

**PENGARUH ASUPAN PROBIOTIK TERHADAP BERAT BADAN,
PANJANG BADAN, DAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1*
TIKUS (*Rattus norvegicus*) MODEL KURANG GIZI**

(SKRIPSI)

Oleh

NORBERTUS MARCELL PRAYOGI

2218011074



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**PENGARUH ASUPAN PROBIOTIK TERHADAP BERAT BADAN,
PANJANG BADAN, DAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1*
TIKUS (*Rattus norvegicus*) MODEL KURANG GIZI**

Oleh

NORBERTUS MARCELL PRAYOGI

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 Asupan Probiotik Terhadap Berat Badan, Panjang Badan, dan Kadar *Insulin-Like Growth Factor-1* Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Kurang Gizi

Nama Mahasiswa : Norbertus Marcell Prayogi

No. Pokok Mahasiswa : 2218011074

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



**Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked., M.Kes.,
AIFO-K, FISCN**
NIP 197402262001122002

**dr. Nur Ayu Virginia Irawati, S.Ked.,
M.Biomed.**
NIP 199309032019032026



2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 19760120 200312 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

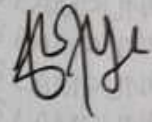
Ketua

**: Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked.,
M.Kes., AIFO-K, FISCN**



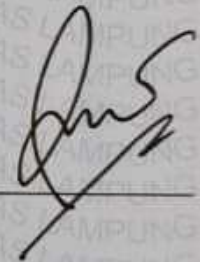
Sekretaris

**: dr. Nur Ayu Virginia Irawati, S.Ked.,
M.Biomed.**



Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Prambudi Rukmono, Sp.A,
Subsp.Neo(K), M.M.Rs**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120 200312 2 001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 3 November 2025

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Norbertus Marcell Prayogi

NPM : 2218011074

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Pengaruh Asupan Probiotik Terhadap Berat Badan,
Panjang Badan, dan *Kadar Insulin-Like Growth Factor-1*
Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Kurang Gizi

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, 3 November 2025

Mahasiswa,



Norbertus Marcell Prayogi

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandung, 14 Maret 2004 sebagai anak pertama dari Andreas Toni Prayitno dan Virginia Novianti Suwarno. Penulis mempunyai satu saudara, yaitu Bernadet Aurellia Indriani. Penulis menempuh pendidikan menengah atas di SMA Xaverius Bandarlampung dan lulus pada tahun 2022. Selama menempuh pendidikan SMA, penulis pernah menjadi Ketua OSIS SMA Xaverius Bandarlampung dan juara 3 pada Kompetisi Sains Nasional bidang Biologi tingkat Kota Bandarlampung.

Pada tahun 2022, Penulis dinyatakan menjadi mahasiswa pendidikan dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama perkuliahan, Penulis aktif dalam berbagai kegiatan akademik dan kemahasiswaan. Penulis juga berhasil mendapatkan pendaanaan pada Program Kreativitas Mahasiswa-Riset Eksata pada tahun 2023. Penulis juga menjadi *Semi-Finalist Inter Medical School Physiology Quiz 2024* di Filipina. Selain tu, penulis juga aktif sebagai pengurus organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, *LUNAR-Medical Research Community* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, hingga Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional ISMKI. Penulis juga aktif sebagai asisten dosen Fisiologi pada tahun 2023-2025.

***“Persembahkan sederhana yang
kulantunkan untuk kemuliaan Tuhan,
dan kudendangkan dengan penuh
kasih untuk Papa, Mama, dan Dedek.”***

– Sesungguhnya aku ini adalah hamba Tuhan; jadilah padaku menurut
perkataanmu itu (Lukas 1:38)–

SANWACANA

Syukur kepada Allah, puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Pengaruh Asupan Probiotik Terhadap Berat Badan, Panjang Badan, dan Kadar *Insulin-Like Growth Factor-1* Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Kurang Gizi” 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, S.Ked., M.Kes., AIFO-K, FISCAM 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. Nur Ayu Virginia Irawati, M.Biomed. 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. dr. Prambudi Rukmono, Sp.A, Subsp.Neo(K), M.M.Rs., selaku Pembahas, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
8. Dr. Suharmanto, S.Kep. MKM. selaku pembimbing akademik penulis yang Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberi dukungan, motivasi, saran, kritik, dan masukan selama melaksanakan studi;
9. Bu Nur, Bu Yani, dan Mas Anggi yang senantiasa membantu dan memberikan masukan selama penelitian ini berlangsung;
10. Keluarga Kecilku, Papa, Mama, dan Dedek yang senantiasa hadir di setiap langkah kehidupan Penulis;
11. DPA DIGITI keluarga pertama Fakultas Kedokteran terima kasih telah menjadi komunitas yang begitu hangat, suportif, dan penuh semangat kebersamaan;
12. Cabang Teluk Ft. Kedaton, Pandya, Jopan, Sultan, Fauzan, Ikhsan, dan Auli. terima kasih sudah menjadi sahabat perjalanan terbaik selama perkuliahan. Terima kasih atas semangat dan motivasi serta bintang yang diberikan;
13. Keluarga PSDMeledak, PSDMenyala, dan PSDMembara, terkhususnya Ici, Nashwa, Karisya, Alif, Amar, Dzakiya, Triana, Azka, Michelle, terima kasih atas segala kebersamaan dan kerja sama yang terjalin selama menjalankan berbagai program kerja di BEM;
14. Future Sp.22 dan keluarga besar Physiorangers, terima kasih atas segala ilmu dan kerjasama yang diberikan, semoga kita semua dapat menjadi dokter spesialis dan sukses sesuai harapan kita;

15. Grace and Friends, Erica, Gilang, Grace, Hella, Joyce serta Aaron, Jasmine, dan Lucia terima kasih atas dukungan dan motivasi serta kenangan yang diberikan selama perkuliahan penulis;
16. Rais Amaral Haq dan Gasela Zaliani Balqis selaku *partner* penelitian, terimakasih atas segala dukungan dan bantuan yang telah dicurahkan dalam menyelesaikan penelitian ini bersama, bahkan sejak semester pertama perkuliahan;
17. Evan, Ruben, Bertha, Bella, Tanto, dan Nutnut, semua yang telah mendukung Penulis saat proses seleksi masuk Perguruan Tinggi, terima kasih atas segala dukungan dan motivasi yang diberikan;
18. Keluarga UMS Hibridasi, Semua Menang (titik) Mapresnas ISMKI 2025, dan BPI BAPIN Reformasi. Terima kasih atas segala insight dan kenangan yang diberikan. Semoga kita masih bisa bersilahturahmi di masa yang akan datang.
19. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan
20. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahanya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
21. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini.

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

Bandar Lampung, 3 November 2025

Penulis

Norbertus Marcell Prayogi

ABSTRACT

THE EFFECT OF PROBIOTIC INTAKE ON BODY WEIGHT, BODY LENGTH, AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 LEVELS IN UNDERNUTRITION MODEL RATS (*Rattus norvegicus*)

By

NORBERTUS MARCELL PRAYOGI

Background: *Undernutrition is a global health problem characterized by impaired physical growth and decreased Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) levels. Gut microbiota dysbiosis is known to contribute to its pathophysiology. Probiotics can modulate gut microbiota and are expected to improve growth parameters. This study aimed to analyze the effect of probiotic intake on body weight, body length, and IGF-1 levels in an undernourished rat (*Rattus norvegicus*) model.*

Methods: *This experimental study used a posttest-only controlled group design. Twenty-eight male Sprague Dawley rats were divided into four groups: Normal Control (KN), Normal Control + Probiotics (KN-P), Undernourished (KKG), and Undernourished + Probiotics (KKG-P). The undernourished groups received a diet with 30% less feed than the normal groups. The measured parameters were body weight, body length, and plasma IGF-1 levels. Data were analyzed using One-Way ANOVA and Tukey's post-hoc test.*

Results: *The KKG group showed significantly lower mean body weight (101 ± 12.60 g), body length (17.0 ± 0.548 cm), and IGF-1 levels (16.3 ± 2.03 ng/mL) than the KN group. Probiotic administration in the KKG-P group increased the mean values for all three parameters, but the differences were not statistically significant compared to the KKG group ($p > 0.05$). The highest significant increase in IGF-1 was observed in the KN-P group (28.8 ± 3.52 ng/mL).*

Conclusion: *Probiotic intake showed a tendency to improve growth parameters in undernourished rats, though not significantly. This finding suggests that probiotics have potential as an adjuvant therapy but cannot replace adequate nutritional intake.*

Keywords: *Body Length, Body Weight, Insulin-like Growth Factor 1 Probiotics, Undernutrition, *Rattus norvegicus**

ABSTRAK

PENGARUH ASUPAN PROBIOTIK TERHADAP BERAT BADAN, PANJANG BADAN, DAN KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* TIKUS (*Rattus norvegicus*) MODEL KURANG GIZI

Oleh

NORBERTUS MARCELL PRAYOGI

Latar Belakang: Kurang gizi merupakan masalah kesehatan global yang ditandai dengan terhambatnya pertumbuhan fisik dan penurunan kadar *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1). Disbiosis mikrobiota usus diketahui berperan dalam patofisiologi kondisi ini. Probiotik berpotensi memodulasi mikrobiota usus sehingga diharapkan dapat memperbaiki parameter pertumbuhan. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh asupan probiotik terhadap berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1 pada tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi.

