

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR PROTEIN
BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) PADA TIKUS
MODEL *UNDERNUTRITION***

(Skripsi)

Oleh

RAIS AMARAL HAQ

2218011101



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR PROTEIN
BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) PADA TIKUS
MODEL *UNDERNUTRITION***

Oleh

RAIS AMARAL HAQ

2218011101

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR PROTEIN BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) PADA TIKUS MODEL UNDERNUTRITION**

Nama Mahasiswa : **Rais Amaral Haq**

No. Pokok Mahasiswa. : 2218011101

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran




**Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes.,
AIFO-K, FISC.M.**
NIP. 197402262001122002


dr. Chicy Widya Morfi, Sp. P.
NIP. 19900322202406200

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: **Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes.,
AIFO-K, FISC.M.**

Sekretaris

: **dr. Chicy Widya Morfi, Sp. P.**

Penguji

Bukan Pembimbing

: **dr. Nurul Islamy, M. Kes., Sp. OG.,
Sub. Kfm**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 8 Desember 2025

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rais Amaral Haq

NPM : 2218011101

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP
KADAR PROTEIN BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC
FACTOR (BDNF) PADA TIKUS MODEL
UNDERNUTRITION

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 8 Desember 2025

Mahasiswa,



Rais Amaral Haq

RIWAYAT HIDUP

Penulis manuskrip penelitian ini bernama Rais Amaral Haq. Penulis merupakan salah satu pelajar atau mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2022. Penulis lahir di Semarang, Jawa Tengah pada tanggal 30 Mei 2004. Penulis juga merupakan seorang alumni dari SMAS Darma Bangsa.

Semasa menjalani masa perkuliahan, penulis aktif dalam berbagai macam kegiatan organisasi dan perlombaan ilmiah. Organisasi yang pernah diikuti dan sampai sekarang aktif di dalamnya adalah Center for Indonesian Medical Students' Activities atau CIMSA. Bertepatan dengan penulisan karya ilmiah ini, penulis sedang menjabat sebagai National Officer on Research Exchange CIMSA 2025-2026. Selain itu, riwayat prestasi dalam perlombaan yang pernah penulis raih diantaranya adalah Juara 1 Poster Research Fair Asia Pacific Regional Meeting Japan IFMSA tahun 2025, Juara 1 Mahasiswa Berprestasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2024, Juara 1 Literature Review Temilnas x Intermedisco FK Universitas Islam Indonesia tahun 2023, dan lainnya.

PRAKATA

Alhamdulillahirrabilalamin puji dan syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR PROTEIN *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) PADA TIKUS MODEL *UNDERNUTRITION*” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M. Kes., AIFO-K., FISC.M., selaku Pembimbing Pertama sekaligus orang tua kedua penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;

6. dr. Chicly Widya Morfi, Sp. P., selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan, dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;
7. dr. Nurul Islamy, M. Kes., Sp. OG., Sub.KFm., selaku Penguji, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
8. dr. Sariningsih, Sp. N., Msi. Med., FINA, selaku Ibunda, yang telah memberikan pengorbanan atas usaha, waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing Penulis selama masa awal kehidupan hingga Penulis menyelesaikan kegiatan perkuliahannya;
9. Akmal Umara Adli, selaku Adik, yang telah memberikan dukungan dan sarannya yang tiada batas kepada Penulis. Semoga Anda selalu diberikan kemudahan dan kelancaran dalam mewujudkan cita-cita sebagai seorang dokter gigi yang hebat;
10. Segenap teman-teman *National Officials* CIMSA-Indonesia 2025-2026 atau Pulici yang telah kebersamaan Penulis dalam menjalankan kegiatan organisasi dengan seru dan manfaat, terutama memberikan pembelajaran hidup yang bermakna dalam kegiatan riset dan *exchange*;
11. Segenap rekan *National Committee on Research Exchange* CIMSA-Indonesia 2025-2026 atau MarMutz, terimakasih atas dedikasinya yang tiada batas terhadap tim ini. Semoga kita bisa menyelesaikan akhir kepengurusan ini dengan baik dan penuh sukacita;
12. Jihan Siti Muthmainah, sebagai orang yang telah menemani penulis, di masa senang dan sedih. Terimakasih atas kehadiranmu yang bermakna. Semoga kita bisa mewujudkan doa baik bersama di kemudian hari;
13. Norbertus Marcell Prayogi dan Gasela Zalianti Balqis, selaku *partner* penelitian, terimakasih atas segala dukungan dan bantuan yang telah dicurahkan dalam menyelesaikan penelitian ini bersama, bahkan sejak

semester pertama perkuliahan. Semoga selalu diberikan kebaikan sepanjang hidup, dimanapun kalian berada;

14. Rekan Beswan Djarum Beasiswa Plus angkatan 40, selaku teman seperjuangan, yang selalu kebersamai Penulis selama menjalani kegiatan satu tahun terakhir sebagai mahasiswa dan memenuhi cerita dengan pengalaman yang bermanfaat sebagai *awardee* beasiswa;
15. Keluarga ‘Maktab Sukses’ yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu. Ketahuilah, keberadaan kalian sangat bermakna bagi penulis. Terimakasih atas kebersamaan yang selalu diiringi dengan tawa dan canda;
16. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik, mengajar, dan membantu penulis selama perkuliahan;
17. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnyanya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter dan apoteker yang kompeten, profesional, dan berintegritas;
18. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung penyusunan skripsi ini. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu memilih berusaha dengan sekuat tenaga dan tidak menyerah sesulit apapun proses pendidikan berlangsung.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dan kesalahan dalam penulisan skripsi ini. Dengan demikian, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 8 Desember 2025

Penulis

Rais Amaral Haq

ABSTRACT

THE EFFECT OF PROBIOTIC ADMINISTRATION ON BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) PROTEIN LEVELS IN UNDERNUTRITION MODEL RATS

By

RAIS AMARAL HAQ

Background: Undernutrition remains one of the major public health problems, addressed with high number of morbidity caused in the world. Studies showed probiotic intakes may give benefits towards the improvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum. However, neither preclinical nor clinical studies have provided beneficial results of probiotic intakes towards the BDNF serum in undernutrition population.

Methods: In this study, 28 adult male Sprague Dawley rats were divided into four main groups: normal control group (KN; n = 6), undernutrition control group (KU; n = 6), normal probiotic group (KN-P; n = 6), and undernutrition probiotic group (KU-P; n = 6). The rats were subjected to undernutrition for 10 days, followed by probiotic supplementation while maintaining food restriction for an additional 44 days. On the 45th day of the experiment, the animals were euthanized, and their serum was extracted from the cardiac puncture. Subsequently, immunoblotting analysis was conducted to assess the expression levels of BDNF proteins.

Results: Our finding revealed a significant expression of BDNF serum in overall group, with normal probiotic (KN-P) vs. undernutrition group (KU)($p=0.036$). However, insignificant result was identified when undernutrition-probiotic group (KU-P) compared to normal group (KN)($p=0.927$).

Conclusions: Administration of probiotic are proven to be effective as adjuvant therapy in modulating gut-microbiota-brain axis in normal condition, but needs further evaluation in improving brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum of undernutrition condition.

Keywords: BDNF, probiotic, serum, undernutrition.

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR PROTEIN *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) PADA TIKUS MODEL *UNDERNUTRITION*

Oleh

RAIS AMARAL HAQ

Latar Belakang: Kekurangan gizi masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat utama, ditandai dengan tingginya morbiditas di dunia. Studi menunjukkan bahwa probiotik dapat memberikan manfaat terhadap peningkatan kadar *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dalam serum. Namun, studi praklinis maupun klinis saat ini belum menunjukkan hasil yang bermanfaat terkait asupan probiotik terhadap kadar BDNF dalam serum pada populasi kurang gizi.

Metode: Dalam penelitian ini, 28 tikus Sprague Dawley jantan dewasa dibagi menjadi empat kelompok utama: kelompok normal (KN; n = 6), kelompok kurang gizi (KU; n = 6), kelompok probiotik normal (KN-P; n = 6), dan kelompok probiotik kurang gizi (KU-P; n = 6). Tikus tersebut mengalami pengondisian kurang gizi selama 10 hari, dilanjutkan dengan suplementasi probiotik sambil mempertahankan pembatasan makanan selama 44 hari berikutnya. Pada hari ke-45 percobaan, hewan uji dieutanasia, dan serumnya diekstraksi dari *cardiac puncture*. Selanjutnya, analisis *immunoassay* dilakukan untuk menilai tingkat ekspresi protein BDNF.

Hasil: Temuan kami menunjukkan ekspresi serum BDNF yang signifikan pada keseluruhan kelompok, dengan probiotik normal (KN-P) vs. kelompok kurang gizi (KU) ($p=0,036$). Namun, hasil yang tidak signifikan ditemukan pada kelompok kurang probiotik kurang gizi (KU-P) dibandingkan dengan kelompok normal (KN) ($p=0,927$).

Kesimpulan: Pemberian probiotik terbukti efektif sebagai terapi tambahan dalam memodulasi aksis usus-mikrobiota-otak pada kondisi normal, tetapi perlu evaluasi lebih lanjut dalam meningkatkan serum BDNF otak (BDNF) pada kondisi kekurangan gizi.

Kata Kunci: BDNF, kurang gizi, probiotik, serum.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR LAMPIRAN.....	v
DAFTAR SINGKATAN.....	vi
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan dan Institusi	6
1.4.2 Manfaat bagi Peneliti	6
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 7
2.1 <i>Undernutrition</i>	7
2.1.1 Definisi <i>Undernutrition</i>	7
2.1.2 Dampak <i>Undernutrition</i>	8
2.1.3 Hubungan <i>Undernutrition</i> dengan Disbiosis.....	9
2.2 Probiotik.....	12
2.2.1 Definisi Probiotik	12
2.2.2 Manfaat Probiotik.....	13
2.2.3 Mekanisme Probiotik dalam Tubuh Manusia	14
2.2.4 Hubungan Probiotik dengan <i>Undernutrition</i>	15
2.3 Protein <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF).....	17
2.4 Tikus.....	18
2.5 Kerangka Teori.....	20
2.5 Kerangka Konsep.....	20
2.6 Hipotesis Penelitian.....	21
 BAB III METODE PENELITIAN	 22
3.1 Metode Penelitian.....	22
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	22

3.3.1 Populasi Penelitian	22
3.3.2 Sampel Penelitian	22
3.3.3 Teknik Pemilihan Sampel	23
3.3.4 Kriteria Inklusi	23
3.3.5 Kriteria Eksklusi	24
3.4 Kelompok Perlakuan	24
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian	25
3.5.1 Variabel Bebas	25
3.5.2 Variabel Terikat	25
3.6 Definisi Operasional	25
3.7 Alat dan Bahan	25
3.7.1 Alat	25
3.7.2 Bahan	26
3.8 Prosedur Penelitian	26
3.8.1 Persiapan Hewan Uji	26
3.8.2 Penentuan Dosis Probiotik	27
3.8.3 Uji Pengaruh Probiotik	27
3.9 Alur Penelitian	29
3.10 Analisis Data	31
3.11 Etika Penelitian	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Hasil Penelitian	33
4.1.1 Serum <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF)	33
4.2 Pembahasan	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	40
5.1 Kesimpulan	40
5.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Penelitian Terdahulu	19
Tabel 3.1 Kelompok Perlakuan.....	24
Tabel 3.2 Definisi Operasional	25
Tabel 4.1 Kadar Serum BDNF (pg/mL)	33
Tabel 4.2 Uji Normalitas Shapiro-Wilk	35
Tabel 4.3 Uji Homogenitas Varians (Levene's)	35
Tabel 4.4 Uji One Way ANOVA (Fisher's)	35
Tabel 4.5 Uji Post-Hoc Tukey	36

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme Hubungan Disbiosis & BDNF	11
Gambar 2.2 Efek Probiotik terhadap Regulasi Sistem Saraf Pusat.....	15
Gambar 2.3 Kerangka Teori.....	20
Gambar 2.4 Kerangka Konsep	20
Gambar 3.1 Proses ELISA Kit	28
Gambar 3.2 Alur Penelitian.....	31
Gambar 4.1 (A) Grafik Perbandingan Total Serum BDNF; (B) Q-Q Plot Persebaran Data Serum BDNF.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Hasil Analisis Penelitian
- Lampiran 2. Surat *Ethical Clearance* Penelitian
- Lampiran 3. Surat Peminjaman *Animal House*
- Lampiran 4. Surat Peminjaman Lab. Anatomi
- Lampiran 5. Surat Peminjaman Lab. Biokimia, Fisiologi, dan Biologi Molekuler
- Lampiran 6. Dokumentasi Kegiatan Penelitian
- Lampiran 7. Hasil Pengecekan Plagiarisme

