

Keseimbangan Mikrobiota Saluran Cerna Pada Anak Stunting

Pratiwi D. Kusumo

Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Abstrak

Setiap bagian permukaan tubuh manusia dikolonisasi dengan mikroorganisme yang kemudian kita kenal dengan istilah mikrobiota, jumlahnya sepuluh kali lipat dari jumlah sel dalam tubuh manusia, oleh karenanya manusia dikenal dengan “*hybrid organisms*” dengan komposisi manusia dan mikrobiota. Dalam keterkaitannya dengan stunting, faktor lingkungan seperti usia, diet, stress dan obat-obat memengaruhi komposisi mikrobiota manusia. Faktor endogen dan eksogen berkontribusi pada komposisi mikrobiota. Nutrisi yang kurang atau tidak cukup memenuhi kebutuhan tubuh, dapat menyebabkan terjadinya perubahan komposisi mikrobiota usus (disbiosis). Kondisi disbiosis mikrobiota dapat menyebabkan terganggunya penyerapan nutrisi sehingga anak menjadi kekurangan nutrisi dan mengganggu pertumbuhan dan perkembangan anak. Kekurangan nutrisi dapat menyebabkan gangguan sistem kekebalan tubuh. Pada anak stunting, sistem imun mengalami gangguan, sehingga lebih rentan terjadi infeksi berulang, menyebabkan kadar proinflammatory meningkat. Gangguan imunitas dapat memperburuk kondisi malnutrisi, menyebabkan malabsorpsi, gangguan hormonal, gangguan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi.

Kata Kunci: Stunting, Mikrobiota, Malnutrisi, Eubiosis, Disbiosis

Intestinal Microbiota Balance in Stunted Children

Abstract

Every part of the surface of the human body is colonized with microorganisms which we then know as microbiota, the number is ten times the number of cells in the human body, therefore humans are known as "hybrid organisms" with a composition of humans and microbiota. In relation to stunting, environmental factors such as age, diet, stress and medication influence the composition of the human microbiota. Endogenous and exogenous factors contribute to the composition of the microbiota. Deficiencies or insufficient nutrition to meet the body's needs can cause changes in the composition of the intestinal microbiota (dysbiosis). The condition of microbiota dysbiosis can cause disruption in the absorption of nutrients so that children become nutritionally deficient and disrupt the child's growth and development. Nutritional deficiencies can cause immune system disorders. In stunted children, the immune system is disturbed, making them more susceptible to recurrent infections, causing proinflammatory levels to increase. Immunity disorders can worsen malnutrition conditions, causing malabsorption, hormonal disorders, growth disorders and susceptibility to infection.

Keywords: Stunting, Microbiota, Malnutrition, Eubiosis, Dysbiosis

*PDK: Penulis koresponden, Email: pratiwi_d_k@yahoo.com atau pratiwi.kusuma@uki.ac.id

Pendahuluan

Mikrobiota yang termasuk dalam organisme multiseluler dalam kehidupannya sangat dekat dengan kehidupan manusia dan alam di sekitarnya. Setiap bagian permukaan tubuh manusia dikolonisasi dengan mikroorganisme yang kemudian kita kenal dengan istilah mikrobiota, jumlahnya sepuluh kali lipat dari jumlah sel dalam tubuh

manusia, sebab itu, manusia dikenal sebagai *hybrid organisms* dengan komposisi manusia dan mikrobiota. Mikrobiota yang dikenal juga dengan istilah *microbiome*, jumlahnya seratus kali lebih banyak dari sel manusia. Kolonisasi mikrobiota pada tubuh manusia terjadi sejak lahir hingga kematian, sejalan dengan proses perkembangan anatomi tubuh manusia, fisiologi dan sistem imun. Manusia

dan mikrobiota akan berkolaborasi mempertahankan kondisi yang seimbang atau kondisi eubiosis seperti pada ekosistem mikrobiota saluran cerna. Kolon (usus besar) mengandung >70% mikroorganisme yang mengkolonisasi saluran cerna/*gastrointestinal tract* (GIT). Berdasarkan Taksonomi mikrobiota, lebih dari 100 filum bakteri telah teridentifikasi, namun hanya dua filum yang telah teridentifikasi mendominasi saluran cerna manusia dewasa; Firmicutes dan Bacteroidetes, sedangkan filum lain yang memiliki jumlah lebih sedikit adalah Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Cyanobacteria dan Fusobacteria.

