjadi tolak ukur yang lebih relevan terutama dalam deteksi dini anak stunting

kedepannya. Penggunaan biomarker ini tentu akan sejalan seiring dengan perkembangan aplikasi biologi molekuler dalam dunia kesehatan terutama dalam deteksi dini stunting pada anak-anak.

4.3 Kesimpulan

Kajian Stunting dari Aspek Biologi Molekuler diharapkan mampu memberikan pemahaman mendalam mengenai stunting, suatu masalah gizi kronis pada balita, dari perspektif biologi molekuler. Buku ini menekankan bahwa faktor hereditas berperan signifikan dalam kasus stunting, dengan kontribusi sebesar 80%. Selain itu, buku ini menggarisbawahi pentingnya biomarker genetik dan protein sebagai indikator dalam mendiagnosis serta memahami mekanisme terjadinya stunting. Dengan menganalisis berbagai faktor genetik dan defisiensi hormon pertumbuhan, buku ini memberikan wawasan yang lebih spesifik mengenai bagaimana stunting terjadi pada tingkat molekuler. Buku ini diharapkan dapat menjadi referensi penting bagi para peneliti dan praktisi kesehatan untuk mengembangkan pendekatan preventif dalam penanganan stunting, yang masih menjadi tantangan besar di Indonesia.

Saran kedepannya diharapkan buku ini mampu menjadi landasan dalam Pengembangan Penelitian: Buku ini membuka peluang bagi peneliti untuk mengembangkan studi lanjutan yang lebih mendalam mengenai peran biomarker dan faktor genetik dalam stunting. Penelitian ini dapat difokuskan pada identifikasi biomarker baru atau mekanisme molekuler lain yang belum terungkap.

Implementasi Hasil Penelitian: Pemerintah dan praktisi kesehatan diharapkan dapat menggunakan temuan dari buku ini untuk merancang program intervensi yang lebih efektif dalam pencegahan dan penanganan stunting. Pendekatan berbasis biologi molekuler dapat digunakan untuk membuat program kesehatan yang lebih tepat sasaran.

Edukasi dan Pelatihan: Disarankan agar buku ini dijadikan sebagai materi edukasi dan pelatihan bagi para tenaga medis dan akademisi untuk memperkaya pengetahuan mereka mengenai stunting dari perspektif biologi molekuler.

Peningkatan Kesadaran Masyarakat: Upaya peningkatan kesadaran masyarakat mengenai pentingnya faktor genetik dalam stunting juga perlu dilakukan. Ini dapat diwujudkan melalui kampanye kesehatan yang menekankan pentingnya deteksi dini dan pencegahan stunting melalui pendekatan biologi molekuler. Dengan mengimplementasikan saran-saran ini, diharapkan akan ada percepatan dalam penurunan prevalensi stunting di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- American Pregnancy Association. (2023). *Prenatal Massage Therapy*. Healthy-Pregnancy. <https://americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/is-it-safe/prenatal-massage/>
- Anggraini, D., & Hasni, D. (2022). Kejang Demam. *Scientific Journal*, 1(4), 325-331.
- Anggraini, D., & Kumala, O. (2022). Diare Pada Anak. *Scientific Journal*, 1(4), 309-317.
- Anggrayni M, Mardiah W, Hermayanti Y, Rakhmawati W, Ramdhanie GG, Mediani HS. Faktor Pemberian Nutrisi Masa Golden Age dengan Kejadian Stunting pada Balita di Negara Berkembang. *J Obs J Pendidik Anak Usia Dini*. 2021;5(2):1764-76.
- Antonio Suarez Weise. WHO Global Nutrition Target : Stunting Policy Brief [Internet]. Stunting Policy Brief. WHO; 2014 [cited 2021 Sep 21]. p. 1-21. Available from: <https://www.who.int/publications-detailredirect/WHO-NMH-NHD-14.3>
- Aramico B, Huriyati E, Susetyowati S, Dewi FST. The effectiveness of the information, communication, and education model for balance diet and against stunting in the first 1000 days of life: A literature review. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8:226-33.
- Arndt, M. B., Richardson, B. A., Ahmed, T., Mahfuz, M., Haque, R., John-Stewart, G. C., Denno, D. M., Petri, W. A., Jr, Kosek, M., Walson, J. L., & in coordination with the MAL-ED Network Project (2016). *Fecal Markers of Environmental*

- Enteropathy and Subsequent Growth in Bangladeshi Children. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 95(3), 694–701.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0098>
- Aryastami NK. Kajian Kebijakan dan Penanggulangan Masalah Gizi Stunting di Indonesia. *Bul Penelit Kesehat*. 2017;45(4):233–40.
- As, P., Statement, P., Therapists, M., This, A., Education, N., Committees, E., Guidelines, T., Massage, P., Statement, P., Health, N., Package, T., Board, T., The, G., & To, P. (2015). *Pregnancy Massage*. August, 1–5.
- Astuti S. Gerakan Pencegahan Stunting Melalui Pemberdayaan Masyarakat Di Kecamatan Jatinangor Kabupaten Sumedang. *Dharmakarya*. 2018;7(3):185–8.
- Babbar, S., & Shyken, J. (2016). Yoga in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(3), 600–612.
<https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000210>
- Badan Pusat Statistik. Laporan Indeks Penanganan Stunting 2019-2020 [Internet]. Jakarta; 2020. Available from: <https://www.bps.go.id/publication/2021/09/08/3b622d713a80363685aef508/laporan-indeks-khusus-penanganan-stunting-2019-2020.html>
- Bannerjee, K., Camacho-Hübner, C., Babinska, K., Dryhurst, K. M., Edwards, R., Savage, M. O., Sanderson, I. R., & Croft, N. M. (2004). Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 38(3), 270–275.
<https://doi.org/10.1097/00005176-200403000-00007>