DAFTAR SINGKATAN

BDNF	: <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
BB	: Berat badan
BB/PB	: Berat badan per panjang badan
BB/TB	: Berat badan per tinggi badan
BMI	: <i>Body mass index</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GALT	: <i>Gut-associated lymphoid tissue</i>
GRAS	: <i>Generally recognized as safe</i>
HPA	: <i>Hipotalamus-pituitary-axis</i>
IDO	: Indoleamine 2,3-dioxygenase
IGF-1	: <i>Insulin-like growth factor 1</i>
Kemkes RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
LPS	: Lipopolisakarida
MDD	: <i>Major depressive disorder</i>
MGBA	: <i>Microbiota-gut-brain axis</i>
NGPs	: <i>Next-generation probiotics</i>
PB	: Panjang badan
PDB	: Produk Domestik Bruto
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
SCFA	: <i>Short-chain fatty acid</i>
SD	: Standar deviasi
SEANUTS	: <i>South East Asian Nutrition Surveys</i>
SKI	: Survei Kesehatan Indonesia
SSP	: Sistem saraf pusat
T-reg	: Sel T regulator
TB	: Tinggi badan
TB/U	: Tinggi badan per umur
UNICEF	: United Nations Children's Fund
WHO	: World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kekurangan gizi atau *undernutrition* merupakan salah satu isu kesehatan publik yang saat ini menjadi perhatian masyarakat (Franco dkk., 2024). Data dari World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa secara global prevalensi kekurangan gizi mencapai 45 juta individu pada tahun 2024 (World Health Organization, 2024). Menurut WHO, data tersebut dikaitkan dengan kondisi negara-negara berpenghasilan rendah atau menengah yang menyumbang kejadian kekurangan gizi, termasuk Indonesia. Bahkan, studi tinjauan sistematis di Asia Tenggara dan Timur Laut menunjukkan pasien *undernutrition* berkisar 11.1% – 98.8% (Inciong dkk., 2020). Data dari United Nations Children's Fund (UNICEF) pada tahun 2023 mengungkapkan 83.8 juta anak mengalami kejadian stunting di Asia, terutama di Asia Tenggara dan Selatan (UNICEF Indonesia, 2023).

Sejalan dengan temuan data yang ada di dunia, Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 melalui Kementerian Kesehatan RI menyebutkan bahwa 12,9% anak dibawah 2 tahun menderita stunting dan 5.4% lainnya stunting berat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). Lebih dari itu, data UNICEF juga mengungkapkan 7,7% anak di Indonesia mengalami *wasting*, menjadikan kelompok tersebut rentan terhadap penurunan daya tahan tubuh, infeksi, bahkan kematian (UNICEF Indonesia, 2023). Tingkat prevalensi *underweight* menurut Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) pada tahun 2022 mencapai 17,1% di antara 334.848 bayi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022). Hal ini menunjukkan masalah gizi rendah menjadi problematika yang perlu untuk segera diselesaikan.

Kondisi gizi rendah yang mengkhawatirkan turut mengancam potensi menuju Indonesia Emas 2045. Temuan tinjauan literatur menunjukkan permasalahan gizi, termasuk stunting, dapat mengambat iklim prestatif pelajar (Yadika dkk., 2019). Studi oleh Kemenkes RI (2020) menunjukkan bahwa pemenuhan gizi seimbang pada anak dan remaja berkorelasi positif dengan peningkatan kecerdasan dan produktivitas, yang menjadi fondasi sumber daya manusia (SDM) unggul (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020a). Data Bank Dunia (2023) menyebutkan, setiap 1% penurunan stunting dapat meningkatkan produk domestik bruto (PDB) Indonesia sebesar 2-3%, mendorong pertumbuhan ekonomi berkelanjutan (World Bank, 2021). Selain itu, studi *South East Asian Nutrition Surveys* (SEANUTS) II (2020) menemukan bahwa anak dengan asupan protein dan mikronutrien yang cukup memiliki kemampuan kognitif 15% lebih tinggi, dimana hal tersebut dapat meningkatkan taraf kualitas hidup sebagai generasi emas 2045 (Kekalih dkk., 2025).

Proses 1000 hari pertama kehidupan merupakan salah satu *critical window* atau masa penting dalam pertumbuhan mikrobiota dan maturasi, serta perkembangan anak (Fontaine dkk., 2023). Individu dengan kondisi gizi rendah atau *undernutrition*, terutama pada ibu hamil, bayi dan anak-anak, rentan mengalami kejadian disbiosis atau kondisi ketidakseimbangan jumlah dan jenis bakteri saluran pencernaan (Hidalgo-Villeda dkk., 2023). Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa anak-anak yang mengalami kasus *undernutrition* dilaporkan kekurangan diversitas mikrobiota (disbiosis) sehingga meningkatkan risiko gangguan kesehatan bagi tubuh (Hrncir, 2022). Berbagai macam komplikasi yang dapat timbul akibat kejadian disbiosis diantaranya penyakit autoimun (diabetes dan penyakit celiac) dan penyakit degeneratif (serangan jantung, retinopati, nefropati, dan neuropati) (Pircalabioru dkk., 2021; Torun dkk., 2021).

Kejadian disbiosis pada individu dengan *undernutrition* juga memengaruhi otak sebagai organ tubuh melalui *microbiota-gut-brain axis* (MGBA) (Kandpal dkk., 2022). Jalur tersebut merupakan kunci partisipasi penting dalam menjaga kestabilan dua arah antara sistem saraf pusat dan mikrobiota usus melalui sistem saraf otonom dan enterik, *hipotalamus-pituitary-axis* (HPA), sistem imun, dan metabolit (Ullah dkk., 2023; Burberry dkk., 2020). Selain itu, disbiosis juga berkontribusi dalam kejadian neurodegeneratif sehingga memicu kondisi gangguan kognitif pada seseorang (Cryan dkk., 2020). Berbagai studi terdahulu mengungkapkan bahwa individu yang mengalami gangguan kognitif cenderung untuk mengalami penurunan produksi *short-chain fatty acid* (SCFA) yang berperan sebagai kunci mediator MGBA, bersamaan dengan perubahan konsentrasi BDNF (Molska dkk., 2024; Silva dkk., 2020). Lebih dari itu, studi lain menunjukkan suplementasi probiotik dapat memperbaiki kondisi tersebut pada pasien Alzheimer dan *major depressive disorder* (MDD) (Naomi dkk., 2022; Schneider dkk., 2023). Akan tetapi, studi mengenai pengelolaan nutrisi yang dikorelasikan dengan BDNF masih terbatas (Gravesteijn dkk., 2022).

Komponen BDNF atau *brain-derived neurotrophic factor* merupakan salah satu jenis protein atau metabolit pada otak yang memiliki peran krusial dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus dan otak (Molska dkk., 2024). Kekurangan gizi yang terjadi pada awal kehidupan membuat pertumbuhan sel-sel prekursor neuron terhambat dan menurunkan neuroplastisitas otak serta produksi BDNF yang memengaruhi perkembangan sistem saraf pusat (Barros dkk., 2021). Suatu studi analisis-meta menunjukkan paparan protein yang rendah dapat memperburuk kemampuan memori yang buruk secara progresif (Santos da Silva Calado dkk., 2025). BDNF, salah satu protein otak, berperan dalam menjaga aktifitas fungsi otak, terutama dalam kualitas memori dan sosial, melalui pembentukan formasi sinaps dan neurogenesis (Pisani dkk., 2023). Peran protein BDNF sering diasosiasikan dengan peningkatan performa kognitif suatu individu. Secara linier, peningkatan konsentrasi BDNF sebanding dengan peningkatan performa kognitif individu

(Gravesteijn dkk., 2022). Sintesis neurotransmitter dan komunikasi otak-usus juga dapat dimodulasi secara lebih lanjut sehingga memicu produksi BDNF dan SCFA sebagai promotor parameter dalam aspek pengembangan kognitif (Silva dkk., 2020). Studi sebelumnya mengungkapkan bahwa kedua hal tersebut dapat ditemukan dan dikembangkan melalui produk probiotik yang memiliki peran aktivasi dalam perbaikan nutrisi secara tidak langsung (Kumar dkk., 2024).

Probiotik merupakan salah satu bahan pengobatan adjuvan yang bisa diberikan sebagai regimen penatalaksanaan kasus *undernutrition*. Studi mengungkapkan korelasi positif probiotik dalam mengatasi kasus *undernutrition*, yang didasarkan dengan perbaikan kondisi disbiosis dan MGBA pada makhluk hidup, termasuk manusia (Imdad dkk., 2023). Studi lain telah menunjukkan bahwa probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* pada manusia dapat menjaga kestabilan MGBA (Thangaleela dkk., 2022). Salah satu studi randomisasi kontrol pada 400 pasien (200 kontrol; 200 intervensi) melaporkan bahwa penggunaan intervensi probiotik memiliki pengaruh yang signifikan dalam menurunkan kejadian *undernutrition* akut berat dengan diarea dibandingkan kontrol ($P < 0.0001$) (Kambale dkk., 2023). Studi randomisasi kontrol lain pada pasien Alzheimer yang diintervensi menggunakan probiotik juga menunjukkan peningkatan parameter pada BDNF (Hsu dkk., 2024). Studi-studi tersebut menunjukkan kesesuaian antara mekanisme aksi yang terjadi pada saluran cerna dan intervensi probiotik yang menunjukkan peningkatan adhesi sel intestinal serta produksi musin sehingga meningkatkan modulasi aktivitas pada jaringan limfoid dan sistem imun tubuh (Gravesteijn dkk., 2022).

Tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan coba yang mudah adaptasi dengan perubahan lingkungan, perawatannya yang mudah, biaya yang relatif murah, dan karakteristik anatomis maupun fisiologis yang memiliki kesesuaian dengan fisiologis manusia (Wati dkk., 2024). Studi eksperimental yang membahas mengenai peran suplementasi probiotik yang berisi

kombinasi beberapa mikrobiota non patogen secara khusus pada sistem saraf (BDNF) saat ini masih terbatas. Studi sebelumnya mengungkapkan peran probiotik dan vitamin yang terkandung dalam produk suplementasi mikrobiota kombinasi (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*) berpengaruh signifikan terhadap peningkatan konsentrasi proBDNF (prekursor BDNF) dibandingkan kontrol pada area hipokampus. Hal ini menunjukkan kesalahan regulasi fisiologis pada hipotesis studi yang seharusnya, dimana kadar konsentrasi proBDNF seharusnya rendah pada kelompok intervensi (da Fonseca dkk., 2025). Oleh karena itu, studi ini dilakukan untuk melihat sekaligus membuktikan efek pemberian probiotik kembali pada tikus jantan galur Sprague Dawley model *undernutrition* terhadap berat badan dan kaitannya dengan terhadap sistem saraf melalui kadar BDNF.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, peneliti mengajukan rumusan masalah dalam penelitian ini, yakni apakah terdapat pengaruh pemberian asupan probiotik terhadap perubahan konsentrasi BDNF pada tikus jantan galur Sprague Dawley model *undernutrition*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian asupan probiotik terhadap kadar konsentrasi BDNF pada tikus jantan galur Sprague Dawley model *undernutrition* dan normal.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui rerata kadar BDNF setelah pemberian asupan probiotik pada tikus jantan galur Sprague Dawley model *undernutrition*.

- b. Untuk mengetahui rerata kadar BDNF setelah pemberian asupan probiotik pada tikus jantan galur Sprague Dawley model normal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan dan Institusi

- a. Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar bagi penelitian klinis selanjutnya dalam memanfaatkan probiotik terhadap konsentrasi BDNF pada tubuh.
- b. Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai pedoman bagi masyarakat dalam melakukan skrining awal terhadap kondisi *undernutrition* dengan menggunakan parameter BDNF.