Keragaman dalam ekosistem mikrobiota dalam saluran cerna, dapat dengan mudah dimengerti dengan memahami beberapa faktor yang memengaruhinya seperti genetik, kolonisasi mikroorganisme pada tubuh manusia dan pengaruhnya terhadap regulasi ekspresi gen inang. dan salah satu faktor yang memengaruhi keragaman ini adalah kondisi malnutrisi yang dapat mengakibatkan terjadinya kondisi stunting.^{1,2}

Dalam keterkaitannya dengan stunting, Apriluana *et al.*³ dan Komalasari *et al.*⁴ menemukan bahwa faktor lingkungan seperti usia, diet, stres dan obat-obatan memengaruhi komposisi mikrobiota manusia. Faktor endogen dan eksogen berkontribusi pada komposisi mikrobiota. Faktor pendidikan ibu mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap kejadian stunting pada anak, demikian juga faktor pendapatan rumah tangga yang rendah diidentifikasi sebagai prediktor signifikan terjadinya stunting pada anak balita, selain itu faktor sanitasi yang buruk, secara signifikan berpengaruh terhadap risiko atau kejadian stunting. Disisi lain, faktor seperti kondisi bayi dengan dengan berat badan lahir rendah (<2.500 gram) ternyata tidak selalu berpengaruh terhadap kejadian stunting.

Komposisi Mikrobiota

Koloni mikrobiota dapat ditemukan pada setiap bagian tubuh manusia yang terpapar dengan dunia luar, dan saluran cerna yang merupakan organ yang paling banyak dikolonisasi yaitu sekitar >70% dari seluruh mikroorganisme yang ada di dalam tubuh manusia. Saluran pencernaan manusia adalah rumah bagi triliunan mikroorganisme, yang termasuk dalam domain bakteri, *archaeal*, dan jamur, dan sebagian besar sel dalam tubuh manusia membawa jutaan gen yang unik. Meskipun keanekaragaman mikroba dalam usus manusia merupakan proses ko-evolusi antara komunitas mikroba dan inangnya, faktor lingkungan juga sangat memengaruhi komposisi ekosistem tersebut. Saat ini, >80% spesies mikrobiota telah diidentifikasi menggunakan metode kultur. Selain itu, teknologi pengurutan asam deoksiribonukleat (*Deoxyribonucleic acid* - DNA) atau *DNA sequencing*, serta beberapa pengujian komprehensif lainnya, sedang dikembangkan untuk meningkatkan pemahaman tentang mikrobiota.

Komposisi Mikroorganisme

Komposisi mikroorganisme dalam tubuh manusia tidaklah sama. Dimulai pada kisaran 10^1 hingga 10^3 sel bakteri per gram di lambung dan duodenum, berkembang menjadi 10^4 hingga 10^7 sel bakteri per gram di jejunum dan ileum, dan 10^{11} hingga 10^{12} sel bakteri per gram di usus besar. Komposisi mikrobiota yang terkait dengan mukosa tubuh manusia berbeda dengan yang ditemukan di lumen dan dekat epitel. Pengamatan berdasarkan sekuensing 16S rDNA telah mendeteksi sekitar 80 hingga 100 strain bakteri di saluran cerna manusia. Sekitar 90% spesies bakteri yang teridentifikasi, termasuk dalam filum Bacteroidetes dan Firmicutes, dengan proporsi yang lebih kecil berasal dari filum Proteobacteria dan Actinobacteria.

Keberadaan filum-filum tersebut menunjukkan peran pentingnya dalam fungsi saluran cerna. Ekspresi gen microbiota tersebut dapat beradaptasi dengan lingkungan sekitar, termasuk berperan dalam degradasi polisakarida, asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acid* - SCFA), asam amino, dan sintesis vitamin. Variasi mikrobiom dipengaruhi oleh kombinasi faktor spesifik inang seperti genotipe, kondisi fisiologis, kondisi patologi inang, gaya hidup, pola makan, dan lingkungan.