- Barbosa, P. R., Stabler, S. P., Machado, A. L. K., Braga, R. C., Hirata, R. D. C., Hirata, M. H., Sampaio-Neto, L. F., Allen, R. H., & Guerra-Shinohara, E. M. (2008). Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(8), 1010–1021. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602810>
- Baseer, D. M. (2020). *MASSAGE THERAPY. ACTIVE CARE PHYSIOTHERAPY CLINIC.* <https://sites.google.com/site/activecarephysiotherapyclinic/massage-therapy>
- Benvenuto AF, Adnyana IGA, Samodra VM, Azmi F. 2022. The relationship between worm infection and stunting in children in Central Lombok Regency, West Nusa Tenggara Province. *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan* 7 (2): 663-668. DOI: 10.30604/jika. v7i2.1483.
- Berto-Júnior, C., Santos-Silva, A. P., Ferreira, A. C. F., Graceli, J. B., de Carvalho, D. P., Soares, P., Romeiro, N. C., & Miranda-Alves, L. (2018). Unraveling molecular targets of bisphenol A and S in the thyroid gland. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(27), 26916–26926. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2419-y>
- Blanton, L. V., et al. (2016). Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. *Science*, 351(6275), 20.
- Bourdon C, Lelijveld N, Thompson D, Dalvi PS, Gonzales GB, Wang D, Alipour M, Wine E, Chimwezi E, Wells JC, Kerac M, Bandsma R, Nyirenda MJ. 2019. Metabolomics in plasma of Malawian children 7 years after surviving

- severe acute malnutrition: "ChroSAM" a cohort study. *EBioMedicine* 45: 464-472. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.06.041.
- Budge S, Parker AH, Hutchings PT, Garbutt C. 2019. Environmental enteric dysfunction and child stunting. *Nutr Rev* 77 (4): 240-253. DOI: 10.1093/nutrit/nuy068.
- Budiastutik I, Nugraheni A. Determinants of Stunting in Indonesia: A Review Article. *Int J Heal Res [Internet]*. 2018;1(1):2620–5580.
- Candra A. Epidemiologi Stunting. Semarang: UNDIP; 2020. 1–53 p.
- Canfora, E. E., Meex, R. C. R., Venema, K., & Blaak, E. E. (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(5), 261–273. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
- Canfora, E. E., van der Beek, C. M., Jocken, J. W. E., Goossens, G. H., Holst, J. J., Olde Damink, S. W. M., Lenaerts, K., Dejong, C. H. C., & Blaak, E. E. (2017). Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Scientific reports*, 7(1), 2360. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02546-x>
- Chen, C., Shen, D., Li, J., Sun, Y., & Wang, J. (2018). TTF-1 and EGFR expression are related to EGFR mutation in lung adenocarcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 11(9), 4650–4656.
- Cionci NB, Baffoni L, Gaggia F, Di Gioia D. 2018. Therapeutic microbiology: The role of *Bifidobacterium breve* as food

supplement for the prevention/treatment of paediatric diseases. *Nutrients* 10 (11): 1723. DOI: 10.3390/nu10111723.

DeBoer, M. D., Scharf, R. J., Leite, A. M., Ferrer, A., Havt, A., Pinkerton, R., Lima, A. A., & Guerrant, R. L. (2017). Systemic inflammation, growth factors, and linear growth in the setting of infection and malnutrition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 33, 248–253.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.06.013>

Dominguez-Salas, P., et al. (2014). Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nature Communications*, 5, 3746.

Field, T. (2011). Yoga clinical research review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 17(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2010.09.007>

Finkelstein, J. L., Guillet, R., Pressman, E. K., Fothergill, A., Guetterman, H. M., Kent, T. R., & O'Brien, K. O. (2019). Vitamin B12 status in pregnant adolescents and their infants. *Nutrients*, 11(2), 397.
<https://doi.org/10.3390/nu11020397>

Gehrig, J. L., Venkatesh, S., Chang, H. W., Hibberd, M. C., Kung, V. L., Cheng, J., Chen, R. Y., Subramanian, S., Cowardin, C. A., Meier, M. F., O'Donnell, D., Talcott, M., Spears, L. D., Semenkovich, C. F., Henrissat, B., Giannone, R. J., Hettich, R. L., Ilkayeva, O., Muehlbauer, M., Newgard, C. B., ... Gordon, J. I. (2019). Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science (New York, N.Y.)*, 365(6449), eaau4732.
<https://doi.org/10.1126/science.aau4732>

- Gholami-Motlagh, F., Jouzi, M., & Soleymani, B. (2016). Comparing the effects of two Swedish massage techniques on the vital signs and anxiety of healthy women. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 21(4), 402. <https://doi.org/10.4103/1735-9066.185584>
- Gough, E. K., Stephens, D. A., Moodie, E. E., Prendergast, A. J., Stoltzfus, R. J., Humphrey, J. H., ... & Hsieh, A. Y. (2015). Linear growth faltering in infants is associated with *Acidaminococcus* sp. and community-level changes in the gut microbiota. *Nature Communications*, 6, 8022.
- Greenberg, J. A., Bell, S. J., Guan, Y., & Yu, Y. (2011). Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Reviews In Obstetrics & Gynecology*, 4(2), 52–59. <https://doi.org/10.3909/riog0157>
- Groenwold, R. H., White, I. R., Donders, A. R., Carpenter, J. R., Altman, D. G., & Moons, K. G. (2012). Missing covariate data in clinical research: when and when not to use the missing-indicator method for analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 184(11), 1265–1269. <https://doi.org/10.1503/cmaj.110977>
- Guerrant, R. L., Leite, A. M., Pinkerton, R., Medeiros, P. H., Cavalcante, P. A., DeBoer, M., Kosek, M., Duggan, C., Gewirtz, A., Kagan, J. C., Gauthier, A. E., Swann, J., Mayneris-Perxachs, J., Bolick, D. T., Maier, E. A., Guedes, M. M., Moore, S. R., Petri, W. A., Havt, A., Lima, I. F., ... Lima, A. A. (2016). Biomarkers of Environmental Enteropathy, Inflammation, Stunting, and Impaired Growth in Children in Northeast Brazil. *PloS one*, 11(9),