Metode: Penelitian eksperimental ini menggunakan desain *posttest only controlled group*. Dua puluh delapan tikus jantan Sprague Dawley dibagi menjadi empat kelompok: Kontrol Normal (KN), Kontrol Normal + Probiotik (KN-P), Kurang Gizi (KKG), dan Kurang Gizi + Probiotik (KKG-P). Kelompok kurang gizi menerima pakan 30% lebih rendah dari kelompok normal. Parameter yang diukur adalah berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1 plasma. Data dianalisis menggunakan *One-Way ANOVA* dan uji *post-hoc Tukey*.

Hasil: Kelompok KKG menunjukkan rerata berat badan (101 ± 12.60 g), panjang badan (17.0 ± 0.548 cm), dan kadar IGF-1 (16.3 ± 2.03 ng/mL) yang signifikan lebih rendah dari kelompok KN. Pemberian probiotik pada kelompok KKG-P meningkatkan rerata ketiga parameter, namun tidak signifikan secara statistik dibandingkan kelompok KKG ($p > 0.05$). Peningkatan kadar IGF-1 tertinggi secara signifikan terdapat pada kelompok KN-P (28.8 ± 3.52 ng/mL).

Kesimpulan: Asupan probiotik menunjukkan kecenderungan meningkatkan parameter pertumbuhan pada tikus kurang gizi, namun tidak signifikan. Temuan ini mengindikasikan probiotik berpotensi sebagai terapi adjuvan, tetapi tidak dapat menggantikan pemenuhan nutrisi yang adekuat

Kata Kunci: Berat Badan, *Insulin-like Growth Factor 1*, Kurang Gizi, Panjang Badan, Probiotik, *Rattus norvegicus*

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	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
2.1 Kurang Gizi.....	6
2.1.1 Definisi Kurang Gizi.....	6
2.1.2 Patofisiologi Kurang Gizi	7
2.2 Probiotik.....	9
2.2.1 Definisi Probiotik.....	9
2.2.2 Sumber dan Mekanisme Kerja Probiotik.....	10
2.2.3 Pengaruh Probiotik Terhadap Panjang Badan, Berat Badan dan Kadar IGF-1	11
2.3 Tikus	13
2.4 Kerangka Teori	16
2.5 Kerangka Konsep.....	17
2.6 Hipotesis Penelitian	17
 BAB III METODE PENELITIAN	 18
3.1 Metode Penelitian	18
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	18
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	18
3.3.1 Populasi Penelitian.....	18
3.3.2 Sampel Penelitian	19
3.3.3 Teknik Pemilihan Sampel.....	20
3.4 Kelompok Perlakuan.....	20
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian.....	20
3.5.1 Variabel Bebas.....	20
3.5.2 Variabel Terikat	20

3.6 Kriteria Sampel	20
3.6.1 Kriteria Inklusi	20
3.6.2 Kriteria Eksklusi	21
3.7 Definisi Operasional	21
3.8 Alat dan Bahan	21
3.8.1 Alat	21
3.8.2 Bahan	21
3.9 Prosedur Penelitian	22
3.9.1 Persiapan Hewan Uji	22
3.9.2 Penentuan Dosis Probiotik	22
3.9.3 Pengukuran Berat Badan dan Panjang Badan	23
3.9.4 Pengukuran Kadar IGF-1	23
3.10 Alur Penelitian	24
3.11 Analisis Data	25
3.12 Etika Penelitian	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Hasil	26
4.1.1 Analisis Berat Badan Tikus	26
4.1.2 Analisis Panjang Badan Tikus	28
4.1.3 Analisis Kadar IGF-1 Tikus	30
4.2 Pembahasan	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	37
5.1 Kesimpulan	37
5.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Penelitian Terdahulu	13
2. Definisi Operasional	21
3. Hasil Berat Badan Tikus dan Uji ANOVA.....	27
4. Uji <i>Post-Hoc</i> Berat Badan Tikus	28
5. Panjang Badan Tikus	29
6. Uji <i>Post-Hoc</i> Panjang Badan	30
7. Hasil Kadar IGF-1 Plasma Tikus	31
8. Uji <i>Post Hoc</i> Kadar Plasma IGF-1.....	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Ilustrasi Kurang Gizi	6
2. Mekanisme Aksi IGF-1 dan GH	12
3. <i>Rattus norvegicus</i> galur Sprague Dawley	14
4. Kerangka Teori	16
5. Kerangka Konsep	17
6. Alur Penelitian	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pernyataan <i>Ethical Clearance</i> Penelitian.....	45
Lampiran 2. Hasil Analisis Penelitian.....	46
Lampiran 3. Surat Peminjaman <i>Animal House</i> dan Laboratorium Biokimia, Biomol, dan Fisiologi.....	51
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian	52

DAFTAR SINGKATAN

WHO	: <i>World Health Organization</i>
SKI	: Survei Kesehatan Indonesia
IGF-1	: <i>Insulin Like Growth Factor-1</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
SIRT1	: <i>Sirtuin 1</i>
FGF21	: <i>Fibroblast Growth Factor 21</i>
JAK	: Janus Kinase
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
SCFA	: <i>Short-Chain Fatty Acids</i>
T3	: Triiodotironin
FT4	: <i>Free Thriroxin</i>
TSH	: <i>Tiroid Stimulating Hormone</i>
GHR	: <i>Growth Hormone Receptor</i>
SOCS	: <i>Suppressor of Cytokine Signalling</i>
IGFBPs	: <i>IGF binding proteins</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
MuRF-1	: <i>Muscle Ring-finger protein-1</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
Akt	: <i>Protein Kinase B</i>
mTOR	: <i>mammalian Target of Rapamycin</i>
ALS	: <i>Acid-Labile Subuni</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kurang gizi adalah kondisi ketidakseimbangan nutrisi yang mempengaruhi dapat kesehatan individu, khususnya anak-anak, dengan dampak jangka panjang terhadap pertumbuhan fisik dan perkembangan kognitif (*World Health Organization*, 2024). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2022, sekitar 149 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami *stunting*, yang disebabkan oleh kekurangan gizi kronis, sementara 45 juta anak mengalami *wasting* akibat kekurangan gizi akut, dan 37 juta anak menderita obesitas yang meningkatkan risiko penyakit tidak menular. Hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 menunjukkan bahwa 21,5% anak di bawah usia 5 tahun mengalami *stunting* dan 8,5% mengalami *wasting* (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). *Stunting* dan *wasting* menunjukkan bahwa kurang gizi masih menjadi masalah kesehatan yang signifikan di Indonesia dan dunia. *Stunting* menghambat perkembangan fisik anak dan meningkatkan risiko penyakit di masa depan, sedangkan *wasting* membuat anak lebih rentan terhadap infeksi.

Seorang anak yang mengalami kurang gizi akan dengan mudah mengalami infeksi. Selain itu, malnutrisi juga berdampak pada massa otot yang lebih lemah, kekuatan otot, dan performa fisik dibandingkan dengan anak yang tidak mengalami malnutrisi. Kondisi kurang gizi meningkatkan kemungkinan mengalami sarkopenia pada usia tua, kondisi ketika massa otot berkurang, kekuatan otot berkurang, dan performa fisik menurun hingga 3 kali lebih besar dibandingkan anak tidak mengalami kurang gizi

(Lengelé dkk., 2021). Anak yang mengalami kurang gizi juga mempunyai kadar hormon yang berbeda dengan anak pada umumnya. Salah satu kadar hormon yang berbeda adalah *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), hormon penting yang berperan dalam regulasi pertumbuhan dan metabolisme tubuh. Pada kondisi kurang gizi, terjadi penurunan signifikan pada kadar IGF-1 sirkulasi yang berkontribusi terhadap gangguan pertumbuhan (Kjaer dkk., 2021). Kadar hormon *Growth Hormone* (GH) juga berbeda dibandingkan anak normal. Kadar GH pada anak malnutrisi cenderung meningkat tanpa diikuti dengan peningkatan kadar IGF-1, kondisi ini dapat disebut sebagai resistensi GH. Namun, kurang gizi juga menginduksi protein yang responsif terhadap nutrisi seperti *sirtuin 1* (SIRT1) dan *fibroblast growth factor 21* (FGF21) yang memblokir transduksi sinyal GH di hati dengan menghambat jalur JAK/STAT, sehingga membatasi produksi IGF-1 (Hawkes & Grimberg, 2015).

