

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Stunting*

1. Prevalensi *Stunting*

Stunting (pendek) atau gangguan pertumbuhan ditinjau berdasarkan parameter antropometri tinggi badan menurut umur merupakan bagian dari kekurangan gizi maupun infeksi kronis yang ditunjukkan dengan *z-score* <-2 standar deviasi (WHO, 1997). Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1995/MENKES/SK/XII/2010 mengenai Standar Antropometri Penilaian Status Gizi pada Anak, *Stunting* adalah status gizi yang didasarkan pada parameter Panjang Badan menurut Umur (PB/U) atau Tinggi Badan menurut Umur (TB/U). Hasil pengukuran antropometri berdasarkan parameter tersebut dibandingkan dengan standar baku WHO untuk menentukan anak tergolong pendek (<-2 SD) atau sangat pendek (<-3 SD) (Kemenkes RI, 2016). Kejadian *stunting* yang di diagnosis melalui parameter PB/U atau TB/U akan merefleksikan kegagalan dalam mencapai potensi pertumbuhan linear (Gibson, 2005 dalam Kusudaryati, 2015).

Riskesdas melaporkan bahwa prevalensi *stunting* di Indonesia mencapai 36,8% (2007) dan mengalami penurunan menjadi 35,6% (2010) dan meningkat kembali menjadi 37,2% (2013). Prevalensi *stunting* tersebut lebih tinggi dibandingkan angka prevalensi gizi kurang dan gizi buruk (19,6%). Prevalensi *stunting* di Indonesia lebih tinggi dibanding negara-negara tetangga, antara lain; prevalensi *stunting* di Vietnam (23%) dan Thailand (16%) (Mulyani, 2016). Riskesdas (2013) juga melaporkan bahwa Jawa Timur termasuk dalam propinsi dengan prevalensi *stunting* berat, yaitu 30 – 39% sejak tahun 2007.

2. Faktor-Faktor Penyebab *Stunting*

Stunting dipengaruhi oleh banyak faktor, baik faktor langsung maupun tidak langsung (UNICEF, 2010), dengan faktor penyebab terbesarnya yaitu kuantitas dan kualitas asupan makanan sehari-hari. Asupan makan berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan anak, terutama kesesuaian asupan zat gizi makro (karbohidrat, protein dan lemak) dan zat gizi mikro (vitamin dan mineral). Kekurangan asupan energi dan zat gizi makro terutama protein dapat meningkatkan resiko terjadinya *stunting*. Hasil penelitian Anisa (2012)

menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara rendahnya asupan protein dan kejadian *stunting* ($p=0,011$) dengan faktor resiko sebesar 5,775 kali lebih tinggi dibanding anak yang asupan makannya adekuat. Selain itu, adanya penyakit infeksi akan meningkatkan kebutuhan energi dan zat gizi, sehingga jika asupan makan tidak adekuat disertai dengan adanya penyakit infeksi akan semakin meningkatkan resiko terjadinya *stunting*. Penyakit infeksi dan investasi cacing menyebabkan terjadinya hambatan absorpsi dan utilisasi zat gizi dari asupan makanan (Adriani dan Wirjatmadi, 2012).

Kejadian berat badan lahir rendah (BBLR) memiliki keterkaitan dengan resiko terjadinya anak *stunting* ($p=0,02$) (Ngaisyah, 2016). BBLR dan *stunting* juga menjadi salah satu investasi menurunnya kualitas dan produktivitas, karena akan mempengaruhi status gizi pada periode berikutnya (*intergenerational impact*) (Azwar, 2004). Selain itu, kejadian Kekurangan Energi Kronik (KEK) pada ibu hamil juga memiliki pengaruh terhadap terjadinya *stunting* ($p=0,03$) (Shrimpton, 2003). Faktor kondisi ekonomi kemungkinan menjadi salah satu penyebab kurang atau rendahnya asupan makan, karena ketersediaan pangan tingkat rumah tangga rendah dan/ atau dengan kualitas makanan yang rendah juga, sehingga dari segi kuantitas asupan makan menjadi tidak sesuai dengan kebutuhan, namun asupan non-zat gizi (xenobiotik) akan meningkat, karena karakteristik makanan yang berkualitas rendah umumnya mengandung non-zat gizi yang tinggi, seperti; pengawet, penyedap rasa, dsb.