e0158772.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158772>

Guerrant, R. L., Oriá, R. B., Moore, S. R., Oriá, M. O., & Lima, A. A. (2008). Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. *Nutrition reviews*, 66(9), 487–505. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00082.x>

Guida S, Venema K. Gut microbiota and obesity: Involvement of the adipose tissue. *Journal of Functional Foods*. 2015;14:407–23.

Harini Hartono, S. (2022). *Tapotement, Pijat Ala Swedia Bisa Membantu Meredakan Sesak Napas*. HEALTH NEWS TODAY. <https://health.grid.id/read/353272190/tapotement-pijat-ala-swedia-bisa-membantu-meredakan-sesak-napas?page=all>

Herpertz-Dahlmann, B., Seitz, J., & Baines, J. (2017). Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *European child & adolescent psychiatry*, 26(9), 1031–1041. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0945-7>

Hobbs, V. (2015). Aromatherapy in Pregnancy. In *Babycenter.in*. <https://www.babycenter.in/a1038554/aromatherapy-in-pregnancy>

Hoffman, D. J., Campos-Ponce, M., Taddei, C. R., & Doak, C. M. (2017). Microbiome, growth retardation and metabolism: are they related?. *Annals of human*

biology, 44(3), 201–207.
<https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1267261>

Hossain MS, Das S, Gazi MA, Alam MA, Haque NMS, Mahfuz M, Ahmed T, Damman CJ. 2019. Association of faecal pH with childhood stunting: Results from a cross-sectional study. *BMJ Paediatr Open* 3 (1): e000549. DOI: 10.1136/bmjpo-2019-000549. 9

Hrncir T. 2022. Gut microbiota dysbiosis: Triggers, consequences, diagnostic and therapeutic options. *Microorganisms* 10 (3): 578. DOI: 10.3390/microorganisms10030578.

Huang, Z., Sun, Y., Fan, Y., Wang, L., Liu, H., Gong, Z., Wang, J., Yan, H., Wang, Y., Hu, G., Wang, R., Ye, J., Han, L., Qiu, W., Zhang, H., Liang, L., Yang, Y., Dauber, A., Yu, Y., & Gu, X. F. (2018). Genetic Evaluation of 114 Chinese Short Stature Children in the Next Generation Era: a Single Center Study. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 49(1), 295–305.
<https://doi.org/10.1159/000492879>

Inoue, H., Kangawa, N., Kinouchi, A., Sakamoto, Y., Kimura, C., Horikawa, R., Shigematsu, Y., Itakura, M., Ogata, T., & Fujieda, K. (2011). Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), E373–E378.
<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1570>

Investigators M-EN. (2014). The MAL-ED study: A multinational and multidisciplinary approach to

understand the relationship between enteric pathogens, malnutrition, gut physiology, physical growth, cognitive development, and immune responses in infants and children up to 2 years of age in resource-poor environments. *Clin. Infect. Dis.* 59: S193–206.

Iqbal NT, Sadiq K, Syed S et al.(2018). Promising biomarkers of environmental enteric dysfunction: A prospective cohort study in Pakistani children. *Sci. Rep.* 8: 2966.

Kau, A. L., Ahern, P. P., Griffin, N. W., Goodman, A. L., & Gordon, J. I. (2011). Human nutrition, the gut microbiome, and the immune system. *Nature*, 474(7351), 327-336.

Keel M, Harter L, Reding T et al (2009).. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit. Care Med.* 37: 1642–8.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Warta Kesmas - Cegah Stunting Itu Penting. *Warta Kemas*, 1–27.

Kharisma A D, Puspaningrum A.N, Ma'ruf M, Irham L,M, Supadmi W, Kartikasari A.L.N, Adikusuma W, Chong R, Firman, Nugraha M.F.I, Siswanto L.M.H, Khairi S, Pranata S. 2024. Identification of Biomarkers for Stunting Through Genetic Variant Analysis. *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi (Journal of Pharmaceutical Science)* e-ISSN 2503-5223 Vol. 21, No. 1, March 2024, pp. 25-32

Kim, D. H., & Sabatini, D. M. (2004). Raptor and mTOR: Subunits of a nutrient-sensitive complex. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 279, 259-270.