Mekanisme penurunan kadar IGF-1 pada kurang gizi erat kaitannya dengan perubahan mikrobiota usus. Bourdon dkk. (2019) dalam penelitiannya menemukan bahwa anak-anak yang pernah mengalami kurang gizi akut menunjukkan imaturitas persisten pada mikrobiota usus mereka. Mikrobiota usus berperan penting dalam produksi *short-chain fatty acids* (SCFAs) seperti asetat, butirat, dan propionat yang memodulasi kadar IGF-1. Pada kondisi kurang gizi, terjadi perubahan komposisi mikrobiota usus yang menyebabkan penurunan produksi SCFAs, sehingga berkontribusi pada rendahnya kadar IGF-1 dan terhambatnya pertumbuhan fisik meskipun setelah pemulihan nutrisi (Pham dkk., 2019).

Perubahan komposisi mikrobiota usus ini dapat diatasi dengan pemberian asupan probiotik. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup memberikan kesehatan bagi inangnya. Pada kasus kurang gizi, probiotik memiliki potensi besar untuk memperbaiki status gizi dan meningkatkan kadar IGF-1. Penelitian oleh Park dkk. (2025) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan massa otot dan

panjang otot pada mencit yang diberikan *Lactobacillus plantarum*. Penelitian Park dkk (2025)., mendukung penelitian sebelumnya oleh Schwarzer dkk. (2016) yang menyatakan bahwa *Lactobacillus plantarum* merangsang penambahan berat badan dan pertumbuhan mencit melalui interaksi dengan mikrobiota usus dan aksis hormon somatotropik pada kondisi kekurangan gizi pada mencit. Selain efeknya pada pertumbuhan, mikrobiota usus juga berpengaruh pada pembentukan tulang melalui induksi IGF-1. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan IGF-1 serum setelah kolonisasi mencit *germ-free* memberikan gambaran bahwa pemberian probiotik yang meningkatkan IGF-1 berdampak positif pada pembentukan tulang mencit (Schwarzer dkk., 2016).

Prevalensi penyakit malnutrisi atau kurang gizi di Indonesia sudah melebihi batas yang ditetapkan WHO (20%) yaitu sekitar 21,5% pada tahun 2023. Tingginya prevalensi menunjukkan bahwa malnutrisi merupakan permasalahan yang serius yang harus diturunkan persentasenya. Tingginya kasus malnutrisi bersamaan dengan terhambatnya pertumbuhan anak yang mengalami malnutrisi. Kondisi ini dapat diatasi dengan konsumsi berprotein tinggi (protein hewani), suplemen, atau obat sintetik. Namun, asupan tersebut tergolong mahal bagi masyarakat yang berekonomi rendah dan mayoritas persentase terbesar kasus malnutrisi diderita oleh masyarakat dengan ekonomi rendah. Sementara itu, probiotik bernilai murah dan mudah diperoleh untuk mencegah dan mengatasi efek malnutrisi dan gizi buruk. 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 asupan probiotik yang berisi kombinasi beberapa mikrobiota non patogen pada hormon dan sistem muskuloskeletal seperti IGF-1 dan berat badan masih terbatas pada mencit yang memberikan dampak baik pada pertumbuhan (Park dkk., 2025; Schwarzer dkk., 2016). Berdasarkan pemaparan, perlu untuk melakukan

penelitian mengenai pengaruh dari asupan probiotik terhadap berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1 pada tikus (*Rattus norvegicus*) dengan kondisi kurang gizi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan sebelumnya, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian ini adalah “Bagaimana pengaruh asupan probiotik terhadap berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1 tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh asupan probiotik terhadap berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1 tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata berat badan tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi dengan pemberian asupan probiotik;
2. Mengetahui rerata panjang badan tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi dengan pemberian asupan probiotik;
3. Mengetahui rerata kadar IGF-1 tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi dengan pemberian asupan probiotik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Dapat memberikan pengalaman dan menambahkan pengetahuan penulis mengenai pengaruh asupan probiotik terhadap berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1 tikus (*Rattus norvegicus*) malnutrisi;

2. Dapat mengaplikasikan ilmu dan teori terkait manfaat asupan probiotik terhadap fungsi fisiologis tubuh yang telah diajarkan semasa kuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Sebagai syarat dalam memperoleh gelar sarjana kedokteran.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan masukan dalam mencegah insidensi dan memperbaiki kondisi kurang gizi yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh dengan mengetahui efektivitas dari asupan probiotik;
2. Menjadi informasi bagi seluruh civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung serta memberi referensi bagi penelitian selanjutnya;
3. Menambah pembendaharaan literatur di perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

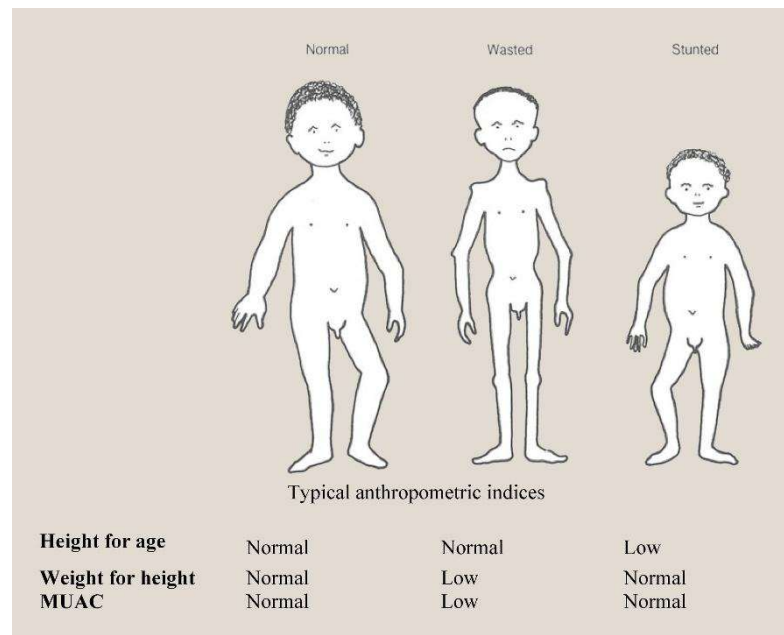
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kurang Gizi

2.1.1 Definisi Kurang Gizi

Kurang gizi adalah kondisi status gizi berupa kekurangan gizi, seperti penurunan berat badan, perlambatan pertumbuhan, atau kekurangan vitamin atau mineral; dan penyakit tidak menular yang terkait dengan pola makan (*World Health Organization*, 2024). Kondisi kurang gizi mempunyai prevalensi tinggi pada negara berkembang, seperti Indonesia. Kurang gizi memiliki empat sub-bentuk utama, yaitu *wasting*, *stunting*, *underweight*, dan defisiensi mikronutrien (Agritubella dkk., 2023).



Gambar 1. Ilustrasi Kurang Gizi
Sumber : Adepoju & Allen, 2019

Wasting ditandai dengan berat badan rendah untuk tinggi badan, biasanya mengindikasikan kehilangan berat badan secara akut akibat kurangnya asupan makanan atau penyakit infeksi. *Stunting* adalah tinggi badan rendah untuk usia, yang merupakan akibat dari kekurangan gizi kronis, seringkali terkait dengan kondisi sosial ekonomi yang buruk, kesehatan dan nutrisi ibu yang kurang baik, serta penyakit yang sering terjadi di awal kehidupan. *Underweight* adalah berat badan rendah untuk usia, dan seorang anak yang *underweight* mungkin mengalami *stunting*, *wasting*, ataupun keduanya. Defisiensi mikronutrien mengacu pada kekurangan vitamin dan mineral esensial seperti yodium, vitamin A, dan zat besi, yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan yang tepat (Ferreira, 2020) .

2.1.2 Patofisiologi Kurang Gizi

Kondisi kurang gizi menyebabkan berbagai perubahan fisiologis, salah satunya terhadap *gut-brain-musculoskeletal-axis*. *Gut-brain-musculoskeletal-axis* adalah mekanisme hubungan kompleks antara usus, otak, dan muskuloskeletal. Mekanisme tersebut dibagi menjadi empat jalur, yaitu neural, endokrin, imunitas, dan metabolit (Li dkk., 2024). Secara hormonal, hormon yang berpengaruh adalah hormon tiroid, insulin, dan hormon pertumbuhan (GH). Perubahan meliputi penurunan kadar triiodotironin (T3), insulin, *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan peningkatan kortisol. Selain itu terdapat perubahan pada penurunan *free thyroxine* (FT4) dan *thyroid stimulating hormone* (TSH) (Meena dkk., 2025; Pham dkk., 2019). Kondisi kurang gizi menyebabkan inflamasi kronis yang menyebabkan peningkatan sitokin dan gangguan aksis GH/IGF-1 yang menghambat pertumbuhan. Secara sistemik, resistensi GH dapat terjadi melalui dua jalur mekanisme. Jalur pertama melalui penurunan reseptor GH (GHR) karena penekanan ekspresi GHR di hepar dan jalur kedua melalui peningkatan *suppressor of cytokine signalling* (SOCS), khususnya SOCS1 dan SOCS3, yang berkontribusi terhadap regulasi

negatif pertumbuhan oleh GH. Selain itu, ekspresi IGF-1 ditekan oleh peningkatan sitokin melalui peningkatan pembersihan IGF-1 dan metabolisme IGF *binding proteins* (IGFBPs) (Witkowska-Sędek & Pyrzak, 2020).