1.4.2 Manfaat bagi Peneliti

Peneliti berharap dapat mengaplikasikan ilmu yang telah diperoleh selama menyelesaikan penelitian berdasarkan metodologi yang akurat dan tepat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Undernutrition*

2.1.1 Definisi *Undernutrition*

Kekurangan gizi atau *undernutrition* merupakan kondisi gangguan gizi yang dapat terjadi akibat penyerapan nutrisi yang buruk, asupan inadekuat, atau peningkatan kebutuhan metabolik (Santos da Silva Calado dkk., 2025). Kejadian *undernutrition* diklasifikasikan dalam empat bentuk utama, yaitu *wasting*, *stunting*, *underweight*, dan defisiensi mikronutrien (Rhamadani dkk., 2020). Kondisi *wasting* merupakan kejadian berat badan yang tidak sesuai dengan tinggi badan atau panjang badan (BB/TB atau BB/PB) dengan hasil nilai Z-score ≤ -2 standar deviasi (SD). Biasanya, *wasting* disebabkan oleh penurunan berat badan secara tiba-tiba akibat berkurangnya asupan makanan ataupun infeksi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020b). Di sisi lain, *stunting* mengacu pada tinggi badan yang tidak mencapai standar usia (TB/U) dengan hasil nilai Z-score ≤ -2 SD. Hal ini dipengaruhi oleh faktor sosial ekonomi yang rendah, kesehatan ibu yang buruk, serta penyakit berulang pada masa awal kehidupan. Selain itu, *underweight* menggambarkan berat badan yang kurang untuk usia dengan hasil nilai Z-score ≤ -2 SD, dan anak yang *underweight* dapat mengalami *stunting*, *wasting*, atau kombinasi keduanya (Bahar dkk., 2024). Terakhir, defisiensi mikronutrien yang dapat terjadi ketika tubuh mengalami kekurangan mineral dan vitamin penting, seperti vitamin A, iodium, dan zat besi yang berperan krusial dalam mekanisme

pertumbuhan dan perkembangan secara optimal (Ramadhini dkk., 2023).

2.1.2 Dampak *Undernutrition*

Kekurangan gizi secara kronis sering dikaitkan dengan hambatan pertumbuhan atau stunting, gangguan perkembangan otak, dan penurunan kognitif, khususnya pada anak (Victora dkk., 2021). Akibatnya, terjadi proses defisiensi protein dan mikronutrien (zat besi, zink, dan vitamin B kompleks) sehingga dapat mengganggu proses neurogenesis dan sinaps pada otak (Hosseini dkk., 2024). Perubahan menuju *undernutrition* pada anak dapat disebabkan oleh beberapa faktor utama, seperti tingkat pendidikan ibu, pendapatan rumah, status nutrisi ibu, umur anak, akses sanitasi rumah, ukuran keluarga, urutan lahir dalam keluarga, dan berat badan ketika lahir (Katoch, 2022).

Kejadian *undernutrition* memiliki hubungan yang kuat dengan peristiwa disbiosis (Danu dkk., 2022). Kondisi tersebut mengacu pada ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus yang dapat mengganggu homeostasis saluran cerna (Tangganah, 2024). Salah satu penelitian terbaru menunjukkan bahwa *undernutrition*, terutama defisiensi protein dan mikronutrien, dapat menyebabkan perubahan signifikan pada keragaman dan fungsi mikrobiota usus (Fontaine dkk., 2023). Studi oleh Simanjuntak dkk. (2022) menemukan bahwa anak dengan kondisi kekurangan gizi kronis memiliki kelimpahan bakteri *Firmicutes* yang lebih rendah dan peningkatan *Proteobacteria*, yang berkaitan dengan gangguan penyerapan nutrisi dan inflamasi usus (Simanjuntak dkk., 2022). Selain itu, penelitian pada model hewan menunjukkan bahwa diet rendah protein menyebabkan penurunan bakteri penghasil SCFA, seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, yang berperan dalam menjaga integritas epitel usus (Fusco dkk., 2023).

Studi literatur yang dilakukan pada populasi negara berkembang, seperti Indonesia, menunjukkan bahwa progresifitas *undernutrition*

dapat memicu munculnya penyakit akut atau kronis, seperti gangguan jantung, metabolisme, dan otak (Prasadajudio dkk., 2023). Sebuah analisis-meta dari studi kohort mengungkapkan masyarakat dengan kondisi *undernutrition* lebih besar kemungkinan terkena penyakit jantung koroner (Hazard Ratio: 2.26; 95% CI: 1.91, 2.68) dibandingkan kontrol (He dkk., 2024). Hal ini sejalan dengan studi temuan *cross-sectional* lain yang menyatakan bahwa pasien dengan kadar *body mass index* (BMI) rendah cenderung mengalami peningkatan pada kadar HbA1c, glukosa darah sewaktu, glukagon, dan insulin (Rajamanickam dkk., 2020). Studi lain di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, mengungkapkan bahwa anak-anak yang mengalami stunting cenderung mengalami fungsi kognitif berdasarkan skor Bayley-III yang lebih rendah dibandingkan kelompok tidak stunting, meskipun hasilnya tidak signifikan ($p=0,550$) (Handryastuti dkk., 2022). Salah satu studi lain menyebutkan bahwa *undernutrition* dapat menyebabkan penurunan ekspresi protein BDNF yang berperan penting dalam mekanisme plastisitas otak, memori, dan pembelajaran (Kimse dkk., 2024). Selain itu, *undernutrition* juga sering dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan neuropsikiatri, seperti depresi dan gangguan kognitif, yang diakibatkan oleh perubahan mikrobiota usus dan peradangan secara sistemik (Młynarska dkk., 2024).

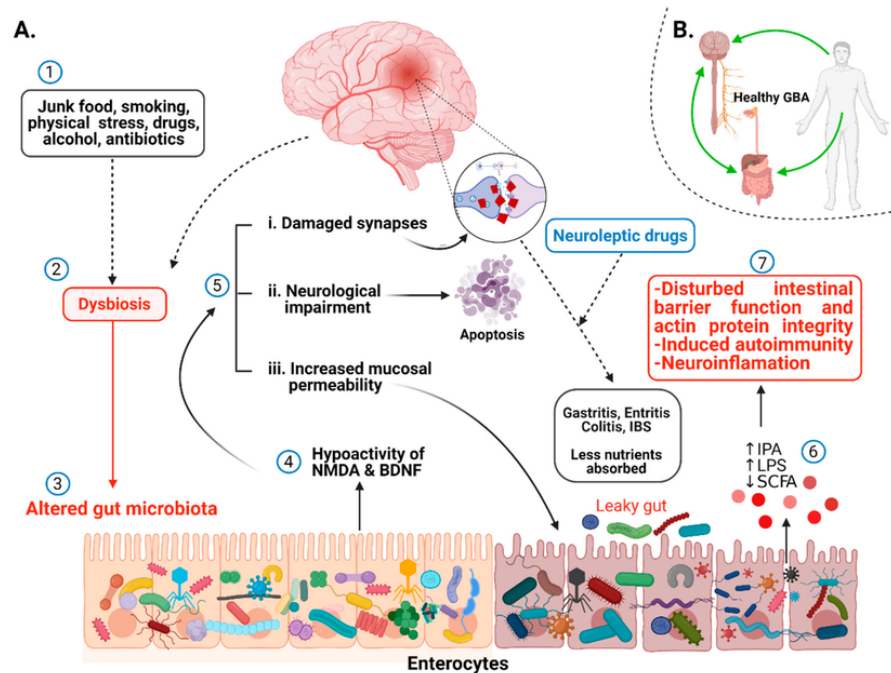
2.1.3 Hubungan *Undernutrition* dengan Disbiosis

Disbiosis mikrobiota usus telah terbukti memengaruhi ekspresi BDNF, suatu protein penting yang berperan dalam neuroplastisitas, pertumbuhan neuron, dan fungsi kognitif. Kadar BDNF yang rendah dikaitkan dengan berbagai gangguan neurologis, termasuk depresi, ansietas, dan penurunan kognitif (Julianti, 2023). Produksi BDNF tidak hanya dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan, tetapi juga oleh kondisi mikrobiota usus melalui mekanisme MGBA (Madeng, 2023). Komunikasi antara usus dan otak terjadi melalui jalur saraf, sistem imun, dan metabolit mikroba, dimana ketidakseimbangan mikrobiota

dapat mengganggu mekanisme persinyalan ini secara langsung (Pratiwi dkk., 2022).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa disbiosis, terutama yang terkait dengan *undernutrition*, dapat menurunkan kadar BDNF melalui beberapa jalur. Pertama, disbiosis meningkatkan permeabilitas usus (leaky gut), memicu respons inflamasi sistemik, dan menghambat produksi BDNF di otak. Kedua, berkurangnya bakteri penghasil asam lemak rantai pendek atau SCFA, seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, akibat disbiosis dapat mengurangi stimulasi produksi BDNF. SCFA, yang terdiri dari komponen asetat (C2), propionat (C3), dan butirat (C4), diketahui memiliki efek neuroprotektif dan meningkatkan ekspresi gen BDNF di area hipokampus (Nisa dkk., 2025). Selain itu, disbiosis juga mengganggu metabolisme triptofan, prekursor serotonin, yang pada akhirnya memengaruhi regulasi BDNF (Xu dkk., 2025).

Beberapa mekanisme lain telah diusulkan terkait *undernutrition* dan disbiosis yang meliputi: penurunan produksi musin, gangguan sistem imun usus, dan perubahan metabolisme mikrobiota. Proses penurunan produksi musin ditandai dengan defisiensi nutrisi seperti vitamin A dan zink mengurangi produksi mukus usus, mengubah lingkungan mikroba dan meningkatkan risiko kolonisasi bakteri patogen (Fekete & Buret, 2023). Sedangkan, gangguan sistem imun usus pada *undernutrition* akan melemahkan respons imun mukosa, mengurangi sekresi IgA, dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi patogen usus (Takahashi dkk., 2024). Hal ini juga terjadi pada perubahan metabolisme mikrobiota yang mengalami kekurangan serat dan polifenol dalam diet sehingga mengurangi substrat untuk fermentasi bakteri dan menggeser komposisi mikrobiota ke arah disbiosis (Cheng dkk., 2025).



Gambar 2.1 Mekanisme Hubungan Disbiosis & BDNF

(Munawar dkk., 2021).

Selain memengaruhi BDNF, *undernutrition* dan disbiosis usus berdampak signifikan terhadap berbagai parameter fisiologis, termasuk fungsi imun, metabolisme energi, dan kesehatan mental. Salah satu dampak utama terlihat pada sistem imun, di mana *undernutrition* kronis menyebabkan atrofi jaringan *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) dan penurunan produksi IgA sekretorik (Andres dkk., 2023). Disbiosis yang menyertainya memperburuk kondisi ini dengan mengurangi populasi bakteri komensal yang berperan dalam regulasi sel T regulator (T-reg) sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi patogen (Koshida dkk., 2023). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa anak dengan *undernutrition* berat memiliki rasio *Firmicutes/Bacteroidetes* yang abnormal, yang berkorelasi dengan penurunan respons imun terhadap kadar SCFA (Kamil dkk., 2021).

Kondisi *undernutrition* dan disbiosis dapat mempengaruhi fungsi neuropsikiatri melampaui sekadar modulasi BDNF. Perubahan

komposisi mikrobiota usus terbukti memengaruhi metabolisme triptofan, prekursor serotonin, melalui jalur *kynurenine* (Atmaja & Rafelia, 2022). Pada kondisi disbiosis, terjadi peningkatan aktivitas enzim indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) yang mengalihkan metabolisme triptofan ke jalur *kynurenine* pro-inflamasi. Hal ini menjelaskan alasan secara lebih lanjut terkait penyebab pasien *undernutrition* sering menunjukkan gejala depresi dan gangguan kecemasan (Fiskasari dkk., 2020). Selanjutnya, disbiosis terkait *undernutrition* meningkatkan produksi amonia dan D-laktat oleh bakteri proteolitik yang berpotensi menyebabkan kejadian ensefalopati metabolik pada kasus berat (Sari dkk., 2024).

Sejalan dengan temuan penurunan SCFA, parameter endokrin atau hormon pada hipotalamus, hipofisis, dan adrenal juga mengalami gangguan signifikan akibat stress kronis pasca disbiosis (Rusch dkk., 2023). Kejadian *undernutrition* kronis mengakibatkan disregulasi sumbu *hipotalamus-pituitary-axis* (HPA), di mana disbiosis memperpanjang respons stres melalui peningkatan permeabilitas usus dan translokasi lipopolisakarida (LPS) (Thornton dkk., 2024). Kondisi ini menyebabkan hiperkortisolemia kronis yang berkontribusi terhadap atrofi otot dan osteoporosis (Waldbaum dkk., 2023). Pada anak dengan stunting, ditemukan pula penurunan kadar insulin-like growth factor 1 (IGF-1) yang tidak hanya memengaruhi pertumbuhan linear tetapi juga perkembangan neurokognitif (Arredondo-Hernandez dkk., 2022).

2.2 Probiotik

2.2.1 Definisi Probiotik

Probiotik merupakan istilah dari gabungan dua kata Bahasa Yunani, yaitu ‘pro’ yang berarti manfaat dan ‘bios’ yang artinya makhluk hidup. Sebagai organisme yang hidup, keberadaan probiotik di dalam tubuh dapat memberikan berbagai manfaat ketika dikonsumsi dalam jumlah yang adekuat (Jan dkk., 2023). Definisi ini kemudian diperbarui oleh

International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) pada tahun 2023 yang menekankan bahwa probiotik harus merupakan *strain* mikroba yang teridentifikasi dengan jelas, memiliki bukti klinis yang memadai, dan mampu bertahan hidup dalam saluran pencernaan untuk memberikan efek menguntungkan (Swanson dkk., 2020).