Xenobiotik adalah zat asing, termasuk non-gizi seperti obat-obatan, pestisida, zat kimia tambahan pada pangan atau BTP (pewarna, pemanis, pengawet) dan berbagai zat kimia lain (Setiarto, 2016 dan Murray, 2003), sehingga tidak dikenali oleh enzim-enzim pencernaan dengan jalur metabolisme dan ekskresi (biotransformasi) yang berbeda dengan zat gizi. Tingginya kandungan xenobiotik dalam makanan yang dikonsumsi dalam jangka waktu lama, akan menjadi penyebab terjadinya beban metabolisme dan penurunan utilisasi zat gizi, karena adanya peningkatan stres oksidatif akibat dari sisa metabolit xenobiotik yang reaktif (radikal bebas) disertai dengan pengambilan zat gizi protein (asam amino) sebagai penstabil radikal bebas, dimana asam amino tersebut seharusnya digunakan untuk sintesis protein otot. Contohnya obat *paracetamol* yang tergolong obat analgesik rendah, dimana obat tersebut memerlukan konjugasi glukoronidasi dan sulfurasi, namun akan dilanjutkan

dengan glutathione saat obat dikonsumsi dalam dosis tinggi, sehingga saat kadar glutathione berkurang akan berdampak pada terjadinya akumulasi metabolit hepatotoksik (kuinonimina) yang reaktif (radikal bebas) (Neal, 2006 dan Cairns, 2008), sehingga metabolit hepatotoksik tersebut tidak dapat diekskresikan, karena bersifat elektrofil atau hidrofob (tidak larut air).

3. Dampak *Stunting*

Stunting menjadi salah satu program prioritas pembangunan kesehatan dalam periode 2015 – 2019, dimana intervensi gizi spesifik untuk balita pendek difokuskan pada kelompok 500 Hari Pertama Kehidupan (HPK) (Zahraini, 2013). Pemberian intervensi gizi bertujuan untuk mencegah terjadinya masalah gizi yang akan berdampak pada pertumbuhan dan perkembangan anak. Masalah gizi pada periode 500 HPK akan memberikan dampak dalam jangka pendek yaitu terganggunya perkembangan otak, kecerdasan, gangguan pertumbuhan fisik, dan gangguan metabolisme dalam tubuh, sedangkan dalam jangka panjang dapat menurunkan kemampuan kognitif dan prestasi belajar, menurunnya kekebalan tubuh sehingga menjadi mudah sakit, dan resiko penyakit tidak menular (PTM), serta kualitas kerja yang tidak kompetitif yang berakibat pada rendahnya produktivitas ekonomi (Kemenkes RI, 2016).

Penelitian longitudinal yang dilakukan pada anak di Brazil, Guatemala, India, Filipina, dan Afrika Selatan menunjukkan keterkaitan *stunting* dengan penurunan kemampuan belajar di sekolah, dimana orang dewasa yang mengalami *stunting* saat usia 2 tahun membutuhkan waktu 1 tahun lebih lama daripada yang tidak *stunting* untuk menyelesaikan sekolah. Penelitian yang sama yang dilakukan di Guatemala menunjukkan bahwa orang dewasa yang *stunting* saat balita memiliki prestasi belajar rendah, hasil tes keterampilan rendah, tingkat pengeluaran per kapita rendah, dan tingkat kemiskinan tinggi (WHO, 2014). Kejadian *stunting* tidak hanya berarti memiliki ukuran tubuh yang pendek, akan tetapi lebih kepada konsep bahwa proses terjadinya *stunting* bersamaan dengan proses terjadinya hambatan pertumbuhan dan perkembangan organ lainnya, seperti otak (Achadi, 2016).

Kejadian penyakit tidak menular akibat dari masalah gizi seperti *stunting* pada 500 HPK disebut sebagai "*Fetal Origin Hypothesis*" yang berarti bahwa kejadian penyakit tidak menular berasal dari respon tubuh yang mengalami kekurangan gizi pada masa awal kehidupan (*fetal stage*), dimana lingkungan

pada masa tersebut, yaitu kandungan dan beberapa bulan setelah dilahirkan menjadi penentu pertumbuhan dan perkembangan. Anak akan tumbuh dengan menyesuaikan diri terhadap lingkungannya tidak semata-mata mengikuti potensi genetiknya (Barker, 2008 dalam Achadi, 2016).