Komponen genetik dan variabel mikrobioma manusia memengaruhi banyak aspek kesehatan manusia, termasuk pertahanan tubuh dan nutrisi. Perkembangan mikroorganisme pada saluran cerna dimulai sejak lahirnya bayi dan terjadi secara bertahap sejak lahir hingga dewasa di bawah pengaruh lingkungan dan asupan makanan. Saluran pencernaan banyak dikelilingi mikroorganisme patogen dan non-patogen yang berperan penting dalam perkembangan sistem kekebalan tubuh manusia. Pertumbuhan berlebih bakteri patogen di saluran cerna akibat melemahnya kekebalan atau infeksi mengurangi probiotik di saluran cerna, sehingga mengakibatkan gangguan penyerapan nutrisi dan terhambatnya pertumbuhan pada anak di bawah usia lima tahun hal ini menyebabkan gangguan pertumbuhan linier pada anak kecil.^{2,5}

Ekologi Mikrobiota

Ekologi mikroba (*ecological microbial*) adalah bagian ilmu untuk memahami bagaimana tubuh menjaga kestabilan ekosistem mikroba, interrelasi mikroorganisme, lingkungan spesifik tempat mikroba hidup dan berkembang biak. Sebab itu diperlukan pemahaman parameter ekologi yang memengaruhi ekosistem mikrobiota manusia. *Nash Equilibrium* didefinisikan sebagai ekosistem dimana tidak ada satupun komponen didalamnya diuntungkan dengan mengubah mekanisme yang telah ada.

Keseimbangan yang telah terbentuk merupakan koordinasi antara semua anggota dalam suatu ekosistem. Struktur komunitas mikroba merupakan faktor yang memiliki pengaruh kuat pada kerentanan individual terhadap penyakit, sehingga, secara keseluruhan keseimbangan komunitas mikroba berkorelasi dengan status sehat individu.¹

Faktor yang dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota usus adalah gaya hidup, pemberian antibiotik dan agen patogen. Mikrobiota usus terdiri dari ratusan spesies bakteri dengan sifat netral yang memiliki hubungan positif dengan inangnya, Sebab itu, keberadaan spesies patogen akan mengganggu keseimbangan yang ada.

Data dari studi mikrobiota menggunakan *next generation sequencing profiling* mikrobiota ini menunjukkan bahwa *Lactobacilli sp* dan *Bifidobacterium sp*. mendominasi di usus kecil, tetapi tidak dominan pada daerah sekum atau usus besar. Salah satu contoh pentingnya menjaga keseimbangan eubiotik dapat dilihat pada contoh kasus diare yang diterapi dengan antibiotik. Konsekuensi pemberian antibiotika tersebut adalah terjadinya gangguan keseimbangan ekosistem mikrobiota usus. Etiopatologi dari diare adalah proliferasi patologis dari patogen oportunistik mikrobiota endogen seperti *Clostridium difficile* dan *Vancomycin-resistant enterococci*. Setelah pemberian antibiotik, maka kondisi usus akan semakin rentan terhadap infeksi patogen eksogen karena gangguan integritas dan fungsi pertahanan usus. Jelas dalam hal ini bahwa dalam kondisi disbiosis (ketidakseimbangan), patogen endogen dan eksogen akan mengambil keuntungan dari kondisi disbiosis sehingga dalam kasus diare pada akhirnya akan terjadi gangguan stabilitas mikrobiota asal (*indigenous*).^{1,6}

Komposisi Mikrobiota dan Stunting

Terjadinya stunting sangat dipengaruhi oleh nutrisi atau kondisi 1000 hari pertama, bahkan sebelum kelahiran bayi. Nutrisi yang kurang atau tidak cukup memenuhi kebutuhan tubuh, dapat menyebabkan terjadinya perubahan komposisi mikrobiota usus (disbiosis).

Kondisi disbiosis mikrobiota dapat menyebabkan terganggunya penyerapan nutrisi sehingga anak menjadi kekurangan nutrisi dan mengganggu pertumbuhan dan perkembangan anak. Proses ini merupakan suatu siklus, yang jika tidak dilakukan intervensi akan terus berulang. Mikrobiota usus yang sehat memiliki manfaat untuk kesehatan manusia, karena dapat memberikan fungsi proteksi, struktural, dan metabolisme yang memengaruhi nutrisi inang secara langsung maupun tidak langsung. Mikrobiota usus dapat membentuk asam lemak rantai pendek, vitamin (B3, B5, B6, B12, K, biotin, tetrahidrofolat) dan meningkatkan penyerapan mineral. Unsur-unsur tersebut sangat bermanfaat dalam proses metabolisme tubuh yang berpengaruh dalam pertumbuhan dan perkembangan. Mikrobiota usus juga berperan dalam proliferasi sel epitel usus, merangsang penyerapan nutrisi, pengembangan sistem kekebalan tubuh (imunitas), yang penting untuk penyerapan nutrisi secara maksimal.⁷