Kriteria utama suatu mikroorganisme dapat diklasifikasikan sebagai probiotik meliputi: (1) mampu bertahan dalam kondisi garam empedu dan asam lambung, (2) dapat menempel pada epitel usus, (3) menunjukkan aktivitas antagonis terhadap patogen, dan (4) memiliki status *Generally Recognized as Safe* (GRAS) (Koga, 2022). Kelompok bakteri asam laktat (*Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*) merupakan probiotik paling banyak diteliti, tetapi beberapa spesies *Bacillus*, *Saccharomyces boulardii* (ragi), dan *Escherichia coli strain* Nissle 1917 juga memenuhi kriteria probiotik seperti yang telah disebutkan (Murwani dkk., 2024).

Perkembangan terkini dalam definisi probiotik mencakup konsep *next-generation probiotics* (NGPs) yang meliputi bakteri komensal manusia, seperti *Akkermansia muciniphila* dan *Faecalibacterium prausnitzii* (Khan dkk., 2023). Berbeda dengan probiotik konvensional, NGPs ini ditargetkan untuk terapi penyakit spesifik seperti obesitas dan inflamasi usus melalui mekanisme imunomodulasi. Namun, implementasi NGPs masih memerlukan validasi keamanan lebih ketat mengingat sifatnya yang belum banyak dimanfaatkan sebelumnya (D. Merenstein dkk., 2023).

2.2.2 Manfaat Probiotik

Penggunaan probiotik telah menjadi salah satu pusat perhatian dunia di bidang bioteknologi pangan. Jenis probiotik yang paling sering dijumpai dalam penggunaannya adalah *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* (Matera, 2024). Studi tinjauan literatur menyebutkan

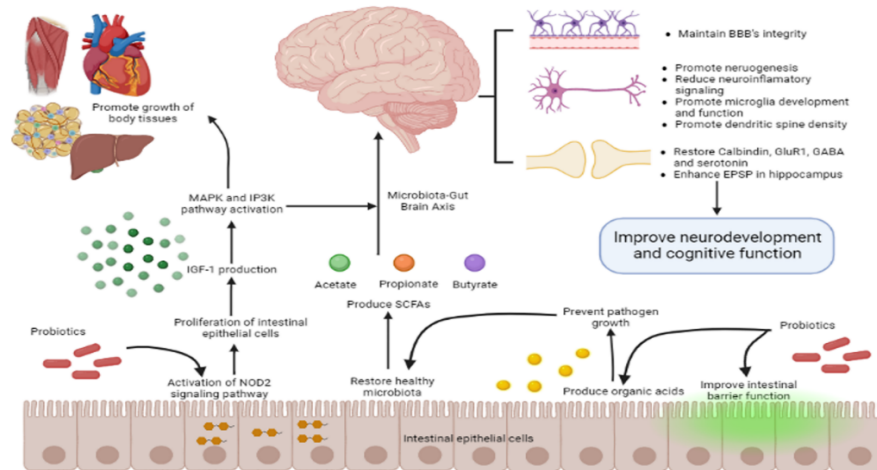
bahwa konsumsi probiotik telah dilengkapi dengan bukti yang adekuat bagi klinisi dan konsumen (D. J. Merenstein dkk., 2024). Saat ini, produk probiotik telah tersedia dalam berbagai macam bentuk: makanan fermentasi, formulasi sinbiotik, suplemen, dan makanan fungsional (Mafe dkk., 2025). Hal ini diperkuat dalam salah satu studi di China yang mengungkapkan bahwa terdapat peningkatan jumlah yang signifikan (81.2%; $p < 0.001$) dalam persepan suplemen probiotik di 93 rumah sakit (Yao dkk., 2023).

Meskipun probiotik memiliki peran yang signifikan, studi klinis yang membersamainya masih cukup terbatas. Hasil analisis global mengungkapkan bahwa hanya 49% dari 1.000 penelitian klinis yang menyertakan informasi terkait spesies, *strain*, dan dosis (Dronkers dkk., 2020). Hal ini juga diungkapkan dalam studi tinjauan sistematis randomisasi kontrol bahwa suplementasi probiotik memiliki efek yang terbatas dalam mengobati imun dan marker inflamasi (sel *Natural Killer*, limfosit, monosit, dan sitokin proinflamasi) pada manusia sehat akibat data yang bersifat heterogen (Mohr dkk., 2020).

2.2.3 Mekanisme Probiotik dalam Tubuh Manusia

Probiotik dapat memperbaiki fungsi sekaligus mengobati penyakit yang berkaitan dengan sistem organ, seperti sistem saluran pencernaan dan sistem saraf pusat (SSP) (Sarita dkk., 2024). Mekanisme kerja yang dilalui oleh agen probiotik dalam tubuh meliputi: eksklusi kompetitif patogen dari situs adhesi, peningkatan lapisan pertahanan atau barrier pada mukosa intestinal, imunomodulasi usus, dan sintesis neurotransmitter (Latif dkk., 2023). Probiotik mampu mencegah kolonisasi bakteri patogen melalui mekanisme eksklusi kompetitif. Bakteri probiotik, seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, bersaing dengan patogen untuk mendapatkan nutrisi dan tempat perlekatan pada reseptor epitel usus (Gou dkk., 2022). Beberapa *strain* probiotik menghasilkan zat antimikroba seperti bakteriosin, hidrogen peroksida, dan asam organik yang menghambat pertumbuhan bakteri patogen

(Darbandi dkk., 2022). Selain itu, probiotik juga mampu mengubah lingkungan mikro usus dengan menurunkan pH melalui produksi asam laktat, sehingga menciptakan kondisi yang tidak menguntungkan bagi patogen.



Gambar 2.2 Efek Probiotik terhadap Regulasi Sistem Saraf Pusat

(Nisa dkk., 2025).

Probiotik berperan penting dalam mempertahankan integritas sawar usus (Gou dkk., 2022). Zat tersebut dapat meningkatkan ekspresi protein *tight-junction*, seperti *occludin* dan *cludin*, yang penting dalam pencegahan peningkatan permeabilitas usus (leaky gut) (Mucientes dkk., 2024). Beberapa *strain* probiotik, seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, dilaporkan dapat merangsang produksi mukus oleh sel goblet sehingga memperkuat lapisan pelindung mukosa usus (Gutierrez dkk., 2023). Dengan menjaga integritas sawar usus, probiotik membantu mencegah translokasi bakteri dan toksin ke dalam sirkulasi sistemik, yang sering terjadi pada kondisi *undernutrition* (Prasetyaningrum, 2023).

2.2.4 Hubungan Probiotik dengan *Undernutrition*

butirat (C4) (Nisa dkk., 2025). Molekular SCFA memiliki peran sebagai sumber energi utama bagi sel epitel usus, memperbaiki integritas sawar usus, dan memiliki efek anti-inflamasi (Xiao dkk., 2023). Selain itu, *strain* probiotik diketahui mampu memproduksi neurotransmitter, seperti serotonin dan *gamma-aminobutyric acid* (GABA), yang berperan dalam mengatur fungsi otak dan saluran cerna melalui aksis MGBA (Braga dkk., 2024). Produksi metabolit ini dapat membantu memperbaiki gangguan fungsi kognitif dan mood yang sering terjadi pada individu dengan *undernutrition*. Beberapa *strain* probiotik, seperti *Clostridium acetobutylicum*, *Eremothecium ashbyii*, *Ashbya gossypii*, *Bacillus subtilis*, mampu mensintesis vitamin B kompleks (asam folat dan B12) dan vitamin K yang seringkali muncul pada kondisi *undernutrition*. Probiotik juga meningkatkan penyerapan mineral seperti kalsium, zat besi, dan magnesium melalui produksi enzim yang memecah senyawa penghambat absorpsi (misalnya, fitase yang memecah asam fitat) (Varvara & Vodnar, 2024). Dengan demikian, probiotik tidak hanya membantu mengatasi defisiensi nutrisi tetapi juga meningkatkan efisiensi absorpsi nutrisi dari makanan.

Selain peranannya dalam produksi metabolit dan peningkatan absorpsi nutrisi, probiotik telah terbukti memodulasi komposisi mikrobiota usus yang sering mengalami disbiosis pada kondisi *undernutrition* (Permatasari & Fauziyah, 2024). Disbiosis dapat memperburuk defisiensi nutrisi dengan mengganggu metabolisme energi, mengurangi sintesis vitamin, dan meningkatkan permeabilitas usus yang memicu inflamasi sistemik (Laudy dkk., 2024). Beberapa *strain* probiotik telah menunjukkan kemampuan untuk mengembalikan keseimbangan mikrobiota dengan meningkatkan kelimpahan bakteri menguntungkan (*Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*) serta menekan pertumbuhan bakteri patogen (*Escherichia coli* dan *Clostridium difficile*). Intervensi probiotik juga dilaporkan meningkatkan ekspresi protein *tight junction* (zonulin dan okludin) yang memperkuat sawar usus sehingga

mengurangi translokasi bakteri dan endotoksin ke dalam sirkulasi sistemik (Rizkia, 2023). Efek ini tidak hanya mendukung perbaikan status gizi, tetapi juga mengurangi beban inflamasi yang sering menyertai *undernutrition* kronis. Dengan demikian, probiotik menawarkan pendekatan holistik untuk mengatasi *undernutrition* melalui mekanisme yang mencakup restorasi mikrobiota, perbaikan fungsi usus, dan optimasi metabolisme nutrisi (Dahiya & Nigam, 2023).

2.3 Protein *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF)

Protein *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF) merupakan salah satu komponen neurotropin yang terdistribusi pada sistem saraf perifer dan pusat, termasuk otak. BDNF memiliki peran penting dalam fungsi kognitif, terutama pada area hipokampus (Budisulistyo dkk., 2023). Kadar konsentrasi BDNF yang tinggi merepresentasikan baiknya fungsi kognitif suatu individu, begitupun sebaliknya. Meskipun begitu, kadar BDNF yang rendah juga disebut berkaitan dengan ketidakseimbangan homeostasis yang berkaitan dengan berat badan. Proses tersebut dipengaruhi oleh transmisi sinaps, neuroplastisitas, dan neurogenesis yang berkontribusi terhadap formasi BDNF, bersamaan dengan sistem serotonergik sebagai pendukungnya (Gravesteijn dkk., 2022)

Selain ditemukan pada aliran sistem saraf, BDNF juga bisa dideteksi pada sirkulasi perifer tubuh. BDNF diketahui memiliki sifat yang dapat menembus *blood-brain barrier* (BBB). Sirkulasi BDNF yang ada di perifer juga dipengaruhi oleh produksi jaringan perifer, termasuk kelenjar timus, jantung, hati, sel otot polos, dan limpa. Kadar BDNF yang ada pada hewan dan manusia diketahui memiliki kemiripan secara struktur dan fungsi sehingga berpotensi untuk dijadikan sebagai parameter ukur dalam uji *in vivo*. Konsentrasi yang ada pada sirkulasi perifer mampu dijadikan sebagai indikasi konsentrasi BDNF pada sistem saraf pusat. Proses pengambilan atau pengukuran secara perifer pun disebut sebagai pendekatan non-invasif dibandingkan melalui biopsi otak secara langsung (Gravesteijn dkk., 2022).

Kadar BDNF, bersamaan dengan sistem serotonergik, dapat dipengaruhi oleh modulasi dari intervensi probiotik. Melalui axis MGBA, probiotik dapat meningkatkan kadar BDNF yang tersebar dan memperbaiki fungsi kognitif serta kelainan perilaku. Dengan proses ini, sistem serotonergik berikatan dengan reseptor TrKB dan memodulasi proses pertumbuhan sel, metabolisme lemak, produksi *nitrit oxide*, dan sel apoptosis. Meskipun begitu, mekanisme spesifik dari efek modulasi probiotik masih belum sepenuhnya dipahami untuk mengungkap potensi-potensi lain yang bisa dihasilkan dari korelasinya melalui sistem saraf dan neurotropin pada sirkulasi perifer (da Fonseca dkk., 2025).