Gangguan pada hormonal anak kurang gizi diikuti dengan gangguan pada pertumbuhan dan perkembangan anak tersebut. Kondisi kurang gizi menyebabkan atrofi otot dan penurunan massa tulang akibat gangguan sinyal GH/IGF-1. Gangguan perkembangan ini melalui jalur imunitas yang dimediasi oleh peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) dan interleukin- 1β (IL- 1β) yang mengaktifkan jalur NF- κ B untuk meningkatkan ekspresi *ligase ubiquitin E3* spesifik otot (*Muscle RING-finger protein-1* dan atrogin-1). Enzim-enzim ini mempromosikan proteolisis otot dan mengurangi volume serat otot hingga hampir 30% selama kondisi malnutrisi energi protein. Defisiensi IGF-1, aktivator sintesis protein otot melalui jalur PI3K/Akt/mTOR, memperburuk atrofi dengan menghambat regenerasi jaringan otot (Rading, 2023). Sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL- 1β secara signifikan mengganggu proses *remodeling* tulang dan pertumbuhan linear. Sitokin ini menghambat diferensiasi osteoblas dan meningkatkan aktivitas osteoklas, yang menyebabkan ketidakseimbangan *remodeling* tulang dan berujung pada osteopenia. Selain itu, kombinasi IL- 1β , TNF- α , dan IL-6 mengurangi proliferasi kondrosit di lempeng epifisis, dan meningkatkan apoptosis sel-sel tersebut, sehingga menghambat elongasi tulang. Paparan jangka panjang terhadap IL-6 juga telah terbukti mengurangi ketebalan zona proliferaatif lempeng epifisis, yang berkontribusi pada retardasi pertumbuhan linear (Rading, 2023; Steell dkk., 2021).

Selain itu, anak kurang gizi juga mengalami gangguan metabolit dan neural. Jalur neural diperantarai oleh sistem saraf pusat (CNS) dan sistem saraf perifer, saraf perifer memiliki kontribusi aktif dalam

perkembangan dan perbaikan tulang melalui transmisi berbagai sinyal, termasuk neurotransmitter, neuropeptida, faktor pemandu akson, dan neurotrofin. Regulasi metabolisme tulang oleh sistem saraf terjadi melalui jalur-jalur saraf yang dimediasi oleh CNS, di mana serat saraf sensorik dan otonom terlibat dalam pengaturan jaringan tulang. Keseimbangan antara jaringan peptida neuro yang berperan dalam mengatur osteoblas (OB) dan osteoklas (OC) serta dalam proses pembentukan dan resorpsi tulang, menjadikan sistem saraf sebagai faktor utama dalam menjaga homeostasis tulang (Ibrahim dkk., 2022).

Disbiosis usus dapat memengaruhi jalur metabolit dengan menurunkan produksi asam lemak rantai pendek (SCFAs). Penurunan produksi SCFAs ini berdampak pada ketersediaan energi yang diperlukan tubuh, yang kemudian digunakan dalam proses glukoneogenesis, lipogenesis, dan stimulasi metabolisme katabolik. Selain itu, penurunan SCFAs juga berpengaruh pada pembentukan tulang, di mana penurunan kadar SCFAs dapat meningkatkan kadar *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), hormon yang berperan penting dalam pertumbuhan dan mineralisasi tulang (Pratiwi dkk., 2025). Dengan demikian, gangguan dalam produksi SCFAs akibat disbiosis usus dapat mengganggu keseimbangan energi tubuh dan proses-proses metabolik yang penting, serta mempengaruhi kesehatan tulang (Contino dkk., 2022).

2.2 Probiotik

2.2.1 Definisi Probiotik

Probiotik adalah bakteri atau mikroba hidup lainnya yang, jika dikonsumsi dalam jumlah yang tepat, dapat membawa dampak positif bagi *host* yang mengonsumsi probiotik tersebut. Mikroorganisme yang dimaksud sebagai probiotik yang sebagian besar mengandung bakteri, tetapi juga mengandung ragi yang terdapat pada makanan fermentasi.

Selain probiotik terdapat prebiotik yang didefinisikan sebagai bahan yang difermentasi secara selektif yang menghasilkan perubahan spesifik dalam komposisi dan/atau aktivitas mikrobiota gastrointestinal (Hill dkk., 2014). Kombinasi antara probiotik dan prebiotik menjadi synbiotik, campuran yang terdiri dari mikroorganisme hidup dan satu atau beberapa substrat yang secara selektif digunakan oleh mikroorganisme inang dan memberikan manfaat kesehatan bagi inang tersebut (Guarner dkk., 2024). Mikroorganisme probiotik berasal dari genus *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, dan *Bacillus* (Zheng dkk., 2020).

2.2.2 Sumber dan Mekanisme Kerja Probiotik

Probiotik dapat ditemukan di berbagai sumber seperti suplemen probiotik dan makanan fermentasi. Makanan fermentasi merupakan makanan yang terbentuk dari hasil pertumbuhan dan aktivitas mikroorganisme (Marco dkk., 2021). Keberadaan aktivitas mikroorganisme ini menyebabkan potensi tinggi untuk dimanfaatkan oleh *host*. Mikroorganisme probiotik dari *Bifidobacterium* atau *Lactobacillaceae* adalah salah satu probiotik yang terdapat pada yoghurt, makanan befermentasi. Selain yoghurt, terdapat keju, susu, sereal, kefir, *kimchi*, *sauerkraut* yang merupakan contoh dari makanan fermentasi. Biasanya makanan yang berfermentasi dan mengandung probiotik dicantumkan pada label makanan dengan jumlah mikroorganisme yang hidup (Sarita dkk., 2025).

Asupan probiotik sering digunakan dalam bentuk kapsul, serbuk, atau cairan. Dalam satu produk dapat terdiri dari satu jenis strain tunggal atau kombinasi dari beberapa strain mikroorganisme (Guarner dkk., 2024). Pada suplemen probiotik biasanya tercantum jumlah probiotik dalam satuan *Colony Forming Unit* (CFU). Jumlah tersebut dicantumkan pada label kemasan suplemen probiotik seperti 1×10^9

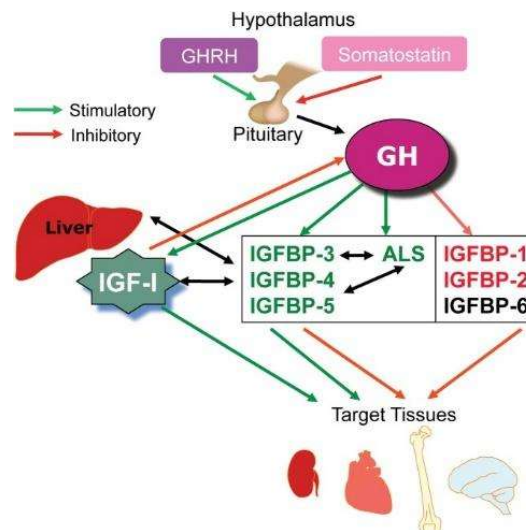
yang berarti mengandung 1 miliar CFU. Pelabelan dilakukan agar masalah kesehatan dapat diatasi dengan baik (Merenstein dkk., 2019).

Probiotik dapat memengaruhi ekosistem usus melalui dampak pada mekanisme imun mukosa, interaksi dengan mikroba komensal atau patogen potensial, produksi produk akhir metabolisme seperti asam lemak rantai pendek, dan komunikasi dengan sel inang melalui sinyal kimiawi. Mekanisme-mekanisme ini dapat menghasilkan antagonisme terhadap patogen potensial, perbaikan lingkungan usus, penguatan sawar usus, penurunan regulasi inflamasi, dan peningkatan regulasi respons imun terhadap tantangan antigenik. Fenomena ini dianggap memediasi sebagian besar efek menguntungkan, termasuk pengurangan insidensi dan tingkat keparahan diare, yang merupakan salah satu penggunaan probiotik yang paling dikenal luas (Guarner dkk., 2024). Probiotik dapat diberikan secara *single strain* atau *multi strain*. Meta analisis terbaru menyatakan bahwa pemberian probiotik *multi strain* lebih baik dalam menurunkan berbagai sitokin pro-inflamasi (Kazemi dkk., 2020).