Mikrobiota pada janin, didominasi oleh mikrobiota vagina, oral dan usus yang serupa dengan ibu yang hamil. Mikrobiota vagina ibu dapat berinteraksi dengan janin dan memengaruhi pertumbuhan janin serta lamanya kehamilan.⁸ Pada tahap kehamilan ibu yang sehat, mikrobiota vagina didominasi oleh kelompok bakteri *Lactobacillus sp.* Sedangkan pada ibu yang mengalami stunting atau kekurangan nutrisi, mikrobiota vagina memiliki komposisi *Lactobacillus sp.* yang rendah dan didominasi oleh *Prevotella sp.*, *Corynebacterium sp.* dan *Gemella sp.*

Mikrobiota usus pada ibu hamil akan mengalami translokasi ke janin, sehingga mikrobiota usus janin menyerupai ibu. Pada ibu dengan kekurangan nutrisi, mikrobiota usus memiliki komposisi keragaman yang lebih rendah dan rendahnya *Bifidobacterium sp.*, *Streptococcus sp.* dan *Clostridium sp.*⁸ Mikrobiota oral juga berpengaruh terhadap pertumbuhan janin, karena mikrobiota tersebut merupakan pintu masuk ke dalam saluran pencernaan. Pada ibu hamil sehat, mikrobiota oral didominasi oleh *Lactobacillus casei*, sedangkan ibu kekurangan nutrisi didominasi oleh *Actinomyces israelii*. Kekurangan nutrisi saat kehamilan menyebabkan sekitar 20% keguguran, peningkatan kelahiran premature, kematian saat usia anak, dan stunting.⁹

Pada saat kelahiran, neonatus akan terpapar kompleks komunitas mikrobiota di lingkungan luar yang komposisinya dipengaruhi oleh metode persalinan, mikrobiota saat kehamilan, paparan antibiotik dan pemberian nutrisi di awal kehidupan, gambaran perjalanan peranan mikrobiota pada anak stunting bisa dilihat pada Gambar 1 di bawah. Neonatus yang dilahirkan secara normal lewat jalan lahir, akan terpapar oleh mikrobiota vagina, sedangkan jika dilahirkan melalui operasi Caesar akan terpapar oleh mikrobiota kulit. Pertumbuhan bayi yang disusui dengan Air Susu Ibu (ASI) akan lebih besar dibandingkan dengan bayi yang diberikan susu formula. Metode pemberian makanan dengan menyusui menyebabkan komposisi mikrobiota usus didominasi oleh mikrobiota yang berhubungan dengan metabolisme *human milk oligosaccharide*, yang memiliki peran penting dalam pertumbuhan dan pematangan sistem endokrin, imunitas dan saraf pusat.⁸ Bulan-bulan awal pasca-persalinan memainkan peran penting dalam perkembangan saraf untuk jangka panjang.

Sukses mikrobiota usus pada neonatus mengikuti pola tiga fase, dimana fase 1

didominasi oleh mikrobiota anaerob fakultatif, seperti *Enterobacteriaceae sp* dan *Streptococcus sp.*, Pada fase 2, pertumbuhan mikrobiota yang dimulai pada fase 1 menyebabkan penurunan potensial oksidasi-reduksi (redoks) lingkungan yang menghasilkan kondisi yang sesuai untuk pertumbuhan mikrobiota anaerob obligat dan Gammaproteobacteria, sedangkan pada fase 3, bakteri *Clostridium sp.* mulai muncul. Transisi setiap fase dipengaruhi oleh *postmenstrual age* (PMA), nutrisi, dan penggunaan obat-obatan. Keterlambatan saat peralihan ke fase 3 dapat menyebabkan kurangnya penambahan berat badan pada anak.^{7,8}