- Kleinbrink, E. L., Gomez-Lopez, N., Ju, D., Done, B., Goustin, A.-S., Tarca, A. L., Romero, R., & Lipovich, L. (2021). Gestational age dependence of the maternal circulating long non-coding RNA transcriptome during normal pregnancy highlights antisense and pseudogene transcripts. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.760849>
- Kosek M, Guerrant RL, Kang G et al.(2014). Assessment of environmental enteropathy in the MAL-ED cohort study: Theoretical and analytic framework. *Clin. Infect. Dis.* 59: S239–47 Colston JM, Penataro Yori P, Colantuoni E et al. (2017). A methodologic framework for modeling and assessing biomarkers of environmental enteropathy as predictors of growth in infants: An example from a Peruvian birth cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 106: 245–55
- Kosek MN, Investigators M-EN. (2017). Causal pathways from enteropathogens to environmental enteropathy: Findings from the MAL-ED birth cohort study. *EBioMedicine* 18: 109–17.
- Kumar, M., Ji, B., Babaei, P., Das, P., Lappa, D., Ramakrishnan, G., Fox, T. E., Haque, R., Petri, W. A., Bäckhed, F., & Nielsen, J. (2018). Gut microbiota dysbiosis is associated with malnutrition and reduced plasma amino acid levels: Lessons from genome-scale metabolic modeling. *Metabolic engineering*, 49, 128–142. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2018.07.018>
- Lampl, M., Johnson, M. L., & Frongillo, E. A., Jr (2001). Mixed distribution analysis identifies saltation and stasis growth. *Annals of human biology*, 28(4), 403–411. <https://doi.org/10.1080/03014460010016662>

- Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274-293.
- Lappas, M. (2014). Caspase-1 activation is increased with human labour in foetal membranes and myometrium and mediates infection-induced interleukin-1 β secretion. *American Journal of Reproductive Immunology*, 71(2), 189–201. <https://doi.org/10.1111/aji.12174>
- Lin, Y.-J., Liao, W.-L., Wang, C.-H., Tsai, L.-P., Tang, C.-H., Chen, C.-H., Wu, J.-Y., Liang, W.-M., Hsieh, A.-R., Cheng, C.-F., Chen, J.-H., Chien, W.-K., Lin, T.-H., Wu, C.-M., Liao, C.-C., Huang, S.-M., & Tsai, F.-J. (2017). Association of human height-related genetic variants with familial short stature in Han Chinese in Taiwan. *Scientific Reports*, 7(1), 6372. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06766-z>
- Locks, L. M., Manji, K. P., Kupka, R., Liu, E., Kisenge, R., McDonald, C. M., Aboud, S., Wang, M., Fawzi, W. W., & Duggan, C. P. (2017). High Burden of Morbidity and Mortality but Not Growth Failure in Infants Exposed to but Uninfected with Human Immunodeficiency Virus in Tanzania. *The Journal of pediatrics*, 180, 191–199.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.040>
- Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. 2017. *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J* 11 (4): 841-852. DOI: 10.1038/ismej.2016.176.
- Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, Balamurugan R. 2020. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?. *Nutrients* 12 (5): 1474. DOI: 10.3390/nu12051474.

- Majewska, K. A., Kedzia, A., Kontowicz, P., Prauzinska, M., Szydlowski, J., Switonski, M., & Nowacka-Woszek, J. (2020). Polymorphism of the growth hormone gene GH1 in Polish children and adolescents with short stature. *Endocrine*, 69(1), 157–164. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02305-5>
- Maldonado, J., Cañabate, F., Sempere, L., Vela, F., Sánchez, A. R., Narbona, E., ... & Lara-Villoslada, F. (2012). Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54(1), 55-61.
- Martorell, R., & Zongrone, A. (2012). Intergenerational influences on child growth and undernutrition. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 26 Suppl 1, 302–314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01298.x>
- Masrul M, Izwardy D, Sudji IR, Purnakarya I, Syahrial S, Nindrea RD. 2020. Microbiota profile with stunting children in West Sumatera Province, Indonesia. *Maced J Med Sci* 8 (E): 334-340. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4209.
- Mathipa-Mdakane MG, Thantsha MS. 2022. *Lactocaseibacillus rhamnosus*: A suitable candidate for the construction of novel bioengineered probiotic strains for targeted pathogen control. *Foods* 11 (6): 785. DOI: 10.3390/foods11060785.
- McSherry, M., & Patterson, C. (2017). *WOMEN ' S SERVICES DIRECTORATE Aromatherapy Guideline for Midwives*.

- Méndez-Salazar EO, Ortiz-López MG, de Los Ángeles Granados-Silvestre M, Palacios-González B, Menjivar M. 2018. Altered gut microbiota and compositional changes in Firmicutes and Proteobacteria in Mexican undernourished and obese children. *Front Microbiol* 9: 2494. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02494.
- Mochtar, R. (2011). *Sinopsis Obstetri Fisiologi Patologi* (Jilid 2). EGC.
- Molla, M. D., Akalu, Y., Geto, Z., Dagnaw, B., Ayelign, B., & Shibabaw, T. (2020). Role of caspase1 in the pathogenesis of inflammatory-associated chronic noncommunicable diseases. *Journal of Inflammation Research*, Volume 13, 749–764. <https://doi.org/10.2147/JIR.S277457>
- Mueller, S. M., & Grunwald, M. (2021). Effects, Side Effects and Contraindications of Relaxation Massage during Pregnancy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3485. <https://doi.org/10.3390/jcm10163485>
- Mukherjee, A. (2020). *Yoga & Pregnancy* (Health-Medicine). <https://www.slideshare.net/alkamukherjee/yoga-amp-pregnancy>
- Muslihah, N., Khomsan, A., Briawan, D., & Riyadi, H. (2016). Complementary food supplementation with a small quantity
- Nakayama, J., Watanabe, K., Jiang, J., Matsuda, K., Chao, S. H., Haryono, P., La-Ongkham, O., Sarwoko, M. A., Sujaya, I. N., Zhao, L., Chen, K. T., Chen, Y. P., Chiu, H. H., Hidaka, T., Huang, N. X., Kiyohara, C., Kurakawa, T., Sakamoto, N.,