2.4 Tikus

Tikus Sprague Dawley (*Rattus norvegicus*) merupakan galur yang banyak digunakan dalam penelitian biomedis karena sifatnya yang tenang, tingkat reproduksi tinggi, dan keragaman genetik yang rendah sehingga meminimalkan variasi eksperimen (Wati dkk., 2024). Galur ini pertama kali dikembangkan pada tahun 1925 dan menjadi model preferensial dalam studi nutrisi, toksikologi, dan neurologi (Warmink dkk., 2022). Adapun taksonomi tikus dapat dikategorisasikan sebagai berikut:

- a. Kingdom : Animalia
- b. Filum : Chordata
- c. Kelas : Mammalia
- d. Ordo : Rodentia
- e. Famili : Muridae
- f. Genus : *Rattus*
- g. Spesies : *Rattus norvegicus*

Pemilihan tikus jantan dalam penelitian ini bertujuan untuk menghindari fluktuasi hormonal estrogen pada betina, yang dapat memengaruhi parameter neurokimia, seperti BDNF (Noor dkk., 2022). Studi menunjukkan konsistensi respons fisiologis tikus Sprague Dawley terhadap intervensi diet,

menjadikannya model ideal untuk menguji efek probiotik dalam kondisi *undernutrition* (Ulfah & Kusumawati, 2022).

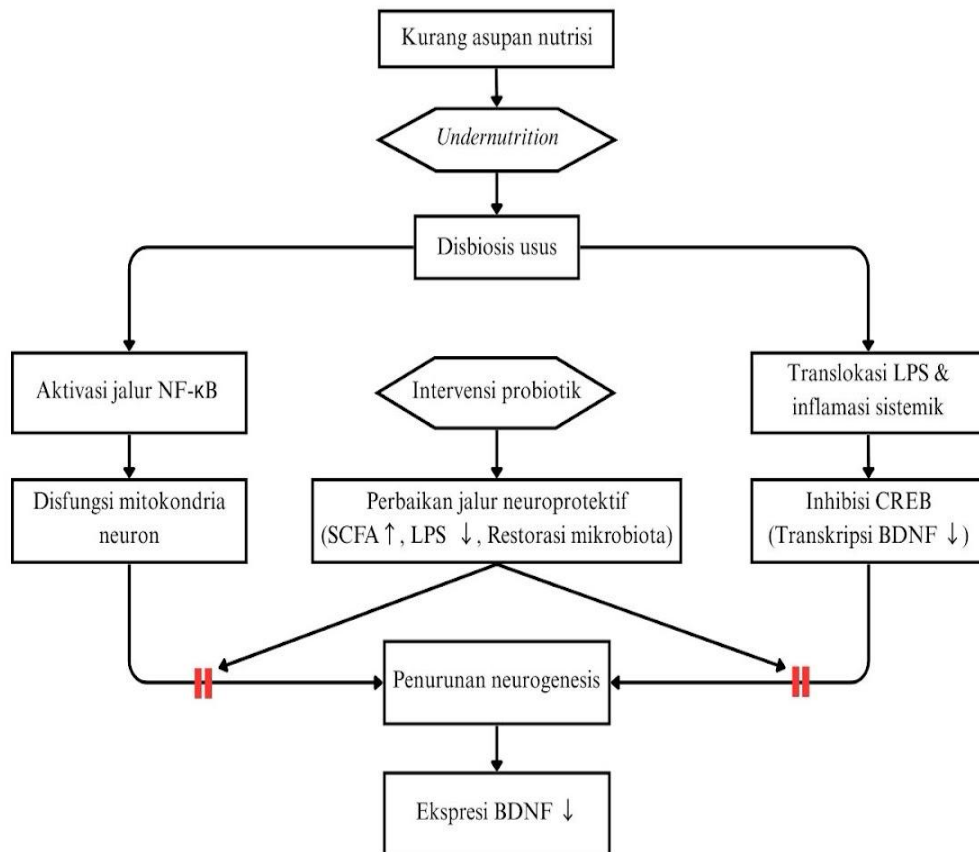
Tabel 2.1 Penelitian Terdahulu

Judul, Penulis	Desain	Variabel	Hasil Penelitian
<i>Probiotics and undernourishment impact on brain 5-Hydroxytryptamine system and neurotrophin BDNF in rats: Risk of depression and anxiety?</i> (da Fonseca dkk., 2025)	<i>Experimental design controlled animal study</i>	• Status nutrisi • Suplementasi probiotik • Triptofan hydroxilase (TPH2) • Prekursor <i>brain derived neutrophilic factor</i> (BDNF) • Reseptor serotonin (5-HT1A dan 5-HT2C)	Suplementasi probiotik dapat meningkatkan kadar TPH2, 5-HT1A, dan 5-HT2C pada jaringan <i>pre-frontal cortex</i> (PFC) pada tikus <i>undernutrition</i> dan nutrisi adekuat ($p < 0.05$). Akan tetapi, hasil kadar proBDNF meningkat pada area hipokampus (HIP) pada tikus <i>undernutrition</i> , sedangkan area PFC melaporkan sebaliknya.
<i>Propolis increased BDNF expression in the hippocampus of stress-induced rats</i> (Kuswati dkk., 2021)	<i>Experimental design posttest only control group design</i>	• Perlakuan stress • Dosis propolis • Kadar BDNF atau <i>brain-derived neutrophilic factor</i>	Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan signifikan terhadap ekspresi BDNF pada setiap grup ($p = 0.000$). Ekspresi BDNF tertinggi diobservasi pada grup dengan dosis propolis 200 mg/kg, sedangkan grup kontrol (K) dengan ekspresi BDNF terendah.
<i>Correlation between Chronic Pain with BDNF Levels, Histopathology of Hippocampus, and Spatial Memory in Wistar Rats</i> (Budisulistyo dkk., 2023)	Studi Observasional prospektif	• Sakit kronik • Skor Histopatologi dari area hipokampus • Kadar BDNF atau <i>brain-derived neutrophilic factor</i>	Hasil kadar BDNF, memori spasial, dan skor histopatologi lebih tinggi pada tikus yang tidak sakit kronik dibandingkan grup sakit kronik ($p < 0.05$).

Penelitian lain menunjukkan bahwa tikus *undernutrition* mengalami penurunan berat otak dan kadar BDNF hipokampus (Mudjihartini¹, 2021). Hal ini kemudian diperkuat oleh hasil penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian *Lactobacillus plantarum* meningkatkan kadar BDNF hipokampus pada tikus *undernutrition* melalui produksi butirrat yang merangsang neurogenesis secara signifikan ($p < 0.05$) (Shamsipour dkk., 2021).

2.5 Kerangka Teori

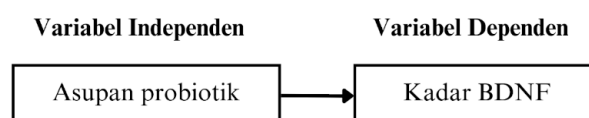
Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut.



Gambar 2.3 Kerangka Teori

Sumber : (Cheng dkk., 2025; Nisa dkk., 2025).

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

2.6.1 Hipotesis Nol (H0)

- a. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada rata-rata kadar serum BDNF di antara setidaknya dua dari empat kelompok yang diuji.
- b. Tidak terdapat perbedaan kadar BDNF tikus (*Rattus norvegicus*) model *undernutrition* dengan pemberian suplemen probiotik dengan tikus normal.

2.6.2 Hipotesis Alternatif (H1)

- a. Terdapat perbedaan signifikan pada rata-rata kadar serum BDNF di antara setidaknya dua dari empat kelompok yang diuji.
- b. Terdapat perbedaan kadar BDNF tikus (*Rattus norvegicus*) model *undernutrition* dengan pemberian suplemen probiotik dengan tikus normal.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Kegiatan penelitian yang dilakukan adalah penelitian dengan studi laboratorium eksperimental *posttest only controlled group design* yang menguji efek pemberian probiotik terhadap konsentrasi BDNF pada tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley model *undernutrition*.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April-November tahun 2025. Penelitian ini, termasuk pemeliharaan dan perlakuan dilakukan di laboratorium *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi target penelitian adalah tikus isogenik jantan galur Sprague Dawley yang telah divalidasi dan diperoleh dari Animal Vet Laboratory Service sebagai penyedia hewan Institut Pertanian Bogor dengan kondisi berat badan normal dan berat badan kurang. Tikus yang memiliki berat badan kurang mendapatkan perlakuan yang berbeda dibandingkan dengan berat badan normal.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah hewan uji tikus jantan Sprague Dawley sebab hewan ini memiliki kesamaan dengan manusia. Jenis kelamin tikus yang dipilih adalah jantan karena tidak mengalami masa

menstruasi ataupun kehamilan sehingga penelitian ini mendapatkan hasil yang lebih stabil (Noor dkk., 2022). Hewan uji dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan perhitungan rumus Federer yang meliputi:

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok percobaan (4)

n = jumlah sampel setiap kelompok

Penelitian ini menggunakan empat kelompok perlakuan sehingga didapatkan:

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$(4 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$3(n - 1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Berdasarkan rumus tersebut didapatkan jumlah sampel yang digunakan adalah enam ekor tikus di masing-masing kelompok perlakuan. Untuk mencegah terjadinya *drop out*, tikus pada penelitian ini ditambahkan minimal 10% dari masing-masing jumlah setiap kelompok sehingga total mencit pada setiap kelompok berjumlah tujuh setiap kelompok.

3.3.3 Teknik Pemilihan Sampel

Metode *sampling* yang dilakukan dalam penelitian ini adalah *probability sampling* dengan pendekatan *randomized controlled group design*, yaitu dengan menempatkan tikus ke dalam empat kelompok percobaan.

3.3.4 Kriteria Inklusi

- a. Tikus jantan galur Sprague Dawley.

- b. Berat badan untuk tikus berkisar 200-400 g
- c. Usia tikus 8 minggu.
- d. Tikus tidak memiliki deformitas fisik

3.3.5 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang sakit saat penelitian sedang berlangsung.
- b. Tikus yang mati selama masa penelitian.
- c. Tikus mengalami penurunan berat badan >15% setelah masa adaptasi.

3.4 Kelompok Perlakuan

Pembagian kelompok dalam penelitian ini dijelaskan secara lebih lanjut dalam tabel 3.1 sebagai berikut.

Tabel 3.1 Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	Perlakuan
1	Kelompok Normal (KN)	berat badan normal + pakan <i>ad libitum</i> dan 1 ml air
2	Kelompok <i>Undernutrition</i> (KU)	<i>undernutrition</i> + pakan 30% lebih rendah dibandingkan KN dan 1 ml air
3	Kelompok Normal-Probiotik (KN-P)	berat badan normal + pakan <i>ad libitum</i> + 0,1 gr probiotik dalam 1 ml air
4	Kelompok <i>Undernutrition</i> -Probiotik (KU-P)	<i>undernutrition</i> + pakan 30% lebih rendah dibandingkan KN + 0,1 gr probiotik dalam 1 ml air

Sumber: (da Fonseca dkk., 2025).

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah asupan probiotik L-bio®.

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah konsentrasi BDNF pada tikus jantan galur Sprague Dawley.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.2 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Asupan Probiotik L-bio®	Asupan probiotik yang diberikan secara oral pada tikus dalam satuan CFU/mL.	Timbangan digital.	Konsentrasi probiotik dalam satuan <i>Colony Forming Unit</i> per mililiter (CFU/mL).	Numerik (rasio).
<i>Brain-derived neutrophic factor</i> (BDNF)	Kadar <i>brain-derived neutrophic factor</i> yang diperoleh melalui serum dari Cardiac Puncture tikus.	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA).	Hasil perhitungan hormon BDNF dalam satuan picogram per milliliter (pg/mL).	Numerik (rasio).

Sumber: (da Fonseca dkk., 2025).

3.7 Alat dan Bahan

3.7.1 Alat

Alat yang dipergunakan dalam penelitian ini berupa: freezer -80°C, spidol, timbangan digital dan analitik, spuit injeksi per oral 1 ml, tabung mikro hematokrit, tabung koleksi serum, kapas alkohol 70%, betadine, pinset, gunting kecil, timer, sentrifugasi *refrigerated*, mikropipet, ELISA kit, *microplate reader* (filter 450 ± 10 nm), inkubator, kandang tikus, masker, sarung tangan, kertas absorban, dan *pipette*.

3.7.2 Bahan

Bahan yang dipergunakan dalam penelitian ini berupa: hewan tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley, asupan probiotik L-bio®, pakan, air, reagen ELISA kit (*antibodi capture* dan deteksi, standar BDNF rekombinan, substrat tetramethylbenzidine, *stop solution* HCL), dan buffer BSA 1%.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Persiapan Hewan Uji

Model hewan normal diberikan makanan secara *ad libitum*, sedangkan model hewan yang mengalami *undernutrition* menerima 30% lebih sedikit makanan dibandingkan dengan rata-rata konsumsi kelompok normal. Proses pembatasan nutrisi dimulai 3 hari sebelum dikirimkan menuju tempat penelitian. Kriteria yang digunakan untuk menilai kondisi *undernutrition* adalah berdasarkan berat badan, yang selama percobaan dipertahankan pada penurunan sekitar 10–15% dari berat badan awal pada hari ke-0, idealnya tidak melebihi 15% (da Fonseca dkk., 2025).