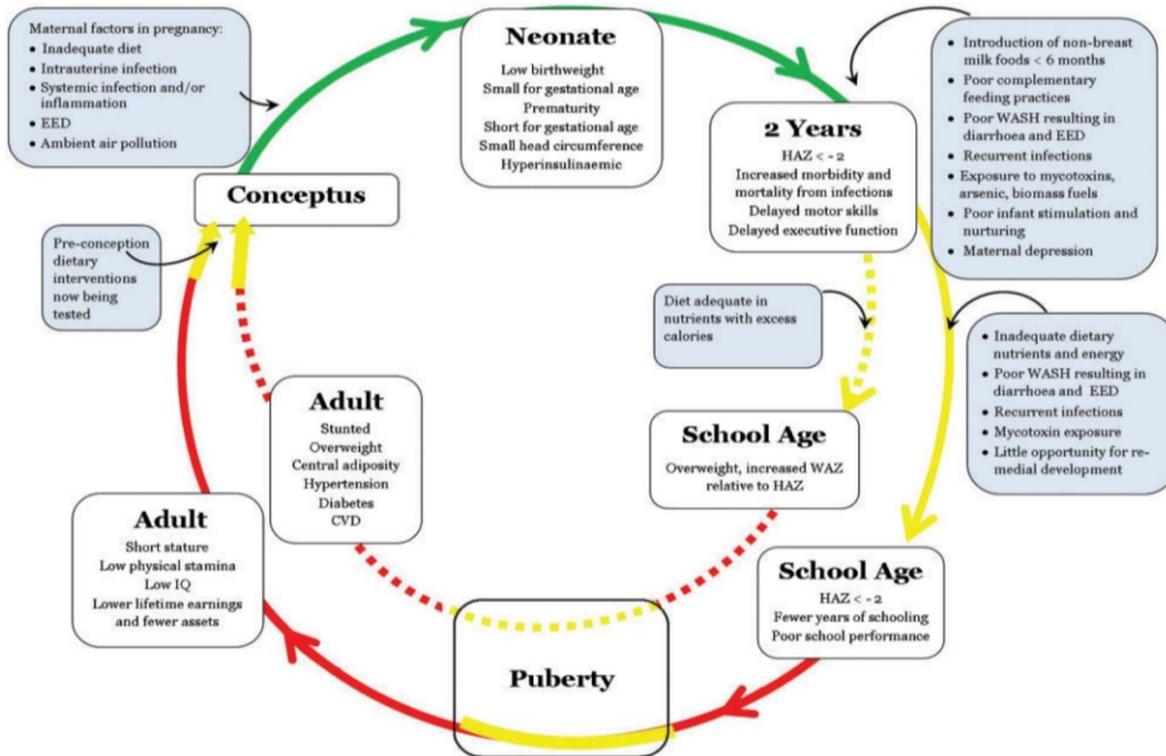
Periode usia 6-24 bulan merupakan tahapan penting pertumbuhan dan perkembangan pada anak, karena pada tahap ini dimulai pengenalan makanan padat pada anak sehingga terjadi percepatan pertumbuhan, pematangan dan variasi dari mikrobiota usus yang komposisinya menyerupai mikrobiota dewasa pada anak sehat. Mikrobiota usus didominasi oleh mikrobiota anaerob obligat, sedangkan pada anak dengan kekurangan nutrisi memiliki komposisi mikrobiota anaerob obligat yang rendah, yang menandakan imaturitas mikrobiota usus.

Mikrobiota usus pada anak bervariasi, tergantung pada usia, jenis kelamin, daerah geografis tempat tinggal dan makanan yang

dikonsumsi. Vonaesch *et al.*¹⁰ pada tahun 2018 melaporkan bahwa mikrobiota usus pada anak usia 2-5 tahun dari Afrika didominasi oleh mikrobiota anaerob seperti *Clostridium sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Bifidobacterium sp.*, sedangkan pada anak stunting, terdapat peningkatan jumlah mikrobiota orofaring yang berlebihan dan rendahnya mikrobiota anaerob seperti *Clostridium sp.* Pada kasus di India, didapatkan pertumbuhan *C. conscientium* dan *C. jejuni* yang berlebihan pada anak stunting yang dibandingkan anak sehat.¹⁰ Sementara, pada penelitian anak dengan stunting di Lombok, menunjukkan *Bifidobacterium sp.* yang lebih rendah serta peningkatan *Enterobacter sp.* dan *E. coli*.¹¹

Kondisi mikrobiota usus yang tidak sehat juga dapat memengaruhi imunitas tubuh. Komposisi mikrobiota yang kurang bervariasi atau imatur menyebabkan penyerapan nutrisi berkurang sehingga terjadi ketidakseimbangan imunitas alami/natural dan imunitas didapat.¹² Pada anak stunting, terjadi gangguan sistem imun, sehingga lebih rentan terjadi infeksi berulang yang menyebabkan kadar pro-inflamatory meningkat. Gangguan imunitas dapat memperburuk kondisi malnutrisi, menyebabkan malabsorpsi, gangguan hormonal, gangguan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi.