B. Bahan Tambahan Pangan (BTP)

Xenobiotik merupakan senyawa kimia yang asing seperti obat-obatan, bahan aditif makanan atau bahan tambahan pangan, polutan dan lain-lain (Murray, 2003). Bahan xenobiotik dikonsumsi bersama dengan zat gizi, seperti bahan tambahan pangan (BTP) dalam proses pengolahan. Bahan tambahan pangan (BTP) adalah sesuatu yang sengaja ditambahkan dengan tujuan tertentu, misalnya penambahan pengawet. Penambahan pengawet tersebut bertujuan untuk menambah masa simpan suatu makanan atau produk makanan. Menurut PERMENKES RI No.722/MENKES/PER/IX/88, Bahan tambahan pangan adalah bahan yang biasanya tidak digunakan sebagai makanan dan biasanya bukan merupakan kandungan (*ingredient*) khas makanan, mempunyai atau tidak mempunyai nilai gizi, yang dengan sengaja ditambahkan ke dalam makanan untuk maksud teknologi (termasuk organoleptik) pada proses pembuatan, pengolahan, penyediaan, perlakuan, pewadahan, pembungkusan, penyimpanan atau pengangkutan makanan untuk menghasilkan atau diharapkan menghasilkan (langsung atau tidak langsung) suatu komponen yang mempengaruhi sifat khas makanan. Penggunaan BTP tidak ditujukan untuk menyembunyikan penggunaan bahan makanan yang tidak memenuhi persyaratan, cara kerja yang bertentangan dengan cara produksi yang baik untuk makanan dan kerusakan makanan (BPOM RI, 2013).

1. Macam – Macam BTP

BTP yang diizinkan digunakan pada makanan digolongkan berdasarkan fungsinya terhadap makanan, golongan tersebut antara lain;

- a. Antioksidan (Antioxidant)
- b. Antikempal (Anticaking Agent)
- c. Pengatur Keasaman (Acidity Regulator)
- d. Pemanis Buatan (Artificial Sweetener)
- e. Pemutih dan Pematang Tepung (Flour Treatment Agent)

- f. Pengemulsi, Pemantap, Pengental (Emulsifier, Stabilizer, Thickener); Pengawet (Preservative)
- g. Pengeras (Firming Agent)
- h. Pewarna (Colour)
- i. Penyedap Rasa dan Aroma, Penguat Rasa (Flavour, Flavour Enhancer)
- j. Sekuestran (Sequestrant).

Golongan BTP tersebut tersedia dalam bentuk alami maupun sintetis (buatan). BTP alami dianggap lebih aman bagi kesehatan dan lebih mudah didapatkan, karena dapat diperoleh dari bahan makanan tertentu dan digunakan tanpa melalui proses khusus, sedangkan BTP sintetis yaitu BTP yang dibuat melalui beberapa proses kimia, sehingga penggunaannya dibatasi oleh badan pengawas obat dan makanan (BPOM). Pembatasan tersebut disebabkan karena beresiko menimbulkan efek samping, misalnya natrium benzoat yang merupakan turunan asam benzoat dapat menyebabkan terjadinya iritasi pada saluran pencernaan, iritasi mata, dsb (BPOM RI, 2015). Selain itu, hasil penelitian Shahmohammadi, dkk (2016) menunjukkan dampak bahwa pemberian Na-Benzozat 200 ppm pada mencit dapat menyebabkan terjadinya penurunan bobot badan dan panjang badan.

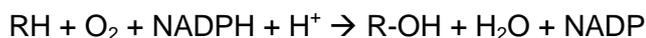
Natrium benzoat termasuk bahan tambahan pangan golongan pengawet, dimana penggunaannya bertujuan untuk memperpanjang umur simpan. Natrium benzoat bersifat lebih larut air (WHO, 2000), sehingga mudah diaplikasikan pada produk makanan. Penggunaan natrium benzoat untuk BTP makanan dan minuman dibatasi sebesar 200 – 500 mg/kg (BPOM, 2013), sedangkan menurut SNI 01-0222-1995 mengenai penggunaan BTP Na-Benzozat yaitu sebesar 500 mg/kg untuk makanan lain, seperti biskuit. Dosis toksisitas natrium benzoat pada tikus dengan LD50 yang diberikan secara oral pada tikus, yaitu 1700 mg/kg atau dapat disebut 1700 ppm (BPOM RI, 2015).