- Sonomoto, K., Tashiro, K., ... Lee, Y. K. (2015). Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. *Scientific reports*, 5, 8397. <https://doi.org/10.1038/srep08397>
- Novitasari, T., Esti Budiningsih, T., & Mabruri, M. I. (2013). Keefektivan Konseling Kelompok Pra-Persalinan Untuk Menurunkan Tingkat Kecemasan Primigravida Menghadapi Persalinan. *Developmental and Clinical Psychology*, 2(2), 62–70. <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/dcp/article/view/2578>
- of lipid-based nutrient supplements prevents stunting in 6-12-month-old infants in rural West Madura Island, Indonesia. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 25(November), S36–S42. <https://doi.org/10.6133/apjcn.122016.s9>
- Oktarina, Z., & Sudiarti, T. (2014). Faktor risiko stunting pada balita (24—59 bulan) di sumatera. *Jurnal gizi dan pangan*, 8(3), 177-180.
- Paramashanti, B. A., Hadi, H., & Gunawan, I. M. A. (2016). Pemberian ASI eksklusif tidak berhubungan dengan stunting pada anak usia 6–23 bulan di Indonesia. *Jurnal Gizi Dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)*, 3(3), 162. [https://doi.org/10.21927/ijnd.2015.3\(3\).162-174](https://doi.org/10.21927/ijnd.2015.3(3).162-174)
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>

- Peterson KM, Buss J, Easley R et al. (2013). REG1B as a predictor of childhood stunting in Bangladesh and Peru. *Am. J. Clin. Nutr.* 97: 1129–33.
- Pham T-P-T, Raoult D, Million M. 2019. IGF1 levels in children with severe acute malnutrition after nutritional recovery: A good predictor for children's long-term health status. *EBioMedicine* 45: 9-10. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.011.
- Phelps, C. A., Lai, S.-C., & Mu, D. (2018). Roles of thyroid transcription factor 1 in lung cancer biology (pp. 517–544). <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.05.007>
- Philip. (2017). *Benefits of Petrissage Massage: What Deep Massage Can Do for You*. Complete Home Spa. <https://completehomespa.com/benefits-of-petrissage-massage/>
- Pohlenz, J., Dumitrescu, A., Zundel, D., Martiné, U., Schönberger, W., Koo, E., Weiss, R. E., Cohen, R. N., Kimura, S., & Refetoff, S. (2002). Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *Journal of Clinical Investigation*, 109(4), 469–473. <https://doi.org/10.1172/JCI200214192>
- Prendergast, A. J., & Humphrey, J. H. (2014). The stunting syndrome in developing countries. *Paediatrics and international child health*, 34(4), 250–265. <https://doi.org/10.1179/2046905514Y.00000000158>
- Prendergast, A. J., Rukobo, S., Chasekwa, B., Mutasa, K., Ntozini, R., Mbuya, M. N., Jones, A., Moulton, L. H., Stoltzfus, R. J., & Humphrey, J. H. (2014). Stunting is characterized by

chronic inflammation in Zimbabwean infants. *PloS one*, 9(2), e86928.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086928>

Psaki, S., Bhutta, Z. A., Ahmed, T., Ahmed, S., Bessong, P., Islam, M., John, S., Kosek, M., Lima, A., Nesamvuni, C., Shrestha, P., Svensen, E., McGrath, M., Richard, S., Seidman, J., Caulfield, L., Miller, M., Checkley, W., & for MALED Network Investigators (2012). Household food access and child malnutrition: results from the eight-country MAL-ED study. *Population health metrics*, 10(1), 24.
<https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-24>

Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. (2018). Situasi Balita Pendek (Stunting) di Indonesia. *Buletin Jendela Data Dan Informasi Kesehatan*, 53(9), 1689–1699.
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Rachmi, C. N., Agho, K. E., Li, M., & Baur, L. A. (2016). Stunting, underweight and overweight in children aged 2.0-4.9 years in Indonesia: Prevalence trends and associated risk factors. *PLoS ONE*, 11(5), 1–17.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154756>

Rafika, M. (2019). Dampak Stunting Pada Kondisi Psikologis Anak. *Buletin Jagaddhita*, 1(1), 1-4.

Ramakrishna BS. 2013. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 28: 9-17. DOI: 10.1111/jgh.12294.

Rinanda T, Riani C, Artarini A, Sasongko L. 2023. Correlation between gut microbiota composition, enteric infections and linear growth impairment: A case–control study in childhood stunting in Pidie, Aceh, Indonesia. *Gut Pathog*

15 (1): 54. DOI: 10.1186/s13099-023-00581-w.

Rodrigues VF, Elias-Oliveira J, Pereira ÍS, Pereira JA, Barbosa SC, Machado MSG, Carlos D. 2022. *Akkermansia muciniphila* and gut immune system: A good friendship that attenuates inflammatory bowel disease, obesity, and diabetes. *Front Immunol* 13: 934695. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934695.

Rodríguez, L., Cervantes, E., & Ortiz, R. (2011). Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *International journal of environmental research and public health*, 8(4), 1174–1205. <https://doi.org/10.3390/ijerph8041174>

Rosenfeld, R. G., & Roberts, C. T. (2004). The IGF system: New developments relevant to pediatric practice. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 33(2), 381-413.

Rukiyah, A. Y. (2009). *Asuhan Kebidanan 1: Kehamilan*. Trans Info Media.