The correlation between microbiota and age in stunting syndrome



Gambar 1. Korelasi mikrobiota dan usia sindrom stunting. jalur hijau menunjukkan periode antara pemuahan dan 2 tahun (1000 hari pertama) jalur kuning menunjukkan periode antara usia 2 tahun dan pertengahan masa kanak-kanak dan selama percepatan pertumbuhan remaja ketika beberapa orang mengejar ketertinggalan pertumbuhan linier dapat terjadi. Jalur kuning pendek sebelum conceptus mencerminkan bukti bahwa intervensi pola makan menyasar wanita yang mengalami stunting selama periode pra-konsepsi meningkatkan hasil kelahiran. Jalur berwarna merah menunjukkan masa-masa terjadinya stunting sindrom tampaknya tidak responsif terhadap intervensi. Kotak biru berisi daftar faktor penyebab atau faktor yang memberatkan berdasarkan usia. Kotak putih menggambarkan hasil umum spesifik usia. Antara usia 2 tahun dan dewasa, jalurnya berbeda yang menunjukkan: garis putus-putus, (prendergast & humphrey⁹, dengan modifikasi)

Kesimpulan

Mikrobiota khususnya yang berada di dalam saluran cerna memainkan peran penting dalam kehidupan manusia. Kolonisasi mikrobiota dimulai sejak lahir hingga sepanjang kehidupan. Manusia dan mikrobiota bersimbiosis menjaga keadaan eubiosis saluran cerna. Keragaman mikrobiota setiap individu dipengaruhi berbagai faktor, seperti genetik, nutrisi, usia, diet, stres, dan obat-obatan Defisiensi nutrisi pada saat 1000 hari pertama kehidupan akan memengaruhi komposisi mikrobiota, yang berpotensi menyebabkan stunting karena

gangguan keseimbangan dan dominasi bakteri-bakteri pada saluran cerna. Selain itu, gangguan keseimbangan mikrobiota pada kasus stunting dipengaruhi juga oleh faktor mode persalinan, mikrobiota maternal, paparan antibiotik, dan asupan nutrisi pada awal kehidupan. Oleh karena itu, pemahaman dan pemeliharaan keseimbangan mikrobiota usus yang sehat sangat penting untuk mencegah dan mengatasi stunting pada anak.

Daftar Pustaka

1. Iebba V, Valentina T, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et

- all. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016; 39(1):1-12.
2. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic Events in Gut Microbiota: Impact on Human Health. *Nutrients.* 2014; 11;6(12):5786-805.
 3. Apriluana G, Fikawati S. Analisis faktor-faktor risiko terhadap kejadian stunting pada balita (0-59 bulan) di negara berkembang dan Asia Tenggara. *Media Litbangkes.* 2018; 28(4): 247-56
 4. Komalasari, Supriati E, Sanjaya R, Ifayanti H. Faktor-faktor penyebab kejadian stunting pada balita. *Maj Kesehat Indones.* 2020; 1(2): 51-6.
 5. Simanjuntak BY, Annisa R, Saputra AI. Kajian literatur: Berhubungankah mikrobiota saluran cerna dengan stunting pada anak balita? *Amerta Nutrition.* 2022; 6(1SP): 343-351
 6. Kubasova T, Seidlerova Z, Rychlik I. Ecological adaptations of gut microbiota members and their consequences for use as a new generation of probiotics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 5471
 7. Kane A, Dinh DM, Ward HD. Childhood malnutrition and the intestinal microbiome malnutrition and the microbiome. *Pediatr Res.* 2015; 77 (0): 256-62.
 8. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The human microbiome and child growth-first 1000 days and beyond. *Trends in microbiology.* 2018; 27(2): 131-47
 9. Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr. Int. Child Health.* 2014; 34 (4): 250-265
 10. Dinh DM, Ramadass B, Kattula D, Sarkar R, Braunstein P, Tai A, et.al. Longitudinal analysis of the intestinal microbiota in persistently stunted young children in South India. *PloS One.* 2016; 11:e0137784
 11. Helmyati S, Yuliati E, Wisnusanti SU, Maghribi R, Juffrie M. Keadaan mikrobiota saluran cerna pada anak sekolah dasar yang mengalami stunting di Lombok barat. *J Gizi Pangan.* 2017; 12 (1): 55-60
 12. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends immunol.* 2016; 37 (6): 386-99