2. Dampak BTP pada Kesehatan

BTP (xenobiotik) yang masuk bersama dengan makanan akan diserap dalam saluran pencernaan (*gastrointestinal tract*). Xenobiotik berupa Na-Benzozat yang telah diserap akan menginduksi peroksidase lipid sehingga menghasilkan radikal bebas (peroksidasi) yang akan mengancam kerusakan pada hati. Hati memiliki fungsi yang sangat kompleks, yaitu diantaranya memetabolisme protein dan menjalankan fungsi detoksifikasi (Hodgson, 2000). Istilah detoksifikasi

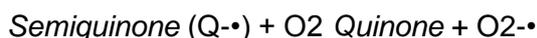
terkadang dipakai untuk menyebutkan banyak reaksi yang terlibat dalam metabolisme xenobiotik. Fungsi detoksifikasi akan berjalan saat sebagian besar toksik dalam *gastrointestinal tract* terserap dan masuk dalam sirkulasi darah, kemudian ditranspor menuju hati dan masuk melalui pembuluh vena porta *hepatica*, dimana sisa metabolit xenobiotik atau toksikan akan menyebabkan hati harus bekerja lebih keras dalam memetabolismenya. Semakin tinggi jumlah toksikan yang memasuki hati, semakin besar resiko terjadinya kerusakan hati. Beberapa kerusakan hati antara lain; perlemakan hati, nekrosis, degenerasi dan sirosis hati (Depkes, 2007) hingga kegagalan fungsi hati (Cairns, 2008).

Metabolisme dan ekskresi (biotransformasi) xenobiotik menyerupai obat. Xenobiotik akan dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui urin dan empedu. Metabolisme xenobiotik pada hati melalui 2 fase. Sebelum memasuki fase 1 hati yang diancam kerusakan karena xenobiotik akan mengeluarkan senyawa-senyawa enzim antioksidan pada sitokrom P450 untuk menjadi tameng tubuh. Memasuki fase I terdapat reaksi oksidasi dan hidrolisis (Neal, 2006), dengan reaksi hidrosilasi sebagai reaksi utama yang akan dikatalis oleh enzim monooksigenase atau sitokrom P450. Selain itu, terdapat reaksi deaminasi, dehalogenisasi, desulfurasi, epoksidasi, peroksigenasi dan reduksi, dimana sebagian besar reaksi pada fase I tersebut dikatalis oleh sitokrom P450, enzim ini sangat penting karena diperkirakan bahwa kurang-lebih 50% dari xenobiotik yang dikonsumsi pasien akan dimetabolis. Sitokrom P450 terdapat pada retikulum endoplasma halus. Reaksi yang dikatalis oleh sitokrom P450 adalah:

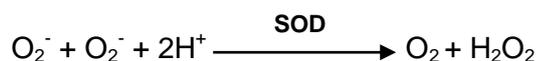


RH dapat mewakili xenobiotik yang beranekaragam, termasuk obat-obatan, zat karsinogen, pestisida, dsb (Murray, 2003). Metabolisme xenobiotik pada fase I bertujuan untuk membuat sisa metabolit menjadi lebih polar, sehingga sisa metabolit xenobiotik dapat diekskresikan. Sisa metabolit xenobiotik yang tidak dapat diekskresikan pada fase I akan memasuki fase II. Fase II meliputi konjugasi dengan asam amino (glisin), glukoronida atau sulfat (Cairns, 2008). Fase II bertujuan untuk membuat sisa metabolit xenobiotik dapat larut air, sehingga dapat diekskresikan melalui urin dan/ atau empedu, karena jika sisa metabolit xenobiotik masih bersifat elektrofil atau hidrofob, maka tidak dapat diekskresikan dan menyebabkan terjadinya penumpukan toksikan dalam tubuh.

Penumpukan toksikan menyebabkan terjadinya peningkatan stres oksidatif, karena toksikan bersifat reaktif (radikal bebas), dimana hal tersebut akan memperberat kerja hati. Toksikannya berupa kuinonimina, dimana kuinonimina merupakan salah satu sisa metabolit dari obat-obatan seperti *paracetamol* (Cairns, 2008), antioksidan BHA dan BHT yang digunakan sebagai BTP pada minyak yang dapat mencegah oksidasi lemak (Barlow, 1990), natrium benzoat dalam makanan (Shahmohammadi, 2016), dsb. Kuinonimina tersebut bersifat sangat reaktif, sehingga apabila terjadi penumpukan dalam tubuh menyebabkan peningkatan sintesis enzim antioksidan sebagai *scavenger* (penyapu) dan pertahanan tubuh terhadap toksisitas oksigen (reaktif oksigen spesies) (Marks, dkk., 2000), dimana reaktif oksigen spesies dapat berasal dari hasil metabolisme kuinon. Reaksi antara radikal semikuinon dengan O₂ dalam tubuh sebagai berikut (Sies dan Lester, 2004);