Hewan uji dibiarkan beradaptasi dengan lingkungannya di dalam kandang selama 7 hari dengan suhu 20-25°C dengan kelembaban sekitar 45-55% dibawah pengaruh *air conditioner*. Kandang harus memiliki ventilasi udara yang baik, selalu dijaga higienisnya, dan ditempatkan di tempat yang tenang untuk menghindari terjadinya stres pada hewan uji. Semua hewan uji yang dipelihara diberikan makanan dengan pembatasan nutrisi 30% untuk tikus *undernutrition* dan normal untuk tikus normal. Sebelum percobaan, tikus dipuaskan selama kurang lebih 1x18 jam, tetapi tetap diberi pakan *ad libitum*.

3.8.2 Penentuan Dosis Probiotik

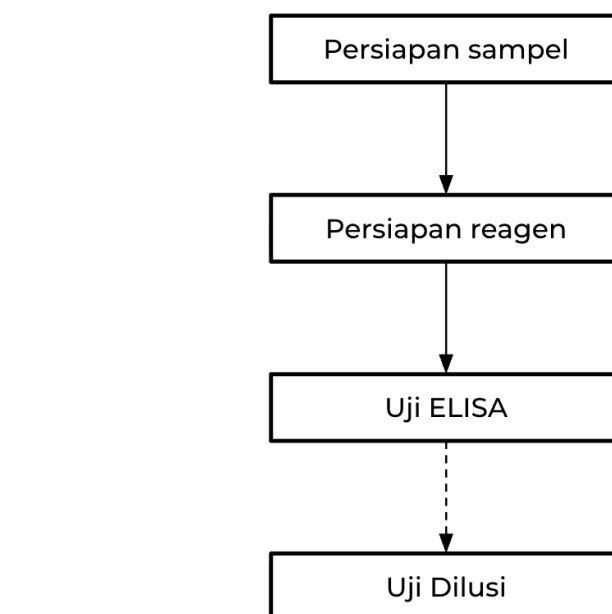
Probiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah probiotik bubuk L-bio®. Probiotik tersebut mengandung bakteri dengan jumlah koloni setiap *strain* (*Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W57, dan *Lactobacillus lactis* W58) sebanyak 1×10^8 CFU/gr dalam 1 kemasan sachetnya. Probiotik ini telah memperoleh izin edar dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) sebagai asupan probiotik. Dosis pemberian probiotik mengacu pada penelitian sebelumnya, yaitu dengan melarutkan 0,1 gram dengan 1 mL air sehingga konsentrasi menjadi 1×10^7 CFU/mL (da Fonseca dkk., 2025; Wang dkk., 2021).

3.8.3 Uji Pengaruh Probiotik

Setelah prosedur eksperimental berakhir, pada akhir hari ke-44, tikus dipuasakan selama 12 jam dan dieutanasia melalui anestesi isoflurane. Tikus kemudian dibaringkan dalam posisi *dorsal recumbency* atau telentang sebelum diambil darah. Pengambilan darah dilakukan melalui prosedur *cardiac puncture* pada tikus. Injeksi spuit 1 ml dengan jarum 25G dilakukan untuk mengambil volume darah sebanyak 3-4 mL/tikus. Darah kemudian dipindahkan ke tabung tanpa antikoagulan dan dibiarkan membeku selama 120 menit pada suhu ruang. Selanjutnya, komponen darah dituangkan ke dalam microtest tube dan disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Hasil cairan supernatant (serum) kemudian diperoleh dan disimpan dalam kulkas -20°C hingga analisis. Seluruh rangkaian prosedur dilaksanakan di bawah supervisi tenaga ahli berpengalaman untuk meminimalkan potensi kesalahan teknis maupun bias akibat *human error*.

Selanjutnya, kadar BDNF diukur menggunakan kit ELISA Kit yang diperoleh dari ELK Biotechnology (Sugar Land, TX 77478, United States of America, ELK10643) berupa reagen dan semua komponen kit

(pre-coated microplate, streptavidin-HRP, dan lainnya) dalam suhu ruang. Komponen serum kemudian didilusi menggunakan 25x Wash Buffer ke dalam 1x Wash Buffer dengan air terdistilasi. Terdapat tiga komponen yang perlu dipersiapkan dalam penelitian ini: larutan standar, 1x Biotinylated Antibody dan 1x Streptavidin-HRP, dan larutan substrat TMB. Persiapan larutan standar dimulai dengan melakukan sentrifugasi pada 3000 RPM selama 1 menit. Hasil komponen kemudian dicampur dengan 1.0 ml standard diluent buffer dan disimpan selama 10 menit pada suhu ruang. Setelah itu, larutan diaduk secara perlahan untuk persiapan dilusi selanjutnya.



Keterangan:

- —————> : akan dilakukan
- - - - - -> : jika perlu, dilakukan

Gambar 3.1 Proses ELISA Kit

Proses dilusi pada reagen dilakukan menggunakan 7 tabung reaksi yang masing-masing telah terkandung 0.5 standard diluent buffer (kecuali

tabung ke-7). Lalu, setiap tabung akan dilakukan dilusi dengan konsentrasi 1:5. Selanjutnya, komponen 1x Biotinylated Antibody dan 1x Streptavidin-HRP dilakukan sentrifugasi sebelum didilusikan ke dalam larutan 100-fold dengan masing-masing diluent. Selain itu, larutan substrat TMB diaspirasikan menggunakan tips yang telah disterilisasi.

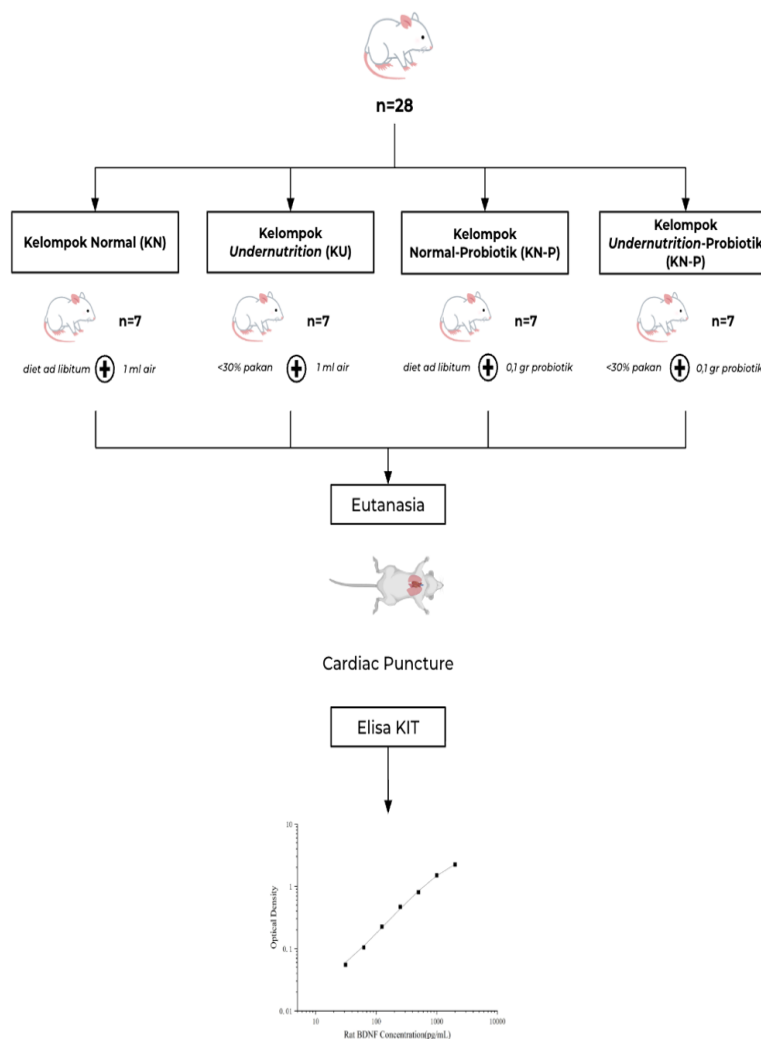
Hasil pengukuran diperoleh berdasarkan nilai densitas optik (optical density/OD) dan konsentrasi logaritmik dari pemeriksaan ELISA, yang kemudian dibaca menggunakan ELISA *reader* pada panjang gelombang 450 ± 10 nm selama 30 menit setelah penambahan larutan penghenti (stop solution). Jika nilai absorbansi sampel berada di luar kurva standar paling tinggi, maka sampel tersebut perlu diencerkan kembali menggunakan uji dilusi/pengulangan. Data tersebut selanjutnya digunakan untuk pembuatan kurva standar menggunakan Microsoft Excel (Nicolini & Nelson, 2021).

3.9 Alur Penelitian

Model hewan normal diberikan makanan secara *ad libitum*, sedangkan model hewan yang mengalami *undernutrition* menerima 30% lebih sedikit makanan dibandingkan dengan rata-rata konsumsi kelompok normal. Proses pembatasan nutrisi dimulai 10 hari sebelum dikirimkan menuju tempat penelitian. Tikus diaklimatisasi terlebih dahulu di dalam kandang selama 7 hari dan diberi makan dan minum secara *ad libitum* sesuai dengan kelompok. Sebelum dilakukan percobaan, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama kurang lebih 1x18 jam, namun tetap diberikan pakan *ad libitum*. Saat dilakukan adaptasi, kelompok perlakuan pada penelitian ini terbagi menjadi 4 kelompok yang terdiri dari kelompok normal (KN) dengan berat badan tikus normal (diberi pakan *ad libitum* dan 1 mL air), kelompok *undernutrition* (KU) dengan tikus *undernutrition* (diberi pakan 30% lebih rendah dibandingkan kelompok normal dan 1 mL air), kelompok normal-probiotik (KN-P) dengan tikus berat badan normal (diberi pakan *ad libitum* dan 1 mL air) dengan asupan probiotik (0,1 gr probiotik dalam 1 mL air), kelompok

undernutrition-probiotik (KU-P) dengan tikus *undernutrition* asupan probiotik (diberi pakan 30% lebih rendah dibandingkan kelompok normal dan 0,1 gr probiotik dalam 1 mL air).

Pada akhir hari ke-44 tikus dieutanasia. Darah tikus kemudian diambil melalui *cardiac puncture* untuk mengukur kadar BDNF pada setiap tikus. Sampel darah yang diperoleh kemudian disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit dengan suhu antara 4°C untuk memisahkan komponen darah. Selanjutnya, kadar BDNF diukur menggunakan kit ELISA. Hasil pengukuran diperoleh berdasarkan nilai densitas optik (OD) dan konsentrasi logaritmik dari pemeriksaan ELISA, yang kemudian dibaca menggunakan ELISA *reader* pada panjang gelombang 450 ± 10 nm selama 30 menit setelah penambahan larutan penghenti (stop solution). Data tersebut selanjutnya digunakan untuk pembuatan kurva standar menggunakan Microsoft Excel. Hasil alur penelitian disesuaikan pada gambar 3.2.



Gambar 3.2 Alur Penelitian

3.10 Analisis Data

Uji analisis data pada penelitian ini menggunakan perangkat lunak statistik Jamovi®. Data yang didapat dari penelitian ini dianalisis dengan uji Shapiro-Wilk sebab jumlah sampel yang digunakan tidak lebih dari 50 sampel. Uji dilakukan untuk mendapatkan nilai data yang terdistribusi secara normal. Setelahnya, dilakukan uji homogenitas data menggunakan uji Levene. Setelah data didapatkan terdistribusi secara normal dan homogen, analisis data dilanjutkan dengan uji parametrik One-Way ANOVA. Jika hasil uji One-Way ANOVA adalah $p < 0.05$, maka hasil yang ditunjukkan adalah terdapat adanya pengaruh dari asupan probiotik terhadap kadar BDNF pada tikus

jantan sehingga hipotesis nol (H_0) ditolak dan hipotesis alternatif (H_1) gagal ditolak. Untuk melihat perbedaan yang bermakna pada uji One Way ANOVA, maka dilanjutkan dengan uji Post-Hoc Tukey. Pada uji Post-Hoc Tukey didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok.

3.11 Etika Penelitian

Lembar *ethical clearance* pada penelitian ini telah memperoleh izin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No. 356/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Pemberian probiotik terbukti efektif sebagai terapi *adjuvant* dalam memodulasi aksis *microbiota-gut-brain axis* pada kondisi normal yang dibandingkan dengan tikus *undernutrition*, namun tidak pada antarkelompok yang dijelaskan sebagai berikut:

- a. Administrasi probiotik pada tikus jantan galur Sprague Dawley pada model antarkelompok *undernutrition* menunjukkan peningkatan rerata kadar BDNF secara deskriptif, namun tidak secara statistik.
- b. Administrasi probiotik pada tikus jantan galur Sprague Dawley pada model antarkelompok normal menunjukkan peningkatan rerata kadar BDNF secara deskriptif, namun tidak secara statistik.