2.2.3 Pengaruh Probiotik Terhadap Panjang Badan, Berat Badan dan Kadar IGF-1

Insulin-like growth factor (IGF)-1 merupakan suatu hormon yang disintesis di hepar dan regulasinya dipengaruhi oleh sekresi *growth hormone* (GH) dari sel somatotrof pada kelenjar pituitari anterior, yang mayoritas dimediasi oleh IGF-1 sebagaimana terlihat pada Gambar 1. Selain regulasi oleh GH, sekresi IGF-1 juga menunjukkan responsivitas terhadap status nutrisi individu. Pada kondisi defisiensi nutrisi, kadar GH dapat berada dalam rentang normal atau bahkan mengalami peningkatan, berbanding terbalik dengan kadar IGF-1 yang tetap rendah; kondisi ini mengindikasikan adanya resistensi terhadap GH, dengan respons hepatik yang tidak adekuat terhadap kadar GH. Fenomena resistensi GH yang diperoleh ini dipandang

sebagai respons adaptif terhadap penurunan asupan energi (Blum dkk., 2018)



Gambar 2. Mekanisme Aksi IGF-1 dan GH
Sumber: Blum dkk., 2018

Lactobacillus plantarum telah terbukti mampu menstimulasi peningkatan berat badan dan pertumbuhan longitudinal melalui interaksi dengan mikrobiota usus dan sumbu hormon somatotropik pada kondisi defisiensi nutrisi. Dalam sebuah studi eksperimental menggunakan model mencit dengan malnutrisi protein, mencit yang diberi *Lactobacillus plantarum* menunjukkan peningkatan massa otot dan ukuran yang signifikan dibandingkan dengan mencit yang hanya diberi diet kurang protein tanpa suplementasi probiotik. Mekanisme yang mendasari efek ini kemungkinan besar melibatkan peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan IGF-1, yang merupakan mediator kunci dalam proses pertumbuhan dan perkembangan. IGF-1 memainkan peran penting dalam metabolisme protein, sintesis protein otot, dan pertumbuhan tulang. Suplementasi *Lactobacillus plantarum* terbukti menginduksi peningkatan ekspresi IGF-1 pada jaringan otot tibialis anterior, yang berkontribusi pada pencegahan atrofi otot yang disebabkan oleh malnutrisi protein. Kondisi ini juga menyebabkan peningkatan berat badan tikus (Park dkk., 2025). Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dalam melihat pengaruh

probiotik terhadap perubahan berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1. Penelitian sebelumnya pada mencit dan tikus dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Penelitian Terdahulu

Judul, Penulis	Desain	Variabel	Hasil Penelitian
<i>Protective effects of Lactobacillus plantarum strain against protein malnutrition-induced muscle atrophy and bone loss in juvenile mice</i> (Park dkk., 2025)	<i>Experimental randomized design study</i>	• Massa dan Ukuran Otot • Ekspresi IGF-1, Atrogin-1, dan MuRF-1 • Ketebalan Tulang Kortikal • Berat Badan • Kekuatan Genggaman • Kapasitas Lari Maksimal	Suplementasi <i>Lactobacillus plantarum</i> secara signifikan meningkatkan massa dan ukuran otot pada tikus muda yang mengalami kekurangan protein. Hal ini menghasilkan peningkatan kekuatan dan kapasitas daya tahan otot. Suplementasi <i>Lactobacillus plantarum</i> menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan utama IGF-1.
<i>Effects of Single or Combined Supplementation of Probiotics and Zinc on Histological Features of Ileum, Glucagon Like Peptide-1 and Ghrelin Levels in Malnourished Rats</i> (Purnasari, Nasihun, dkk., 2021)	<i>Experimental randomized design study</i>	• Gambaran Histologis Ileum, • <i>Glucagon Like Peptide-1</i> (GLP-1) • Kadar Ghrelin	Suplementasi probiotik <i>Lactobacillus acidophilus</i> dan <i>Bifidobacterium longum</i> memberikan dampak baik dengan penurunan kadar ghrelin dan peningkatan kadar GLP-1 tikus model malnutrisi.
<i>Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition</i> (Schwarzer dkk., 2016)	<i>Experimental post test only randomized control group design</i>	• Pertumbuhan berat dan panjang tubuh • Kadar IGF-1 • Struktur dan massa otot serta tulang	Suplementasi <i>Lactobacillus plantarum</i> mampu mempertahankan pertumbuhan tubuh tikus infant yang mengalami malnutrisi kronis melalui peningkatan hormon pertumbuhan IGF-1 dan GH.

2.3 Tikus

Tikus adalah salah satu hewan dari genus rodentia, hewan yang banyak digunakan dalam berbagai disiplin ilmu penelitian, termasuk biologi, farmakologi, kedokteran, dan ilmu kesehatan. Penggunaan tikus sebagai

subjek penelitian didasarkan pada beberapa faktor, salah satunya adalah tingkat homologi genetik yang signifikan dengan manusia. Diketahui bahwa sekitar 90% gen tikus memiliki kesamaan dengan gen manusia, sehingga memungkinkan untuk menginvestigasi berbagai patologi manusia dan mengembangkan terapi inovatif dengan memanfaatkan tikus sebagai model eksperimental. *Rattus norvegicus* adalah jenis tikus yang berperan besar dalam penelitian kedokteran sebagai model eksperimental (Wati dkk., 2024) .



Gambar 3. *Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley
Sumber : Wati dkk., 2024

Adapun taksonomi tikus sebagai berikut (Wati dkk., 2024).

- Kingdom : Animalia
- Phylum : Chordata
- Subphylum : Vertebrata
- Class : Mammalia
- Subclass : Theria
- Infraclass : Eutheria
- Order : Rodentia
- Suborder : Myomorpha
- Family : Muridae
- Superfamily : Muroidea
- Subfamily : Murinae
- Genus : Rattus
- Species : *Rattus norvegicus*

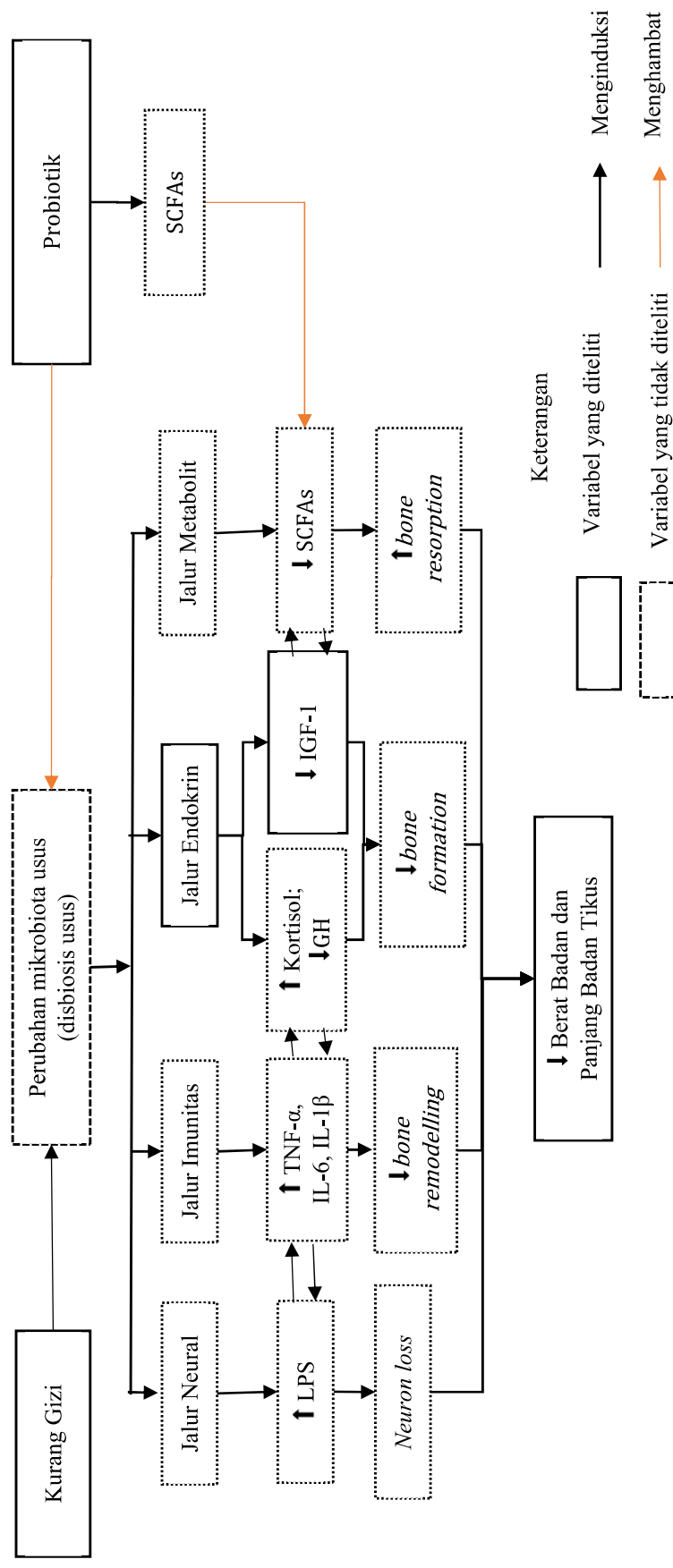
Tikus yang digunakan dalam penelitian terdiri dari beberapa galur, seperti Wistar, Sprague Dawley, dan Long Evans. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus galur Sprague Dawley. Tikus galur Sprague Dawley memiliki karakteristik tubuh lebih besar, kepala lebih panjang dan ramping dibandingkan dengan strain Wistar serta ekor lebih panjang atau sama dengan tubuhnya. Penggunaan tikus galur Sprague Dawley karena galur ini lebih jinak dibandingkan galur Wistar sehingga mudah dalam penanganannya (Wati dkk., 2024).