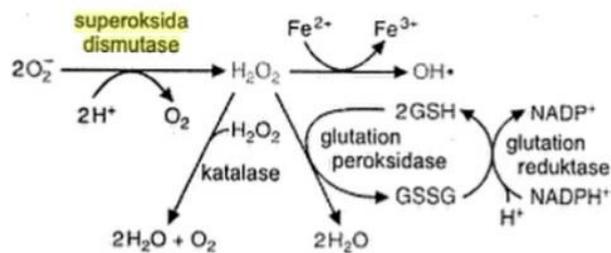


Anion superoksida (O₂⁻) yang dihasilkan dari reaksi tersebut akan dikatalis oleh enzim antioksidan, yaitu SOD. Enzim antioksidan intrasel atau endogen dalam tubuh, yaitu *superoksida dismutase* (SOD), *glutathion peroksidase* (GSH-Px) dan katalase (Cat) memiliki mekanisme kerja yang saling berhubungan, diawali dengan SOD dan dilanjutkan oleh Cat dan GSH-Px dalam mengurai hidrogen peroksida menjadi air atau hidrogen peroksida (H₂O₂) (Halliwell, 2006 dalam Suarsana, dkk., 2013).



Pada mamalia terdapat dua bentuk SOD berdasarkan kofaktor dan letaknya dalam tubuh yaitu Cu,Zn-SOD yang berada di dalam sitoplasma dan Mn-SOD yang berada dalam matriks mitokondria (plasma). SOD sebagai antioksidan endogen berperan dalam mempercepat reaksi perubahan toksik. Menurut Winarsi, H (2007) Enzim SOD melindungi sel-sel tubuh dan mencegah terjadinya proses peradangan yang diakibatkan oleh radikal bebas. Untuk mengetahui ada tidaknya proses peradangan atau kerusakan pada jaringan hati maka dilakukan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) yang dapat menggambarkan jumlah sel radang pada inti sel dan sitoplasma.

Enzim SOD menjadi enzim pertahanan primer (utama) terhadap stres oksidatif. Aktivitas SOD dapat meningkat melalui induksi enzim akibat dari zat kimia atau keadaan tertentu seperti stres oksidatif (Cairns, 2008). Peningkatan aktivitas SOD akan menyebabkan terjadinya peningkatan pada aktivitas GSH-Px dan Katalase. Hal tersebut disebabkan karena GSH-Px serta katalase berperan dalam mengkatalis perubahan senyawa metabolit hidrogen peroksida yang masih berbahaya bagi tubuh menjadi sisa metabolit yang bersifat hidrofil (VitaHealth, 2006). Gugus sulfhidril pada glutathion (GSH-Px) berperan dalam mendonorkan elektron dan dioksidasi menjadi bentuk disulfida (GSSG). Disulfida akan kembali dibentuk menjadi sulfhidril dengan bantuan enzim glutathion reduktase. Glutathion reduktase tersebut memerlukan elektron dari NADPH yang dihasilkan dari jalur pentosa fosfat (Gambar 1).



Gambar 1. Reaksi Enzim Antioksidan dalam Menangkal Radikal Bebas (Marks, 2000)

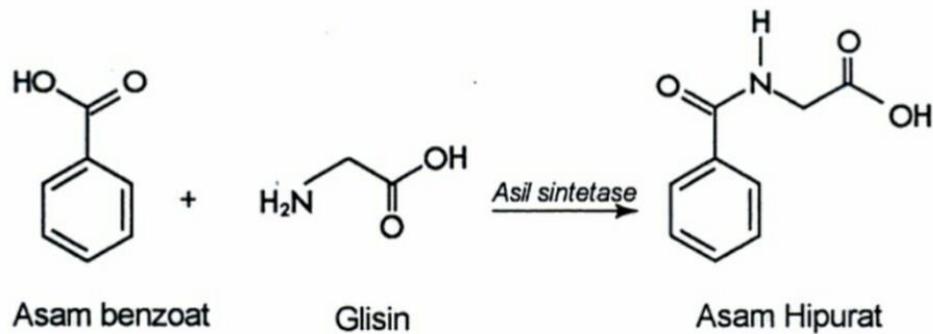
Sintesis enzim-enzim antioksidan (SOD, GSH-Px dan Katalase) menyebabkan penarikan beberapa mineral sebagai kofaktornya, antara lain; tembaga (Cu), zink (Zn), besi (Fe) dan selenium (Se) (Winarsi, 2007). Peningkatan sintesis enzim-enzim antioksidan tersebut dalam jangka waktu yang lama menyebabkan terjadinya penurunan zink dan tembaga dalam darah. Peningkatan aktivitas enzim SOD merupakan akibat dari adanya sisa metabolisme xenobiotik *quinone* dan anion superoksida (Sies dan Lester, 2004). Apabila terjadi penumpukan anion superoksida, maka mineral zink dan tembaga akan digunakan untuk sintesis enzim SOD (Marks, dkk., 2000). Penggunaan mineral-mineral tersebut secara terus menerus akan menyebabkan tubuh mengalami defisiensi (kekurangan). Defisiensi mineral zink dan tembaga menyebabkan penurunan sintesis enzim peroksidase, sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif menggambarkan