5.2 Saran

Peneliti menyarankan beberapa hal untuk dipertimbangkan dalam pelaksanaan penelitian selanjutnya:

- a. Memberikan dosis perlakuan secara adekuat pada kelompok perlakuan dalam penelitian dengan minimal 1×10^8 CFU/mL atau sesuai pada referensi artikel penelitian lain yang relevan.
- b. Menambah jumlah hewan uji dalam kelompok perlakuan guna mengurangi kemungkinan *drop out* dan memenuhi jumlah sampel minimal dalam penelitian.
- c. Melakukan penelitian dengan parameter luaran protein BDNF yang diukur melalui organ otak *hippocampus* ataupun korteks cerebral pada hewan uji.

DAFTAR PUSTAKA

- Andres SF, Zhang Y, Kuhn M, Scottoline B. 2023. Building Better Barriers: How Nutrition and Undernutrition Impact Pediatric Intestinal Health. *Frontiers in Immunology*. 14:1–4.
- Arredondo-Hernandez R, Siebe C, Castillo-Rojas G, Ponce de León S, López-Vidal Y. 2022. The Synergistic Interaction of Systemic Inflammation, Dysbiosis and Antimicrobial Resistance Promotes Growth Restriction In Children with Acute Severe Malnutrition: An Emphasis on *Escherichia Coli*. *Frontiers in Antibiotics*. 1:1–5.
- Atmaja B, Rafelia V. 2022. Hubungan antara Psikobiotik dengan Gangguan Kecemasan. *J Indon Med Assoc*. 71(6):286–95.
- Bahar MA, Galistiani GF, Eliyanti U, Mohi AR. 2024. Gambaran Nilai Utilitas Kesehatan Anak dengan Malnutrisi: Studi pada Kasus Stunting, Wasting, dan Underweight di Indonesia. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 10(2):610–7.
- Barros WMA, Fernandes MSS, Silva RKP, da Silva KG, Souza APS, Silva MRM, dkk. 2021. Does the Enriched Environment Alter Memory Capacity in Malnourished Rats by Modulating BDNF Expression? *Journal of Applied Biomedicine*. 19(3):125–32.
- Braga JD, Thongngam M, Kumrungsee T. 2024. Gamma-Aminobutyric Acid as A Potential Postbiotic Mediator in The Gut–Brain Axis. *npj Science of Food*. 8(1):1–3.
- Budisulistyo T, Samekto W, Pudjonarko D, Suryawati H, Suryadi S, Wahyuni M. 2023. Correlation between Chronic Pain with BDNF Levels, Histopathology of Hippocampus, and Spatial Memory in Wistar Rats. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 11(B):259–63.
- Burberry A, Wells MF, Limone F, Couto A, Smith KS, Keaney J, dkk. 2020. C9orf72 Suppresses Systemic And Neural Inflammation Induced By Gut Bacteria. *Nature*. 582(7810):89–94.
- Cheng B, Feng H, Li C, Jia F, Zhang X. 2025. The Mutual Effect Of Dietary Fiber And Polyphenol On Gut Microbiota: Implications For The Metabolic And Microbial Modulation And Associated Health Benefits. *Carbohydrate Polymers*. 358:1–5.

- Cryan JF, O’Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. 2020. The Gut Microbiome In Neurological Disorders. *The Lancet Neurology*. 19(2):179–94.
- Da Fonseca STO, Alves CC, Dias CT, Mendes-da-Silva C. 2025. Probiotics And Undernourishment Impact On Brain 5-Hydroxytryptamine System And Neurotrophin BDNF In Rats: Risk Of Depression and Anxiety? *Nutrition*. 132.:1–9.
- Dahiya D, Nigam PS. 2023. Biotherapy Using Probiotics as Therapeutic Agents to Restore the Gut Microbiota to Relieve Gastrointestinal Tract Inflammation, IBD, IBS and Prevent Induction of Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(6):5748.
- Danu L, Arzani P, Heldiyanti R, Komalasari H, Putri DA, Naufali MN, dkk. 2022. Edukasi Mengenai Gut Microbiota dan Peran Probiotik terhadap Kesehatan Saluran Cerna pada Anak Gizi Kurang. 1(1):13–20.
- Darbandi A, Asadi A, Mahdizade Ari M, Ohadi E, Talebi M, Halaj Zadeh M, dkk. 2022. Bacteriocins: Properties and Potential Use as Antimicrobials. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 36(1):1–40.
- Dronkers TMG, Ouwehand AC, Rijkers GT. 2020. Global Analysis of Clinical Trials with Probiotics. *Heliyon*. 6(7):1–5.
- Fekete E, Buret AG. 2023. The Role of Mucin O-Glycans in Microbiota Dysbiosis, Intestinal Homeostasis, and Host-Pathogen Interactions. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 324(6):452–65.
- Fiskasari SR, Angraini DI, Yusran M. 2020. Hubungan Depresi, Ansietas dan Stres dengan Status Gizi pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. *Medula*. 10(3):572–80.
- Fontaine F, Turjeman S, Callens K, Koren O. 2023. The Intersection of Undernutrition, Microbiome, and Child Development in The First Years of Life. *Nature Communications*. 14(1):3554.
- Franco JVA, Bongaerts B, Metzendorf MI, Risso A, Guo Y, Peña Silva L, dkk. 2024. Undernutrition as A Risk Factor for Tuberculosis Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 6:1–51.
- Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F, dkk. 2023. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 15(9):2211.
- Gou HZ, Zhang YL, Ren LF, Li ZJ, Zhang L. 2022. How Do Intestinal Probiotics Restore The Intestinal Barrier? *Frontiers in Microbiology*. 13:929346.

- Gravesteijn E, Mensink RP, Plat J. 2022. Effects of Nutritional Interventions on BDNF Concentrations In Humans: A Systematic Review. *Nutritional Neuroscience*. 25(7):1425–36.
- Gutierrez A, Pucket B, Engevik MA. 2023. Bifidobacterium and The Intestinal Mucus Layer. *Microbiome Research Reports*. 2(4):1–23.
- Handryastuti S, Pusponegoro HD, Nurdadi S, Chandra A, Pramita FA, Soebadi A, dkk. 2022. Comparison of Cognitive Function in Children with Stunting and Children with Undernutrition with Normal Stature. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2022:9775727.
- He F, Huang H, Xu W, Cui K, Ruan Y, Guo Y, dkk. 2024. Prognostic Impact of Malnutrition in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition Reviews*. 82(8):1013–27.
- Hidalgo-Villeda F, Million M, Defoort C, Vannier T, Svilar L, Lagier M, dkk. 2023. Prolonged Dysbiosis and Altered Immunity Under Nutritional Intervention In A Physiological Mouse Model of Severe Acute Malnutrition. *iScience*. 26(6):106910.
- Hosseini SM, Panahi-Azar A, Sheybani-Arani MH, Morovatshoar R, Mirzadeh M, Salimi Asl A, dkk. 2024. Vitamins, Minerals and Their Maternal Levels' Role In Brain Development: An Updated Literature-Review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 63:31–45.
- Hrncir T. 2022. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms*. 10(3):578.
- Hsu YC, Huang YY, Tsai SY, Kuo YW, Lin JH, Ho HH, dkk. 2024. Efficacy of Probiotic Supplements on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Inflammatory Biomarkers, Oxidative Stress and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Dementia: A 12-Week Randomized, Double-Blind Active-Controlled Study. *Nutrients*. 16(1):16.
- Imdad A, Pandit NG, Ehrlich JM, Catania J, Zaman M, Smith A, dkk. 2023. Probiotic Supplementation for Promotion of Growth in Undernourished Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 6:77.
- Inciong JFB, Chaudhary A, Hsu HS, Joshi R, Seo JM, Trung LV, dkk. 2020. Hospital Malnutrition in Northeast and Southeast Asia: A Systematic Literature Review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 39:30–45.
- Jan T, Negi R, Sharma B, Kour D, Kumar S, Rai AK, dkk. 2023. Diversity, Distribution and Role of Probiotics for Human Health: Current Research and Future Challenges. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 53:102889.

- Julianti AN. 2023. Pengaruh Pemberian Adjuvant Therapy Probiotik terhadap Kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Perbaikan Fungsi Kognitif pada Pasien Skizofrenia. Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin. 2–3.
- Kambale RM, Ntagazibwa JN, Kasengi JB, Zigashane AB, Francisca IN, Mashukano BN, dkk. 2023. Probiotics for Children with Uncomplicated Severe Acute Malnutrition (Prusam Study): A Randomized Controlled Trial in The Democratic Republic of Congo. *American Journal of Clinical Nutrition*. 117(5):976–84.
- Kamil RZ, Murdiati A, Juffrie M, Nakayama J, Rahayu ES. 2021. Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acid Profile Between Normal and Moderate Malnutrition Children in Yogyakarta, Indonesia. *Microorganisms*. 9(1):1–5.
- Kandpal M, Indari O, Baral B, Jakhmola S, Tiwari D, Bhandari V, dkk. 2022. Dysbiosis Of Gut Microbiota from the Perspective of The Gut–Brain Axis: Role in the Provocation of Neurological Disorders. *Metabolites*. 12(11):1064.
- Katoch OR. 2022. Determinants of Malnutrition Among Children: A Systematic Review. *Nutrition*. 96:111565.
- Kekalih A, Chandra DN, Mirtha LT, Khouw I, Wong G, Sekartini R. 2025. Dietary Intakes, Nutritional and Biochemical Status of 6 Months To 12-Year-Old Children Before The COVID-19 Pandemic Era: The South East Asian Nutrition Survey II Indonesia (SEANUTS II) Study in Java and Sumatera Islands, Indonesia. *Public Health Nutrition*. 28(1): 1–4.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020a. Bunga Rampai Kinerja Pembangunan Kesehatan di Indonesia: Tantangan, Masalah, dan Solusi. Siswanto H, Hendarwan H, Kusumawardani N, Handayani L, editor. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan: Jakarta. 11–2.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020b. Wasting Bencana Bagi Sumber Daya Manusia Tantangan Indonesia Maju Tahun 2045. Lamid A, Winarto AT, editor. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan: Jakarta. 63–4.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. Buku Saku Hasil Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) 2022. 5–7.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2023. Stunting di Indonesia dan Determinannya.

- Khan MT, Dwibedi C, Sundh D, Pradhan M, Kraft JD, Caesar R, dkk. 2023. Synergy and Oxygen Adaptation for Development of Next-Generation Probiotics. *Nature*. 620(7973):381–5.
- Kimse L, Reinis A, Miķelsone-Jansone L, Gintere S, Krūmiņa A. 2024. A Narrative Review Of Psychobiotics: Probiotics that Influence The Gut–Brain Axis. *Medicina (Lithuania)*. 60(4):601.
- Koga Y. 2022. Microbiota in the Stomach and Application of Probiotics to Gastroduodenal Diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 28(47):6702–15.
- Koshida K, Ito M, Yakabe K, Takahashi Y, Tai Y, Akasako R, dkk. 2023. Dysfunction of Foxp3⁺ Regulatory T Cells Induces Dysbiosis of Gut Microbiota via Aberrant Binding Of Immunoglobulins to Microbes in The Intestinal Lumen. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(10):8549.
- Kumar A, Sivamaruthi BS, Dey S, Kumar Y, Malviya R, Prajapati BG, dkk. 2024. Probiotics as Modulators of Gut-Brain Axis for Cognitive Development. *Frontiers in Pharmacology*. 15:1–8.
- Kuswati K, Nugraha ZS, Handayani ES. 2021. Pengaruh Pemberian Propolis Terhadap Ekspresi BDNF di Hippocampus Tikus yang Diinduksi Stres. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 12(3):252–8.
- Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, dkk. 2023. Probiotics: Mechanism of Action, Health Benefits and Their Application in Food Industries. *Frontiers in Microbiology*. 14:1216674.
- Laudy NP, Atiqah RF, Fadlika R, Rizqoh D. 2024. Hubungan Antara Ketidakseimbangan Komposisi Mikrobiota Usus Terhadap Gangguan Kesehatan: Telaah Literatur. *Jurnal Medika Malahayati*. 8(2):397–410.
- Madeng AAM. 2023. The Relationship of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Levels With Cognitive Function in Ischemic Stroke Patients. *Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin*. 27–30.
- Mafe AN, Edo GI, Majeed OS, Gaaz TS, Akpogheli PO, Isoje EF, dkk. 2025. A Review On Probiotics and Dietary Bioactives: Insights On Metabolic Well-Being, Gut Microbiota, and Inflammatory Responses. *Food Chemistry Advances*. 6:100919.
- Matera M. 2024. Bifidobacteria, Lactobacilli. When, How and Why to Use Them. *Global Pediatrics*. 8:100139.
- Merenstein DJ, Tancredi DJ, Karl JP, Krist AH, Lenoir-Wijnkoop I, Reid G, dkk. 2024. Is There Evidence to Support Probiotic Use for Healthy People? *Advances in Nutrition*. 15(8):100265.