Tikus kurang gizi sering digunakan sebagai model hewan dalam penelitian kedokteran untuk mempelajari dampak kekurangan gizi serta efektivitas berbagai terapi nutrisi. Biasanya, tikus yang dipilih adalah galur Wistar atau Sprague Dawley dengan berat badan 150–200 gram. Malnutrisi pada tikus ini dibuat dengan cara membatasi jumlah pakan yang diberikan, misalnya hanya sekitar 4 gram per 100 gram berat badan per hari selama 10 hari sampai 3 minggu. Kondisi malnutrisi ditandai dengan penurunan berat badan (10-15%) yang cukup signifikan jika dibandingkan dengan tikus yang diberi pakan normal (Da Fonseca dkk., 2025; Zulaikhah & Purnasari, 2021).

Selain penurunan berat badan, kurang tikus pada tikus juga menyebabkan perubahan pada organ pencernaan, seperti menurunnya tinggi vilus dan kedalaman kriptus di usus halus, yang menunjukkan adanya gangguan penyerapan nutrisi. Model ini juga sering digunakan untuk mengamati bagaimana malnutrisi memengaruhi sistem imun dan mikrobiota usus. Dengan menggunakan tikus malnutrisi, peneliti dapat menguji berbagai intervensi seperti pemberian probiotik, zinc, atau kombinasi nutrisi lainnya untuk melihat bagaimana terapi tersebut dapat memperbaiki kondisi malnutrisi (Zulaikhah & Purnasari, 2021).

2.4 Kerangka Teori

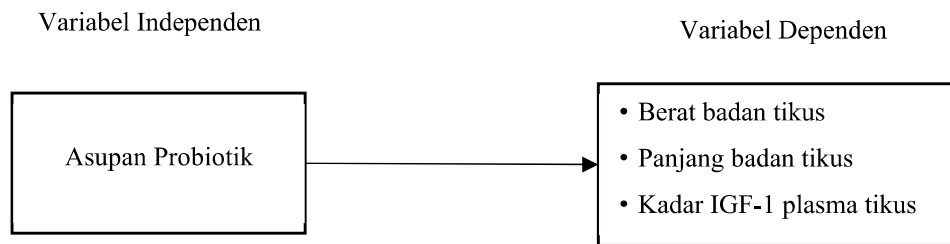
Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut



Gambar 4. Kerangka Teori

Sumber : Kjaer dkk., 2021; Li dkk., 2024; Park dkk., 2025; Purnasari, Nasihun, dkk., 2021; Schwarzer dkk., 2016

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

2.6.1.1 Hipotesis Nol (H0)

- a. Tidak terdapat perbedaan berat badan tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi yang diberikan asupan probiotik dibandingkan dengan tikus normal;
- b. Tidak terdapat perbedaan panjang badan tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi yang diberikan asupan probiotik dibandingkan dengan tikus normal;
- c. Tidak terdapat perbedaan kadar IGF-1 tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi yang diberikan asupan probiotik dibandingkan dengan tikus normal.

2.6.1.2 Hipotesis Alternatif (H1)

- a. Terdapat perbedaan berat badan tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi dengan yang diberikan asupan probiotik dibandingkan dengan tikus normal;
- b. Terdapat perbedaan panjang badan tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi dengan yang diberikan asupan probiotik dibandingkan dengan tikus normal;
- c. Terdapat perbedaan kadar IGF-1 tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi yang diberikan asupan probiotik dibandingkan dengan tikus normal.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah studi eksperimental laboratorium *posttest only controlled group design* dalam menguji pengaruh asupan probiotik terhadap perubahan berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1 pada tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley model kurang gizi.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli-Oktober tahun 2025. Pemeliharaan tikus dilakukan di Laboratorium *Animal House*, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Perlakuan dilakukan di Laboratorium Biokimia, Biomolekular, dan Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi yang menjadi fokus penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang telah divalidasi dan diperoleh dari laboratorium Institut Pertanian Bogor dengan kategori berat badan normal dan kurang gizi. Tikus yang memiliki berat badan kurang akan mendapatkan perlakuan yang berbeda dibandingkan dengan berat badan normal. Berat badan kurang didefinisikan sebagai tikus mengalami penurunan berat badan sebesar 10-15% dari berat badan awal.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan adalah hewan uji tikus Sprague Dawley karena organ-organ yang hewan ini miliki punya kesamaan dengan manusia. Tikus yang dipilih adalah tikus yang berjenis kelamin jantan disebabkan tikus jantan tidak mengalami masa menstruasi juga kehamilan sehingga penelitian ini akan mendapatkan hasil yang lebih stabil. Hewan uji yang digunakan untuk penelitian ini ditentukan dari perhitungan rumus Frederer dengan membagi 4 kelompok percobaan. Rumus Frederer (Widyani dkk., 2019) meliputi:

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

Keterangan:

t = jumlah kelompok percobaan

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok

Penelitian ini menggunakan 4 kelompok perlakuan sehingga $t = 4$ maka 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 perhitungan tersebut maka didapatkan jumlah sampel yang dibutuhkan 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 tikus pada setiap kelompok berjumlah tujuh setiap kelompok (Widyani dkk., 2019).

3.3.3 Teknik Pemilihan Sampel

Pada penelitian ini teknik yang digunakan dalam pengambilan sampel adalah probability sampling, yaitu dengan melakukan penempatan tikus kedalam 4 kelompok dengan pendekatan *probability randomized controlled group design*.

3.4 Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan pada penelitian ini terbagi menjadi 4 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol normal dengan berat badan tikus normal yang diberi pakan *ad libitum* dan 1 mL air (KN), kelompok dengan tikus normal asupan probiotik yang diberi pakan *ad libitum* dan 0,1 gr probiotik dalam 1 mL air (KN-P), kelompok tikus kurang gizi yang diberi pakan 30% lebih rendah dibandingkan kelompok normal dan 1 mL air (KKG), kelompok dengan tikus kurang gizi asupan probiotik yang diberi pakan 30% lebih rendah dibandingkan kelompok normal dan 0,1 gr probiotik dalam 1 mL air (KKG-P).

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah asupan probiotik

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah berat badan tikus, panjang badan, dan kadar IGF-1 pada plasma.

3.6 Kriteria Sampel

3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus galur Sprague Dawley
2. Tikus dengan berat berkurang sebesar 10-15% dari berat awal.
3. Tikus dengan berat 150-200 gram untuk tikus normal
4. Tikus berusia 8 minggu

3.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Adanya penurunan berat badan >15% setelah masa adaptasi
2. Tikus mati selama penelitian

3.7 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Asupan Probiotik	Jumlah dosis pemberian asupan probiotik yang diberikan secara oral pada tikus dalam satuan ml	Timbangan analitik (Mettler Toledo)	Dosis probiotik dalam satuan mililiter (mL)	Numerik
Berat badan	Kondisi yang menggambarkan berat badan tikus.	Timbangan digital (SF-400)	Berat badan tikus dalam satuan gram (gr)	Numerik
Panjang badan	Kondisi yang menggambarkan panjang badan tikus	Penggaris (Yoeker)	Panjang badan tikus dalam satuan centimeter (cm)	Numerik
<i>Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1)</i>	Hormon <i>Insulin Like Growth Factor-1</i> diperoleh melalui sampel darah yang diambil di hari ke-31 pada jantung tikus.	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Thermo Fisher Scientific)	Hasil perhitungan hormon IGF-1 dalam satuan picogram per milliliter (ng/mL)	Numerik

3.8 Alat dan Bahan

3.8.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas: penggaris, timbangan digital, sonde lambung, kandang tikus, masker, dan sarung tangan, inkubator, ELISA reader, ELISA washer, tissue lyser, mikropipet 1000 μ m, mikropipet 10-200 μ m, sentrifuse, kulkas, timbangan analitik.

3.8.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: hewan tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley, asupan probiotik,

pakan *ad libitum*, air, reagen ELISA kit (*antibodi capture* dan deteksi, standar IGF-1).

3.9 Prosedur Penelitian

3.9.1 Persiapan Hewan Uji

Model hewan normal diberikan makanan secara *ad libitum*, sedangkan model hewan yang mengalami malnutrisi menerima 30% lebih sedikit makanan dibandingkan dengan rata-rata konsumsi kelompok normal. Proses pembatasan nutrisi dimulai 10 hari sebelum dikirimkan menuju tempat penelitian. Kriteria yang digunakan untuk menilai kondisi kurang gizi adalah berdasarkan berat badan, yang selama percobaan dipertahankan pada penurunan sekitar 10–15% dari berat badan awal pada hari ke-10, idealnya tidak melebihi 13% (Da Fonseca dkk., 2025).