rendahnya enzim peroksidase dan tingginya radikal bebas dalam tubuh atau kombinasi dari berbagai faktor (Aly, dkk., 2014).

Peningkatan stres oksidatif pada fase tumbuh kembang akan mengganggu proses pertumbuhan, karena zink digunakan sebagai kofaktor enzim SOD, dimana zink sebenarnya berperan dalam mengaktifkan dan memulai sintesis hormon pertumbuhan (*growth hormone*) (Agustian, 2009). Zink yang digunakan sebagai kofaktor enzim SOD menjadi salah satu penyebab penurunan kadar zink serum, sehingga peran zink dalam sintesis hormon pertumbuhan akan terganggu, dan menyebabkan terjadinya keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan pada anak. Hasil penelitian Mardewi (2014) menunjukkan bahwa kadar serum zink pada anak perawakan pendek lebih rendah dari pada anak normal ($p > 0,001$). Anak pendek dan sangat pendek memiliki kadar zink, tembaga, SOD, GSH-Px dan katalase lebih rendah dibanding anak normal (Aly, dkk., 2014).

C. Keterkaitan BTP (xenobiotik) dengan Metabolisme Zat Gizi

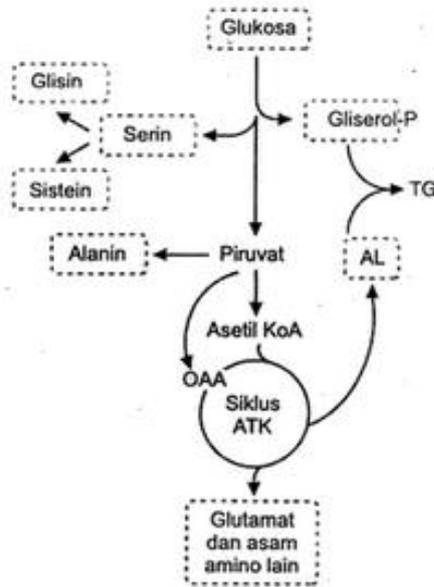
Metabolisme BTP (xenobiotik) yang melibatkan zat gizi makro, terutama protein (asam amino) adalah reaksi konjugasi dengan glutathion. Contohnya metabolisme BTP berupa pengawet makanan (Na-benzoat) yang terjadi di sel-sel hati (mitokondria) adalah dengan mengikat asam amino glisin (Shahmohammadi, 2016). Ikatan (konjugasi) dengan asam amino glisin tersebut menyebabkan Na-benzoat dapat diekskresikan dalam urin dalam bentuk asam hipurat, karena jika tidak berikatan dengan asam amino, maka Na-benzoat tidak dapat dikeluarkan melalui urin, karena bersifat tidak larut air (Gambar 1). Selain itu, diperlukan juga asam amino glutamin sebagai konjugat xenobiotik (termasuk bahan tambahan pangan sintetis) dalam metabolisme/biotransformasi fase II (Cairns, 2008). Asam amino glisin, glutamin dan sistein merupakan asam amino prekursor glutathion peroksidase, dimana glutathion peroksidase menjadi enzim antioksidan utama dalam tubuh (Hyman, 2010).