Sanchez D, Figarella C, Marchand-Pinatel S, Bruneau N, Guy-Crotte O.(2001). Preferential expression of reg I beta gene in human adult pancreas. *Biochem Biophys Res Commun* 284:729–37

Savage, M. O., & Blum, W. F. (1995). Growth hormone - IGF-I axis in children. *Hormone Research*, 44(1), 2-8.

Schnorr, S. L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., Turrone, S., Biagi, E., Peano, C., Severgnini, M., Fiori, J., Gotti, R., De Bellis, G., Luiselli, D., Brigidi, P., Mabulla, A., Marlowe, F., Henry, A. G., & Crittenden, A. N. (2014). Gut microbiome of the Hadza

- hunter-gatherers. *Nature communications*, 5, 3654.
<https://doi.org/10.1038/ncomms4654>
- Schofield WB, Palm NW. 2018. Gut microbiota: IgA protects the pioneers. *Curr Biol* 28: R1117-R1119. DOI: 10.1016/j.cub.2018.08.019. 8
- Schultz, D. R., & Arnold, P. I. (1990). Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 20(3), 129–147. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(90\)90055-k](https://doi.org/10.1016/0049-0172(90)90055-k)
- Shinoda, N., Sullivan, K. M., Tripp, K., Erhardt, J. G., Haynes, B. M., Temple, V. J., & Woodruff, B. (2013). Relationship between markers of inflammation and anaemia in children of Papua New Guinea. *Public health nutrition*, 16(2), 289–295. <https://doi.org/10.1017/S1368980012001267>
- Shivani M.D., P. (2018). *Is massage safe during pregnancy?* UTSouthwestern Medical Center. <https://utswmed.org/medblog/massage-pregnancy-guidelines/>
- Sourander, A., Silwal, S., Surcel, H.-M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Upadhyaya, S., McKeague, I. W., Cheslack-Postava, K., & Brown, A. S. (2023). Maternal serum vitamin B12 during pregnancy and offspring autism spectrum Disorder. *Nutrients*, 15(8), 2009. <https://doi.org/10.3390/nu15082009>
- Stillerman, E. (2007). *Prenatal Massage: A Textbook of Pregnancy, Labor, and Postpartum Bodywork* (1st ed.).

Mosby.

- Subramanian, S., et al. (2014). Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature*, 510(7505), 417-421.
- Subramanian, S., Huq, S., Yatsunenکو, T., Haque, R., Mahfuz, M., Alam, M. A., Benezra, A., DeStefano, J., Meier, M. F., Muegge, B. D., Barratt, M. J., VanArendonk, L. G., Zhang, Q., Province, M. A., Petri, W. A., Jr, Ahmed, T., & Gordon, J. I. (2014). Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature*, 510(7505), 417-421. <https://doi.org/10.1038/nature13421>
- Surono, I. S., Widiyanti, D., Kusumo, P. D., & Venema, K. (2021). Gut microbiota profile of Indonesian stunted children and children with normal nutritional status. *PloS one*, 16(1), e0245399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245399>
- Susanti R, Zaenafreee I, Christijanti W, Mustikaningtyas D, Yuniastuti A. 2024. Profiling of the intestinal microbiota of stunted children in Semarang, Indonesia. *Biodiversitas* 25: 1337-1343.
- Sutarto, S. T. T., Mayasari, D., & Indriyani, R. (2018). Stunting, Faktor Resikodan Pencegahannya. *AGROMEDICINE UNILA*, 5(1), 540-545.
- Syed, S., Manji, K. P., McDonald, C. M., Kisenge, R., Aboud, S., Sudfeld, C., Locks, L., Liu, E., Fawzi, W. W., & Duggan, C. P. (2018). Biomarkers of Systemic Inflammation and Growth in Early Infancy are Associated with Stunting in Young Tanzanian Children. *Nutrients*, 10(9), 1158. <https://doi.org/10.3390/nu10091158>

- Taib, W. R. W., & Ismail, I. (2021). Evidence of stunting genes in Asian countries: A review. *Meta Gene*, 30, 100970. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100970>
- Thurnham, D. I., McCabe, L. D., Haldar, S., Wieringa, F. T., Northrop-Clewes, C. A., & McCabe, G. P. (2010). Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 92(3), 546–555. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29284>
- Trihono, T., Atmarita, A., Tjandrarini, D. H., Irawati, A., Nurlinawati, I., Utami, N. H., & Tejayanti, T. (2015). Pendek (stunting) di Indonesia, masalah dan solusinya
- Tu, J., Cheung, W. W., & Mak, R. H. (2016). Inflammation and nutrition in children with chronic kidney disease. *World journal of nephrology*, 5(3), 274–282. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i3.274>
- Turroni F, Duranti S, Milani C, Lugli GA, van Sinderen D, Ventura M. 2019. *Bifidobacterium bifidum*: a key member of the early human gut microbiota. *Microorganisms* 7 (11): 544. DOI: 10.3390/microorganisms7110544.
- Underwood, M. A. (2014). Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, 49(6), 817-822.
- United Lincolnshire Hospitals NHS Trust. (2019). *Aromatherapy in Maternity Services*.
- Vacca M, Celano G, Calabrese FM, Portincasa P, Gobbetti M, De Angelis M. 2020. The controversial role of human gut

Lachnospiraceae. *Microorganisms* 8 (4): 573. DOI: 10.3390/microorganisms8040573.

Valentina Febriani, L., Maisyaroh Ulina Panggabean, S., & Herawaty Purba, N. (2021). Evaluation Of Midwifery Care In Trimester III Pregnant Women With Waist Pain. *Jurnal Ilmiah Ilmu Keperawatan Indonesia*, 11(04), 199–206. <https://journals.stikim.ac.id/index.php/jiiki/article/view/1518>

Varney, H., M.Kriebs, J., & L.Gegor, C. (2010). *Buku Ajar Asuhan Kebidanan* (4th ed.). EGC.