Hewan uji dibiarkan beradaptasi dengan lingkungannya di dalam kandang selama 7 hari dengan suhu 20-25°C dengan kelembapan sekitar 45-55%. Kandang harus memiliki ventilasi udara yang baik, selalu dijaga higienitasnya, 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 malnutrisi dan normal untuk tikus normal. Sebelum percobaan, tikus dipuaskan selama kurang lebih 1x18 jam, tetapi tetap diberi minum *ad libitum* (Wati dkk., 2024).

3.9.2 Penentuan Dosis Probiotik

Probiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah probiotik bubuk. Probiotik mengandung bakteri dengan jumlah $>1 \times 10^8$ CFU/gr (berdasarkan label pada produk). Probiotik ini telah memperoleh izin edar dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) sebagai asupan probiotik. Dosis pemberian probiotik mengacu pada konversi dosis manusia ke tikus dan modifikasi penelitian sebelumnya, yaitu dengan melarutkan 0,1 gram dengan 1 mL air sehingga konsentrasi

menjadi $>10^7$ CFU/mL (Da Fonseca dkk., 2025; Purnasari, Mayangsari, dkk., 2021; Purnasari, Nasihun, dkk., 2021).

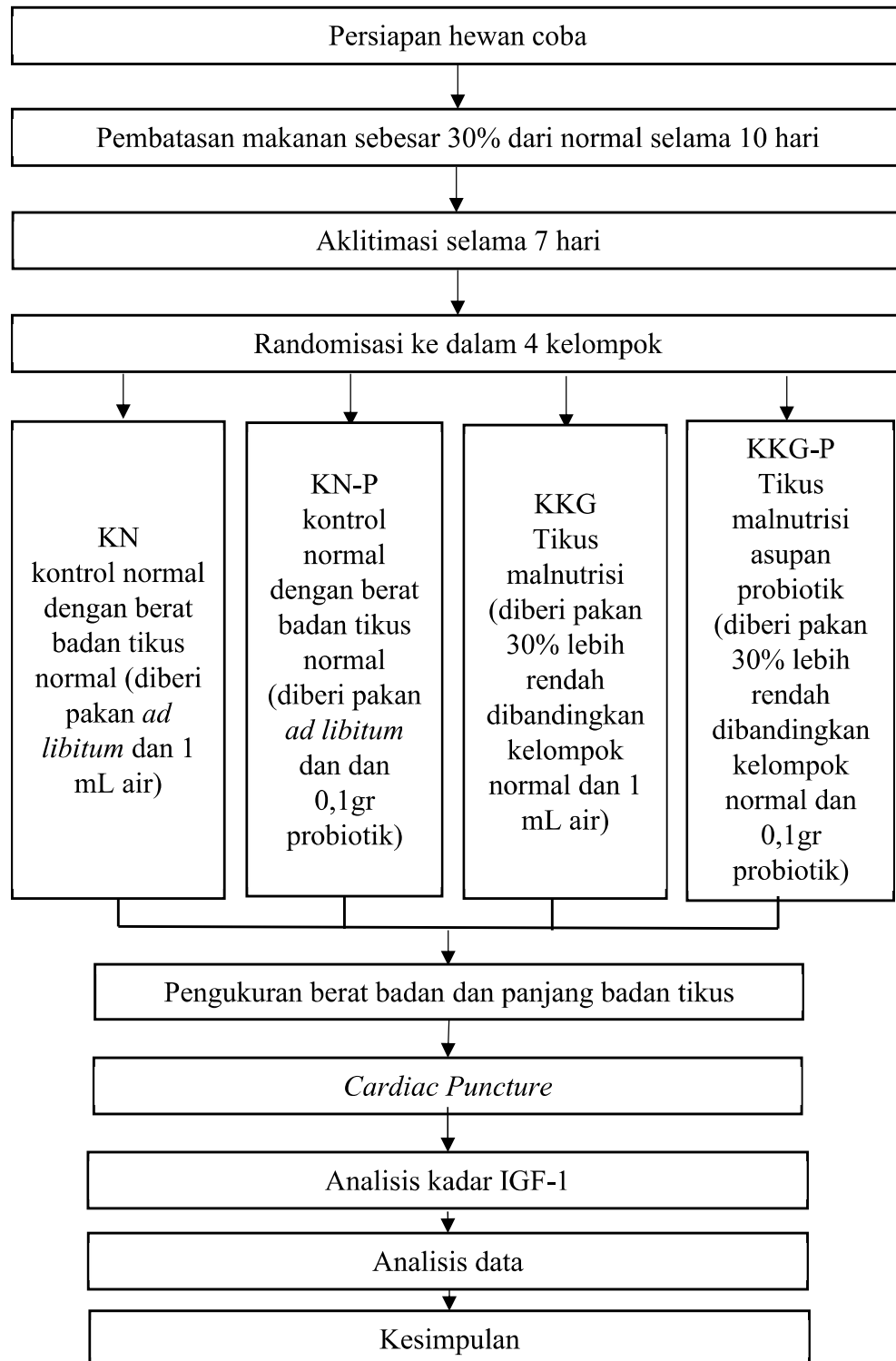
3.9.3 Pengukuran Berat Badan dan Panjang Badan

Pada akhir penelitian tikus dilakukan penimbangan berat badan dan panjang badan akhir. Penimbangan berat badan dilakukan sebelum tikus dianestesi. Tikus diletakan pada timbangan digital dengan ketelitian 1 gr. Pengukuran panjang badan tikus dilakukan segera setelah dianestesi. Tikus ditempatkan dalam posisi terlentang, pengukuran menggunakan penggaris dari ujung hidung ke anus (Devina dkk., 2024).

3.9.4 Pengukuran Kadar IGF-1

Pada akhir penelitian tikus dianestesi menggunakan isoflurane dan darah tikus kemudian diambil melalui *cardiac puncture* untuk mengukur kadar IGF-1 pada setiap tikus. Sampel plasma yang diperoleh kemudian disentrifugasi pada kecepatan 1000 rpm, selama 20 menit dengan suhu antara 5°C untuk memisahkan komponen darah. Selanjutnya, kadar IGF-I diukur menggunakan kit ELISA (ELK1136). Hasil pengukuran diperoleh berdasarkan nilai densitas optik dan konsentrasi logaritmik dari pemeriksaan ELISA, yang kemudian dibaca menggunakan ELISA reader pada panjang gelombang 450 nm selama 1 menit setelah penambahan larutan penghenti (*stop solution*). Data tersebut selanjutnya digunakan untuk pembuatan kurva standar dan pembacaan hasil ELISA menggunakan perangkat lunak AssayFit Pro. (Widyani dkk., 2019)

3.10 Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

3.11 Analisis Data

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, maka dilanjut dengan uji Analisis Bivariat menggunakan *One-Way Anova*. Nilai yang didapat pada uji *One-Way Anova* adalah $p < 0,005$, maka hasil yang ditunjukkan adalah terdapat adanya pengaruh dari asupan probiotik terhadap berat badan, panjang badan, dan kadar IGF-1 pada tikus jantan sehingga hipotesis nol (H_0) diterima. 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. Jika data tidak berdistribusi normal, maka akan dilakukan uji *Kruskal-Wallis* (Widyani dkk., 2019).

3.12 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No. 3561/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Sejumlah konklusi dari penelitian ini, yaitu

1. Pada kelompok kurang gizi dan kelompok normal secara rerata didapatkan peningkatan berat badan dengan pemberian probiotik, tetapi nilai $p > 0.05$ tidak bermakna untuk perbedaan peningkatan panjang badan antara 2 kelompok;
2. Pada kelompok kurang gizi dan kelompok normal secara rerata didapatkan peningkatan panjang badan dengan pemberian probiotik, tetapi nilai $p > 0.05$ tidak bermakna untuk perbedaan peningkatan panjang badan antara 2 kelompok;
3. Pada kelompok kurang gizi (KKG) secara rerata didapatkan peningkatan kadar *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) plasma dengan pemberian probiotik (KKG-P), tetapi nilai $p > 0.05$ tidak bermakna untuk perbedaan tersebut; Namun, pada kelompok normal (KN) didapatkan perbedaan yang signifikan $p < 0.05$ dengan pemberian probiotik (KN-P);
4. Penemuan ini mengindikasikan bahwa probiotik dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada kasus kurang gizi.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan, peneliti menyarankan untuk mempertimbangkan beberapa hal untuk penelitian selanjutnya

1. Melakukan penelitian dengan pemberian *re-feeding* sehingga dapat melihat bagaimana dampak probiotik apabila asupan nutrisi diperbaiki,

2. Mempertimbangkan untuk menggunakan model tikus kurang gizi lain atau memperbanyak hewan uji coba *drop out* hingga 20%, dan
3. Melakukan penelitian untuk mengetahui kadar IGF-1 pada otot sebagai salah satu reseptor IGF-1.