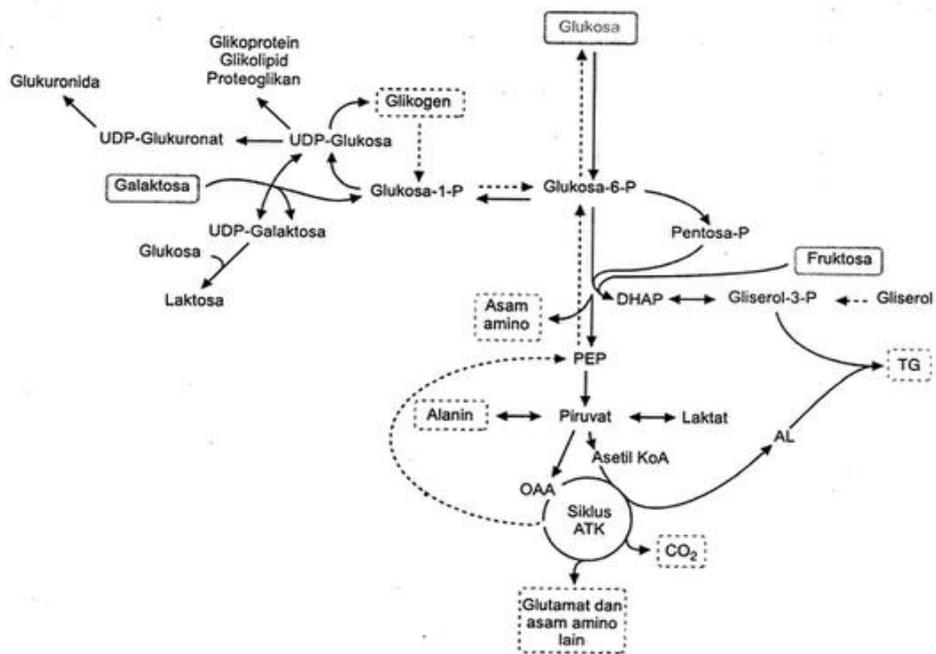
Gambar 2. Biotransformasi Fase II Asam Benzoat (Na-Benzoat) (Cairns, 2008)

Enzim glutation peroksidase, terutama glutation S-transferase berperan sebagai katalis reaksi konjugasi dengan glutation (Murray, 2003). Sintesis enzim glutation peroksidase untuk mendukung proses detoksifikasi akan mengurangi ketersediaan asam amino dalam tubuh. Penggunaan asam amino tersebut secara terus menerus menyebabkan terhambatnya sintesis protein otot. Penguraian (katabolisme) protein tanpa memperhatikan sumbernya, termasuk dari asupan makanan ataupun protein otot (Rodwell, 2003), sehingga saat asam amino prekursor GSH-Px berkurang, anak akan mengalami gangguan pertumbuhan dan perkembangan, karena energi dan protein (asam amino) dari asupan makanan tidak dapat di-utilisasi secara sempurna.

Kebutuhan asam amino yang meningkat, akibat dari peningkatan laju detoksifikasi sisa metabolit xenobiotik (radikal bebas), menyebabkan tubuh merombak glukosa menjadi asam amino serin dengan hasil akhir yaitu asam amino sistein (gambar 3). Selain itu, asupan dan simpanan glukosa (glikogen) juga akan terurai menjadi glukosa 6-fosfat, dimana hasil oksidasi melalui jalur pentosa fosfat akan menghasilkan NADPH. NADPH berperan dalam pencegahan kerusakan sel akibat stres oksidatif. Glukosa 6-fosfat juga dapat terurai menjadi UDP-Glukosa, dengan hasil akhir berupa glukoronida, dimana glukoronida merupakan karbohidrat yang bersifat larut air dan berfungsi sebagai konjugat pada biotransformasi xenobiotik fase II (gambar 4). Glukosa juga dapat menjadi asam amino glutamat dan beberapa asam amino lain, dimana glutamat merupakan asam amino untuk sintesis glutation peroksidase (enzim antioksidan).



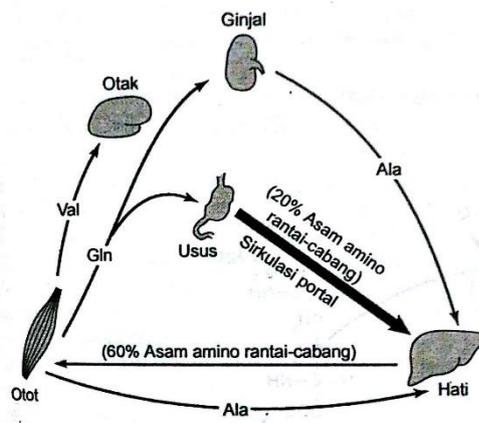
Gambar 3. Perubahan Glukosa menjadi Asam Amino (Marks, dkk., 2000)



Gambar 4. Jalur Metabolisme Glukosa (Marks, 2000)

Kurangnya asupan energi dan zat gizi makro, terutama protein akan semakin mempercepat penurunan sintesis otot, karena protein otot yang akan digunakan sebagai salah satu sumber energi. Saat tubuh menunjukkan sinyal lapar (*starvation*) menyebabkan hati merombak asam amino menjadi glukosa untuk suplai energi. Laju sintesis glukosa dari asam amino alanin