- Merenstein D, Pot B, Leyer G, Ouwehand AC, Preidis GA, Elkins CA, dkk. 2023. Emerging Issues In Probiotic Safety: 2023 Perspectives. *Gut Microbes*. 15(1):2185034.
- Młynarska E, Jakubowska P, Frąk W, Gajewska A, Sornowska J, Skwira S, dkk. 2024. Associations of Microbiota and Nutrition with Cognitive Impairment In Diseases. *Nutrients*. 16(20):3570.
- Mohr AE, Basile AJ, Crawford MS, Sweazea KL, Carpenter KC. 2020. Probiotic Supplementation Has A Limited Effect On Circulating Immune And Inflammatory Markers In Healthy Adults: A Systematic Review Of Randomized Controlled Trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 120(4):548–64.
- Molska M, Mruczyk K, Cisek-Woźniak A, Prokopowicz W, Szydełko P, Jakuszczyńska Z, dkk. 2024. The Influence Of Intestinal Microbiota On BDNF Levels. *Nutrients*. 16(17):2891.
- Mucientes A, Lisbona-Montañez JM, Mena-Vázquez N, Ruiz-Limón P, Manrique-Arija S, García-Studer A, dkk. 2024. Intestinal Dysbiosis, Tight Junction Proteins, And Inflammation In Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 25(16):8649.
- Mudjihartini N. 2021. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Dan Proses Penuaan: Sebuah Tinjauan. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*. 4(3):120–9.
- Munawar N, Ahsan K, Muhammad K, Ahmad A, Anwar MA, Shah I, dkk. 2021. Hidden Role Of Gut Microbiome Dysbiosis In Schizophrenia: Antipsychotics Or Psychobiotics As Therapeutics? *International Journal of Molecular Sciences*. 22(14):7671.
- Murwani R, Anggraeni R, Ambariyanto A. 2024. Probiotic Candidates Of Lactic Acid Bacteria From Fermented Food Cincalok And Tempoyak From Kalimantan, Indonesia. *Biodiversitas*. 25(8):2705–12.
- Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. 2022. Probiotics For Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 14(1):20.
- Nicolini C, Nelson AJ. 2021. Current Methodological Pitfalls And Caveats In The Assessment Of Exercise-Induced Changes In Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor: How Result Reproducibility Can Be Improved. *Frontiers in Neuroergonomics*. 2:678541.
- Nisa K, Arisandi R, Ibrahim N, Hardian H. 2025. Harnessing The Power Of Probiotics To Enhance Neuroplasticity For Neurodevelopment And Cognitive Function In Stunting: A Comprehensive Review. *International Journal of Neuroscience*. 135(1):41–51.

- Noor SM, Dharmayanti NLPI, Wahyuwardani S, Muharsini S, Cahyaningsih T, Widianingrum Y, dkk. 2022. Penanganan Rodensia Dalam Penelitian Sesuai Kaidah Kesejahteraan Hewan. IAAD Press: Jakarta. 32–54.
- Permatasari T, Fauziyah A. 2024. Literature Review Dari Randomized Controlled Trials (Rcts): Pengaruh Prebiotik Terhadap Sistem Kekebalan Usus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal SAGO Gizi dan Kesehatan*. 5(3):990.
- Pircalabioru GG, Corcionivoschi N, Gundogdu O, Chifiriuc MC, Marutescu LG, Ispas B, dkk. 2021. Dysbiosis In The Development Of Type I Diabetes And Associated Complications: From Mechanisms To Targeted Gut Microbes Manipulation Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(5):1–7.
- Pisani A, Paciello F, Del Vecchio V, Malesci R, De Corso E, Cantone E, dkk. 2023. The Role of BDNF as a Biomarker in Cognitive and Sensory Neurodegeneration. *Journal of Personalized Medicine*. 13(4):652.
- Prasadajudio M, Devaera Y, Noormanto N, Kuswiyanto RB, Sudarmanto B, Andriastuti M, dkk. 2023. Disease-Related Malnutrition in Pediatric Patients With Chronic Disease: A Developing Country Perspective. *Current Developments in Nutrition*. 7(4):100021.
- Prasetyaningrum U. 2023. Efficacy of Probiotic Bacteria and Yeast Strain to Eritrocite Index and Mentzer Index on Children With Iron Deficiency. *Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin*. 41–8.
- Pratiwi BA, Atmaja PDAP, Pratiwi Q, & Hunafi I. 2022. Gut-Brain Connection: Peran Mikrobiota Usus Dalam Mencegah Stroke. *Jurnal Kedokteran Unram*. 2022(1): 726–31.
- Quigley BL, Wellington N, Dutton M, Bouças AP, Forsyth G, Gallay CC, dkk. 2025. Mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum correlate with symptom severity in post-traumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Affect Disorders Reports*. 19: 100854.
- Rajamanickam A, Munisankar S, Dolla CK, Thiruvengadam K, & Babu S. 2020. Impact of Malnutrition on Systemic Immune and Metabolic Profiles in Type 2 Diabetes. *BMC Endocrine Disorders*. 20(1):168.
- Ramadhini D, Muniroh L, Putra ES, Amin N, Banul MS, Katili DNO, dkk. 2023. Ruang Lingkup Ilmu Gizi Kesehatan Masyarakat (Z. Muhammad, Ed.; 1 Ed.). PT MAFY Media Literasi Indonesia: Solok. 168–9.
- Rhamadani RA, Adrianto R, & Noviasy R. 2020. Underweight, Stunting, Wasting dan Kaitannya Terhadap Asupan Makan, Pengetahuan Ibu, dan Pemanfaatan Pelayanan Kesehatan. *Jurnal Riset Gizi*. 8(2):101–6.

- Rizkia CP. 2023. Peran Probiotik Terhadap Kadar Zonulin Pada Penderita Obesitas. *J Indon Med Assoc.* 73(2):55–8.
- Rusch JA, Layden BT, & Dugas LR. 2023. Signalling Cognition: The Gut Microbiota and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Frontiers in Endocrinology.* 14:1130689.
- Santos da Silva Calado CM, Manhães-de-Castro R, Souza VS, Cavalcanti Bezerra Gouveia HJ, da Conceição Pereira S, da Silva MM, dkk. 2025. Early-Life Malnutrition Role in Memory, Emotional Behavior and Motor Impairments in Early Brain Lesions With Potential for Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Nutritional Neuroscience.* 28(2):171–93.
- Sari IP, Junitasari A, & Satiyarti RB. 2024. Uji Kualitas Mutu, Uji Organoleptik, dan Uji Aktivitas Antioksidan Pada Yoghurt Tempe Sorgum (Sorgum Bicolor L. Moench) Dengan Variasi Konsentrasi Starter. *Kimia Padjajaran.* 2(2):114–25.
- Sarita B, Samadhan D, Hassan MZ, & Kovaleva EG. 2024. A Comprehensive Review of Probiotics and Human Health—Current Prospective and Applications. *Frontiers in Microbiology.* 15:1487641.
- Schneider E, Doll JPK, Schweinfurth N, Kettelhack C, Schaub AC, Yamanbaeva G, dkk. 2023. Effect of Short-Term, High-Dose Probiotic Supplementation on Cognition, Related Brain Functions and BDNF in Patients With Depression: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* 48(1):23–33.
- Shamsipour S, Sharifi G, & Taghian F. 2021. Impact of Interval Training With Probiotic (L. Plantarum / Bifidobacterium Bifidum) on Passive Avoidance Test, Chat and BDNF in the Hippocampus of Rats With Alzheimer's Disease. *Neuroscience Letters.* 756:135949.
- Silva YP, Bernardi A, & Frozza RL. 2020. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology.* 11(25):1–4.
- Simanjuntak BY, Annisa R, & Saputra AI. 2022. Kajian Literatur: Berhubungankah Mikrobiota Saluran Cerna Dengan Stunting Pada Anak Balita? *Amerta Nutrition.* 6(1):343–51.
- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, dkk. 2020. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus Statement on the Definition and Scope of Synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 17(11):687–701.

- Takahashi K, Morita N, Tamano R, Gao P, Iida N, Andoh A, dkk. 2024. Mouse IgA Modulates Human Gut Microbiota With Inflammatory Bowel Disease Patients. *Journal of Gastroenterology*. 59(9):812–24.
- Tangganah A. 2024. Peran Mikrobiodata Usus Dalam Patogenesis Penyakit Peradangan: Tinjauan Literatur. 7(5):1–9.
- Thangaleela S, Sivamaruthi BS, Kesika P, & Chaiyasut C. 2022. Role of Probiotics and Diet in the Management of Neurological Diseases and Mood States: A Review. *Microorganisms*. 10(11):2268.
- Thornton T, Mills D, & Bliss E. 2024. The Impact of Lipopolysaccharide on Cerebrovascular Function and Cognition Resulting From Obesity-Induced Gut Dysbiosis. *Life Sciences*. 336:1–11.
- Torun A, Hupalowska A, Trzonkowski P, Kierkus J, & Pyrzynska B. 2021. Intestinal Microbiota in Common Chronic Inflammatory Disorders Affecting Children. *Frontiers in Immunology*. 12:1–29.
- Ulfah MM, & Kusumawati NRD. 2022. Pengaruh Pemberian Probiotik Terhadap Integritas Usus Pada Obesitas: Uji Coba Pada Tikus Sprague Dawley. *Sari Pediatri*. 24(3):157–64.
- Ullah H, Arbab S, Tian Y, Liu CQ, Chen Y, Qijie L, dkk. 2023. The Gut Microbiota–Brain Axis in Neurological Disorder. *Frontiers in Neuroscience*. 17:1–6.
- UNICEF Indonesia. 2023. Mobilisasi Masyarakat Untuk Penanganan Balita Wasting di Indonesia. 2–12.
- Varvara RA, & Vodnar DC. 2024. Probiotic-Driven Advancement: Exploring the Intricacies of Mineral Absorption in the Human Body. *Food Chemistry: X*. 21(101067):1–11.
- Victora CG, Christian P, Vdaletti LP, Gatica-Domínguez G, Menon P, & Black R. E. 2021. Revisiting Maternal And Child Undernutrition In Low-Income And Middle-Income Countries: Variable Progress Towards An Unfinished Agenda. *The Lancet*. 397(10282):1388–99.
- Waldbaum JDH, Xhumari J, Akinsuyi OS, Arjmandi B, Anton S, & Roesch LFW. 2023. Association Between Dysbiosis In The Gut Microbiota Of Primary Osteoporosis Patients And Bone Loss. *Aging and Disease*. 14(6):2081–95.
- Warmink K, Rios JL, van Valkengoed DR, Korthagen NM, & Weinans H. 2022. Sprague Dawley Rats Show More Severe Bone Loss, Osteophytosis And Inflammation Compared To Wistar Han Rats In A High-Fat, High-Sucrose Diet Model Of Joint Damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(7):3725.

- Wang IK, Yen TH, Hsieh PS, Ho HH, Kuo YW, Huang YY, dkk., 2021. Effect of a Probiotic Combination in an Experimental Mouse Model and Clinical Patients With Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. *Frontiers in Nutrition*. 8(661794): 1-11.
- Wati DP, Ilyas S, & Yurnadi. 2024. *Prinsip Dasar Tikus Sebagai Model Penelitian*. USU Press: Medan. 1–5.
- World Bank. 2021. *Moving Forward: How Indonesia's Districts Reduce Stunting*.
- World Health Organization. 2024. *Malnutrition. Fact Sheets*.
- Xiao X, Hu X, Yao J, Cao W, Zou Z, Wang L, dkk. 2023. The Role Of Short-Chain Fatty Acids In Inflammatory Skin Diseases. *Frontiers in Microbiology*. 13:1–11.
- Xu M, Zhou EY, & Shi H. 2025. Tryptophan And Its Metabolite Serotonin Impact Metabolic And Mental Disorders Via The Brain–Gut–Microbiome Axis: A Focus On Sex Differences. *Cells*. 14(5):1–32.
- Yadika ADN, Berawi KN, & Nasution SH. 2019. Pengaruh Stunting Terhadap Perkembangan Kognitif Dan Prestasi Belajar. *Majority*. 273–82.
- Yao D, He W, Hu Y, Yuan Y, Xu H, Wang J, dkk. 2023. Prevalence And Influencing Factors Of Probiotic Usage Among Colorectal Cancer Patients In China: A National Database Study. *PLoS ONE*. 18(9):291864.