Vonaesch, P., Morien, E., Andrianonimiadana, L., Sanke, H., Mbecko, J. R., Huus, K. E., Naharimanananirina, T., Gondje, B. P., Nigatoloum, S. N., Vondo, S. S., Kaleb Kandou, J. E., Randremanana, R., Rakotondrainipiana, M., Mazel, F., Djorie, S. G., Gody, J. C., Finlay, B. B., Rubbo, P. A., Wegener Parfrey, L., Collard, J. M., ... Afribiota Investigators (2018). Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(36), E8489–E8498. <https://doi.org/10.1073/pnas.1806573115>

Vonaesch, P., Randremanana, R., Gody, J. C., Collard, J. M., Giles-Vernick, T., Doria, M., Vigan-Womas, I., Rubbo, P. A., Etienne, A., Andriatahirintsoa, E. J., Kapel, N., Brown, E., Huus, K. E., Duffy, D., Finlay, B. B., Hasan, M., Hunald, F. A., Robinson, A., Manirakiza, A., Wegener-Parfrey, L., ... AFRIBIOTA Investigators (2018). Identifying the etiology and pathophysiology underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project. *BMC pediatrics*, 18(1), 236.

<https://doi.org/10.1186/s12887-018-1189-5>

- Waterland, R. A., & Michels, K. B. (2007). Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annual Review of Nutrition*, 27, 363-388.
- Widanti, Y. A. (2017). Prevalensi, Faktor Risiko, dan Dampak Stunting pada Anak Usia Sekolah. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 1(1), 23–28. Sumartini 2020
- World Health Organization. 2014. C-Reactive Protein Concentrations as a Marker of Inflammation or Infection for Interpreting Biomarkers of Micronutrient Status. World Health Organization; Geneva, Switzerland.
- World Health Organization. 2023. Soil-transmitted helminth infections. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>. [19 February 2024]
- Wren, A. A., Wright, M. A., Carson, J. W., & Keefe, F. J. (2011). Yoga for persistent pain: New findings and directions for an ancient practice. *Pain*, 152(3), 477–480. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.017>
- Yadav M, Verma MK, Chauhan NS. 2018. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol* 200 (2): 203-217. DOI: 10.1007/s00203-017-1459-x.
- Yang, L., Zhang, C., Wang, W. *et al.* Pathogenic gene screening in 91 Chinese patients with short stature of unknown etiology with a targeted next-generation sequencing panel. *BMC Med Genet* 19, 212 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0730-6>

- Yao S, Zhao Z, Wang W, Liu X. 2021. *Bifidobacterium longum*: Protection against inflammatory bowel disease. *J Immunol Res* 2021: 8030297. DOI: 10.1155/2021/8030297.
- Yu, R., Wang, Y., Xiao, Y., Mo, L., Liu, A., Li, D., Ge, T., Yu, G., & Zhang, T. (2017). Prevalence of malnutrition and risk of undernutrition in hospitalised children with liver disease. *Journal of nutritional science*, 6, e55. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.56>
- Yuniastuti A, R. Susanti, Dewi M, Friska K, Cindy S, Anik M, Rizka K, Siti M, Ratih A.S, Rihadatul A, Afifah NA. 2021. Studi In Silico Interaksigen Reg1bdengan Growth Hormon(Gh), Insuline Like Growth Factor (Igf) Dan Tiroidsebagai Prediktorkejadian Stunting. Prosiding Semnas Biologi ke-9, FMIPA Universitas Negeri Semarang.

GLOSARIUM

Biologi Molekuler	: Cabang ilmu biologi yang mempelajari struktur dan fungsi molekul-molekul penyusun organisme, seperti DNA, RNA, dan protein.
Biomarker	: Molekul atau protein yang dapat digunakan sebagai indikator untuk proses biologis, kondisi kesehatan, atau penyakit tertentu, seperti stunting.
Defisiensi	: Kekurangan atau tidak adanya zat yang diperlukan tubuh, seperti hormon atau nutrisi, yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan seperti stunting.
Degeneratif	: Penyakit atau kondisi yang menyebabkan penurunan fungsi organ atau jaringan tubuh seiring waktu, sering terkait dengan stunting pada masa dewasa.
Epidemiologi	: Cabang ilmu kesehatan yang mempelajari distribusi dan determinan penyakit atau masalah kesehatan dalam populasi.
Epigenetik	: Studi tentang perubahan ekspresi gen yang tidak melibatkan perubahan urutan DNA, tetapi dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan gaya hidup.
Genetik	: Ilmu yang mempelajari gen, pewarisan sifat, dan variasi pada organisme hidup.
Hereditas	: Warisan sifat genetik dari orang tua kepada

	keturunan yang mempengaruhi karakteristik fisik dan kesehatan, termasuk risiko stunting.
Hormon Pertumbuhan (Growth Hormone)	: Hormon yang diproduksi oleh kelenjar pituitari dan berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan tubuh.
Intervensi Kesehatan	: Tindakan yang dilakukan untuk mencegah atau mengobati penyakit atau masalah kesehatan, seperti program pencegahan stunting berbasis biologi molekuler
Mikrobiota usus	: Keragaman berbagai mikroorganisme yang mendiami seluruh saluran pencernaan makhluk hidup
Nutrisi	: Asupan zat gizi yang dibutuhkan tubuh untuk pertumbuhan, perbaikan, dan fungsi yang optimal, termasuk peran penting dalam mencegah stunting.
Patogenesis	: Proses biologis yang menyebabkan perkembangan penyakit atau gangguan, termasuk mekanisme molekuler yang terlibat dalam stunting.
Preventif Medis	: Pendekatan dalam bidang kesehatan yang bertujuan mencegah penyakit atau gangguan sebelum terjadi, misalnya pencegahan stunting melalui identifikasi faktor risiko.
Protein	: Molekul besar yang terdiri dari asam amino, berfungsi dalam berbagai proses biologis, termasuk sebagai komponen struktural sel dan biomarker.