(glukoneogenesis) lebih cepat dibanding asam amino lainnya (Rodwell, 2003), dimana alanin dapat dibentuk melalui asam amino glutamin (gambar 5), sehingga asam amino glutamin dari asupan makan maupun protein otot akan diurai menjadi alanin untuk suplai energi. Selain itu, asupan energi dan zat gizi makro (KH, protein, lemak) yang tidak adekuat menyebabkan penurunan aktifitas monooksigenase (P450). Hewan percobaan (tikus) mengalami penurunan aktifitas monooksigenase pada mikrosom hati akibat dari diet rendah protein, dan hal serupa juga terjadi pada konsumsi rendah karbohidrat dan lemak, namun tidak spesifik pada zat gizi mikro (vitamin mineral) (Hodgson, 2000).



Gambar 5. Sintesis glukosa dari asam amino (Rodwell, 2003)

Berdasarkan paparan tersebut, konsumsi BTP dalam jangka waktu lama menjadi salah satu faktor penurunan penggunaan zat gizi oleh tubuh, dimana hal tersebut akan menyebabkan terjadinya peningkatan stres oksidatif yang disertai dengan penurunan kadar zink tubuh, sehingga BTP berkontribusi dalam terjadinya *stunting*. Penurunan kadar zink menyebabkan penurunan sintesis enzim antioksidan, sehingga terjadi peningkatan stress oksidatif atau kerusakan akibat radikal. Stress oksidatif atau kerusakan akibat radikal bebas bisa terjadi karena ketidakseimbangan antara jumlah antioksidan dengan radikal bebas sehingga dalam tubuh terjadi peradangan yang melibatkan sel-sel radang (*inflammatory cells*) (Sayuti, K dan Yenrina, R., 2015). Peningkatan stres oksidatif menggambarkan rendahnya enzim antioksidan dan tingginya radikal bebas dalam tubuh. Apabila hal tersebut terjadi pada fase tumbuh kembang, maka akan mengganggu proses pertumbuhan. Anak yang dalam proses tumbuh

kembang disertai dengan kekurangan gizi mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk mengalami penurunan kadar zink (King, 1996 dalam Agustian, dkk., 2009).

D. Sel Radang

Radikal bebas (*free radical*) merupakan suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya. Adanya elektron yang tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangan, dengan cara menyerang dan mengikat elektron molekul yang berada di sekitarnya. Keseimbangan antara kandungan antioksidan dan radikal bebas di dalam tubuh merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kesehatan tubuh (Soematmaji, 1998). Apabila jumlah radikal bebas terus bertambah sedangkan antioksidan endogen jumlahnya tetap, maka kelebihan radikal bebas tidak dapat dinetralkan. Akibatnya radikal bebas akan bereaksi dengan komponen-komponen sel dan menimbulkan kerusakan sel (Arnelia, 2002). Ketidakseimbangan antara jumlah antioksidan dengan radikal bebas yang terbentuk akan menyebabkan stress oksidatif atau kerusakan oksidatif. Kerusakan jaringan bisa terjadi apabila dalam tubuh terjadi peradangan yang melibatkan sel-sel radang (*inflammatory cells*) (Sayuti, K dan Yenrina, R., 2015).

Pada penelitian ini untuk melihat adanya sel radang pada hati tikus hewan coba maka dilakukan pewarnaan HE (*Hematoxylin-Eosin*), selain untuk melihat adanya sel radang pewarnaan ini bertujuan untuk melihat morfologi jaringan hati secara umum (Ruwiastuti, 2001). Apabila sel hati mengalami kerusakan oleh berbagai sebab, maka serangkaian perubahan morfologi dapat dijumpai pada hati misalnya fatty liver (Arief, 2006). Dimana makna dari sel radang merupakan bentuk pertahanan atau benteng-benteng yang melindungi hepatosit dari serangan radikal bebas. Peningkatan jumlah sel radang pada jaringan hati tikus taraf perlakuan disebabkan produksi radikal bebas yang berlebihan pada jaringan tersebut. Radikal bebas yang jumlahnya berlebihan akan menyerang makromolekul sel dan dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel. Hal ini menyebabkan terjadinya diapedesis, sehingga sel-sel radang keluar dari pembuluh darah dan menginfiltrasi jaringan untuk melakukan opsomisasi atau pembersihan sel-sel rusak (Tizard, 1992 dalam Wresdiyati, dkk, 2006).