DAFTAR PUSTAKA

- Adepoju, A. A., & Allen, S. 2019. Malnutrition in developing countries: nutrition disorders, a leading cause of ill health in the world today. *Paediatrics and Child Health*. 29(9):394–400.
- Afni, N., & Riana, H. 2024. Malnutrition in Children Is Associated with Low Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels. *Science Midwifery*. 12(5):1723–1727.
- Agritubella, S. M., Uthia, R., & Rosy, A. 2023. An Overview of Wasting and Stunting based on Nutritional Status Assessment for Toddlers. *INCH : Journal of Infant and Child Healthcare*. 2(1):28–32.
- 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*. 11001717.
- Blum, W. F., Alherbish, A., Alsagheir, A., El Awwa, A., Kaplan, W., Koledova, E., dkk. 2018. The growth hormone–insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine Connections*. 7(6):R212–R222.
- Bourdon, C., Lelijveld, N., Thompson, D., Dalvi, P. S., Gonzales, G. B., Wang, D., dkk. 2019. Metabolomics in plasma of Malawian children 7 years after surviving severe acute malnutrition: “ChroSAM” a cohort study. *EBioMedicine*. 45464–472.
- Contino, K. F., Yadav, H., & Shiozawa, Y. 2022. The gut microbiota can be a potential regulator and treatment target of bone metastasis. *Biochemical Pharmacology*. 197114916.

- Da Fonseca, S. T. O., Alves, C. C., Dias, C. T., & 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*. 132112680.
- Devina, K. E., Indarto, D., Susilawati, T. N., & Wiboworini, B. 2024. The effects of raja banana (*Musa acuminata*) peel extract on body weight, body mass index, body fat percentage, and visceral fat mass in male rats with obesity. *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)*. 12(2):115.
- Ferreira, H. D. S. 2020. Anthropometric assessment of children's nutritional status: a new approach based on an adaptation of Waterlow's classification. *BMC Pediatrics*. 20(1):65.
- 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.
- Gao, X., Tian, F., Wang, X., Zhao, J., Wan, X., Zhang, L., dkk. 2015. Leucine Supplementation Improves Acquired Growth Hormone Resistance in Rats with Protein-Energy Malnutrition. *PLOS ONE*. 10(4):e0125023.
- Gatya, M., Fibri, D. L. N., Utami, T., Suroto, D. A., & Rahayu, E. S. 2022. Gut Microbiota Composition in Undernourished Children Associated with Diet and Sociodemographic Factors: A Case–Control Study in Indonesia. *Microorganisms*. 10(9):1748.
- Guarner, F., Sanders, M. E., Szajewska, H., Cohen, H., Eliakim, R., Herrera-deGuise, C., dkk. 2024. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 58(6):533–553.
- Hawkes, C. P., & Grimberg, A. 2015. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*. 13(2):499–511.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., dkk. 2014. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 11(8):506–514.

- Ibrahim, I., Syamala, S., Ayariga, J. A., Xu, J., Robertson, B. K., Meenakshisundaram, S., dkk. 2022. Modulatory Effect of Gut Microbiota on the Gut-Brain, Gut-Bone Axes, and the Impact of Cannabinoids. *Metabolites*. 12(12):1247.
- Kazemi, A., Soltani, S., Ghorabi, S., Keshtkar, A., Daneshzad, E., Nasri, F., dkk. 2020. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clinical Nutrition*. 39(3):789–819.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2023. *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 Dalam Angka*.
- Kjaer, T. W., Grenov, B., Yaméogo, C. W., Fabiansen, C., Iuel-Brockdorff, A.-S., Cichon, B., dkk. 2021. Correlates of serum IGF-1 in young children with moderate acute malnutrition: a cross-sectional study in Burkina Faso. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 114(3):965–972.
- Lengelé, L., Bruyère, O., Beudart, C., Reginster, J.-Y., & Locquet, M. 2021. Impact of Malnutrition Status on Muscle Parameter Changes over a 5-Year Follow-Up of Community-Dwelling Older Adults from the SarcoPhAge Cohort. *Nutrients*. 13(2):407.
- Li, R., Miao, Z., Liu, Y., Chen, X., Wang, H., Su, J., dkk. 2024. The Brain–Gut–Bone Axis in Neurodegenerative Diseases: Insights, Challenges, and Future Prospects. *Advanced Science*. 11(38):2307971.
- Marco, M. L., Sanders, M. E., Gänzle, M., Arrieta, M. C., Cotter, P. D., De Vuyst, L., dkk. 2021. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 18(3):196–208.
- Meena, N., Suman, R. L., Topia, J., & Yadav, M. 2025. Study of thyroid hormone status in severely malnourished children. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 12(3):369–374.
- Merenstein, D., Guzzi, J., & Sanders, M. E. 2019. More Information Needed on Probiotic Supplement Product Labels. *Journal of General Internal Medicine*. 34(12):2735–2737.
- Morales, F., Montserrat-de La Paz, S., Leon, M. J., & Rivero-Pino, F. 2023. Effects of Malnutrition on the Immune System and Infection and the Role of

Nutritional Strategies Regarding Improvements in Children's Health Status: A Literature Review. *Nutrients*. 16(1):1.

Park, H., Kim, S.-H., & Lee, K.-A. 2025. Protective effects of *Lactobacillus plantarum* strain against protein malnutrition-induced muscle atrophy and bone loss in juvenile mice. *PloS One*. 20(1):e0317197.

Pekmez, C. T., Dragsted, L. O., & Brahe, L. K. 2019. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition – The role of short chain fatty acids. *Clinical Nutrition*. 38(2):615–630.

Pham, T.-P.-T., Raoult, D., & Million, M. 2019. IGF1 levels in children with severe acute malnutrition after nutritional recovery: A good predictor for children's long-term health status. *EBioMedicine*. 459–10.

Pratiwi, R., Rahmadi, F. A., Anam, M. S., Pratiwi, J., & Mexitalia, M. 2025. Association of short chain fatty acid profile and nutritional intake of malnourished children in Indonesia. *Progress in Nutrition*. 27(2):16962.

Profir, M., Enache, R. M., Roşu, O. A., Pavelescu, L. A., Creţoiu, S. M., & Gaspar, B. S. 2025. Malnutrition and Its Influence on Gut sIgA–Microbiota Dynamics. *Biomedicines*. 13(1):179.

Purnasari, P. W., Mayangsari, C. P., & Yuniarifa, C. 2021. The Effects of Probiotic and Zinc on Hemoglobin Levels in Malnourished Rats. *Amerta Nutrition*. 5(4):341.

Purnasari, P. W., Nasihun, T., & Zulaikhah, S. T. 2021. Effects of Single or Combined
Supplementation of Probiotics and Zinc on Histological Features of Ileum, Glucagon
Like Peptide-1 and Ghrelin Levels in Malnourished Rats. *Folia Medica*. 63(1):59–66.

Rading, F. 2023. Hubungan Stunting Dengan Maturasi Skeletal [Bachelor, Universitas Hasanuddin]. <https://repository.unhas.ac.id/id/eprint/40955/>

Sarita, B., Samadhan, D., Hassan, M. Z., & Kovaleva, E. G. 2025. A comprehensive review of probiotics and human health-current prospective and applications. *Frontiers in Microbiology*. 151487641.

- Schwarzer, M., Makki, K., Storelli, G., Machuca-Gayet, I., Srutkova, D., Hermanova, P., dkk. 2016. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science*. 351(6275):854–857.
- Steell, L., Gray, S. R., Russell, R. K., MacDonald, J., Seenan, J. P., Wong, S. C., dkk. 2021. Pathogenesis of Musculoskeletal Deficits in Children and Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 13(8):2899.
- Wati, P., Ilyas, S., & Yurnadi. 2024. *Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian* (1 ed.). Medan: USU Press.
- Widyani, N. M. S., Yolanda, S., & Taslim, D. 2019. Rats' Liver and Plasma Insulin-Like Growth Factor (IGF-1) Treated with Combination of Aerobic Exercise and Continuous Environmental Enrichment [Skripsi, Universitas Indonesia]. <https://lib.ui.ac.id>
- Witkowska-Sędek, E., & Pyrzak, B. 2020. Chronic inflammation and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis. *Central European Journal of Immunology*. 45(4):469–475.
- World Health Organization. 2024. *Fact sheets - Malnutrition*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
- Zeng, Q., Feng, X., Hu, Y., Su, S., Luo, B. R., & Chen, J. 2025. Dysbiosis of gut microbiota with enriched pro-inflammatory species in children with idiopathic short stature: a case-control study. *Scientific Reports*. 15(1):19779.
- Zheng, J., Wittouck, S., Salvetti, E., Franz, C. M. A. P., Harris, H. M. B., Mattarelli, P., dkk. 2020. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 70(4):2782–2858.
- Zulaikhah, S. T., & Purnasari, P. W. 2021. Pengaruh Kombinasi Probiotik dan Zinc terhadap Berat Badan Tikus Malnutrisi. *Jurnal Penelitian Kesehatan "SUARA FORIKES"* (Journal of Health Research "Forikes Voice"). 12(2):Article 2.