Stunting : Gangguan pertumbuhan pada anak balita yang ditandai dengan tinggi badan yang lebih rendah dari standar usia, akibat kekurangan gizi kronis.

INDEKS

A

Actinobacteria, 45

ASI, 15, 16, 83

B

Balita, 70, 85

Bifidobacterium, 44, 47, 52, 73, 89, 92

Biologi molekuler, 33, 41

D

Disbiosis, 50, 52

DNA, 25, 26, 27, 30, 34, 41, 45, 74, 93

E

Epigenetik, 34, 41, 93

F

Firmicutes, 45, 46, 80, 82

G

Gen, 21, 33, 38, 39, 41

GH, 22, 24, 25, 26, 27, 29, 33, 41, 60

H

Hormon, 24, 92, 94

I

IGF, 20, 24, 26, 28, 29, 34, 41, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 86

Indonesia, 1, 2, 8, 9, 10, 12, 16, 22, 45, 59, 68, 69, 71, 73, 78, 81, 83, 85,
88, 89, 90

K

Kesehatan, 2, 5, 9, 10, 14, 16, 72, 78, 85, 94

L

Lactobacillus, 44, 47, 81

M

Micronutrient, 91

Mikrobiota, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 53, 94

N

Nutrisi, 42, 70, 94

P

PCR, 21

Penelitian, 5, 15, 33, 38, 40, 41, 42, 47, 53, 59, 61, 62, 65, 68, 69

Pertumbuhan, 24, 43, 94

Prevalensi, 8, 9, 91

Probiotik, 44

Protein, 31, 57, 91, 94

S

Stunting, iii, 1, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 17, 33, 38, 41, 42, 43, 55, 59, 68,
70, 71, 73, 75, 78, 84, 85, 88, 91, 92, 95

V

Vitamin, 39, 74

W

WHO, 10, 52, 66, 70

BIODATA PENULIS



Ira Suryanis, S.ST., M. Keb.

Dosen Program Studi DIII Kebidanan Fakultas Vokasi
Universitas Baiturrahmah Padang

Penulis dilahirkan di Parit Malintang pada tanggal 7 Agustus 1987. Saat ini, penulis sebagai dosen tetap di Program Studi DIII Kebidanan Fakultas Vokasi Universitas Baiturrahmah Padang, yang telah diembannya sejak Januari 2011 hingga sekarang, dengan jabatan fungsional Lektor. Penulis menempuh pendidikan Diploma III Bidan di Prodi DIII Kebidanan Bukittinggi Poltekkes Kemenkes Padang dan lulus pada tahun 2008. Selanjutnya, penulis menyelesaikan pendidikan Diploma IV di Prodi DIV Kebidanan Universitas Padjadjaran Bandung pada tahun 2010. Pada tahun 2017, penulis berhasil meraih gelar magister di Program Studi S2 Ilmu Kebidanan Universitas Andalas Padang. Saat ini, penulis tengah melanjutkan studi di Program Studi S3 Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Dalam bidang organisasi, penulis saat ini menjabat sebagai Bendahara Asosiasi Institusi

Pendidikan Kebidanan Indonesia (AIPKIND) Korwil Sumatera Barat yang sebelumnya menjadi anggota Divisi Pendidikan AIPKIND Korwil Sumbar sejak tahun 2013. Selain itu penulis pernah menjadi Sekretaris Lembaga Pengembangan Pengajaran dan Penjamin Mutu (LP3M) Universitas Baiturrahmah sejak tahun 2018 sampai 2023 dan Sebelumnya, penulis pernah menjabat sebagai Ketua Gugus Kendali Mutu di Prodi DIII Kebidanan dari tahun 2013 hingga 2018. Penulis juga aktif dalam melakukan penelitian dan pengabdian dosen yang dapat dilihat melalui profil SINTA (ID: 6009200). Beberapa prestasi yang telah diraih oleh penulis antara lain: menjadi Fasilitator Wilayah Sistem Penjamin Mutu Internal di LLDIKTI Wilayah X, Narasumber dalam Bimtek Penyusunan Dokumen SPMI dan AMI oleh LLDikti Wilayah X, serta meraih hibah penelitian dari Kemenristekdikti pada tahun 2018, 2019, 2021, 2022. Penulis juga meraih hibah pengabdian Masyarakat baik sebagai ketua maupun anggota dari Kemenristekdikti pada tahun 2018 dan 2023 . Selain itu, penulis terpilih sebagai Best Presenter dalam Seminar Internasional ICHB di Unbrah tahun 2021 serta dalam Konferensi Nasional Klaster dan Hilirisasi Riset Berkelanjutan di Unand tahun 2019. Dalam perjalanan pendidikannya, penulis menerima Beasiswa Pendidikan Dalam Negeri (BP-DN) Kemenristekdikti pada tahun 2013 untuk jenjang pendidikan S2, dan Beasiswa Pendidikan Indonesia (BPI) dari Kemendikbudristek Dikti pada tahun 2022 untuk jenjang pendidikan S3.

Email : irasuryanis@jurkeb.unbrah.ac.id