

**PENGARUH ASUPAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHID (MDA) HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus*)
MODEL KURANG GIZI**

(Skripsi)

Oleh

GASELA ZALIANI BALQIS

2218011060



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**PENGARUH ASUPAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHID (MDA) HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus*)
MODEL KURANG GIZI**

Oleh

GASELA ZALIANI BALQIS

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 KADAR MALONDIALDEHID
(MDA) HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus*)
MODEL KURANG GIZI**

Nama Mahasiswa : **Gasela Zalianti Balqis**

No. Pokok Mahasiswa : 2218011060

Program Studi : Pendidikan Dokter

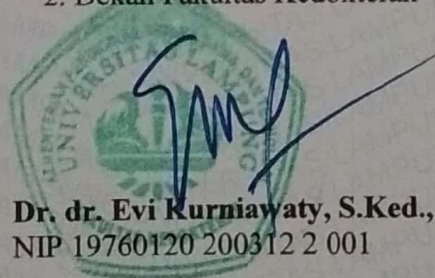
Fakultas : Kedokteran



Dr. dr. Khairun Nisa Berawi,
M.Kes., AIFO-K, FISCN
NIP 19740226001122002

dr. Maya Ganda Ratna, M. Biomed
NIP 19870812020122012

2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

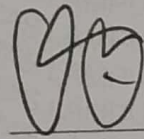
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

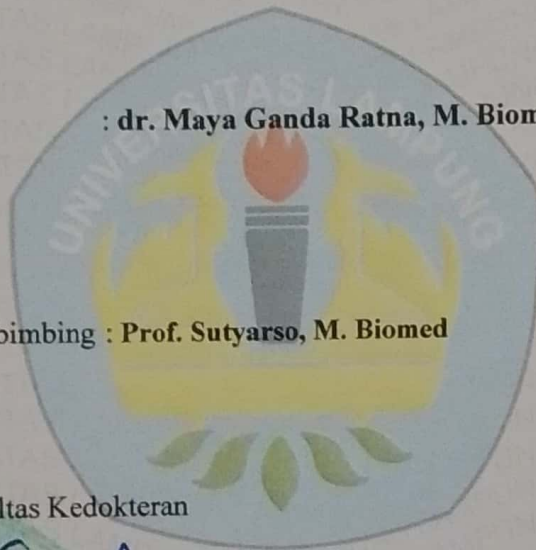
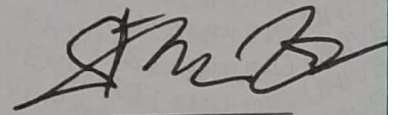
Ketua : **Dr. dr. Khairun Nisa Berawi,**
M.Kes., AIFO-K, FISCN



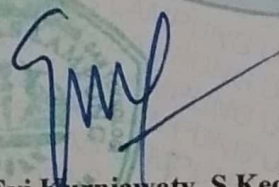
Sekretaris : **dr. Maya Ganda Ratna, M. Biomed**



Penguji
Bukan Pembimbing : **Prof. Sutyarso, M. Biomed**



2. Dekan Fakultas Kedokteran


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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **22 Desember 2025**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Gasela Zaliani Balqis

NPM : 2218011060

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Pengaruh Asupan Probiotik terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) 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, 22 Desember 2025

Mahasiswa,



Gasela Zaliani Balqis

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama lengkap Gasela Zaliani Balqis, biasa disapa Gasela, lahir di Kota Serang, Banten pada tanggal 18 Juli 2003. Penulis adalah anak pertama dari 2 bersaudara dari Bapak M. Ali Agu Isnadianto (Alm) dan Ibu Yanti Marnis. Saat ini penulis berdomisili di Kabupaten Kampar, Riau. Perjalanan akademis penulis dimulai di SDN 2 Serang, berlanjut ke SMP Islam Al Azhar 11 Serang, dan diselesaikan di SMAN CMBBS. Kecintaan penulis pada bidang sains mengantarkan penulis untuk melanjutkan studi di Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung pada tahun 2022.

Selama menjadi mahasiswa, penulis tidak hanya fokus pada akademik, tetapi juga berupaya mengembangkan diri melalui lomba-lomba ilmiah di tingkat nasional, seperti menjadi Finalis *Literature Review* dalam Lomba MESENTERICA FK Unila tahun 2022, Finalis *Literature Review* dalam Lomba EXIT FK Unand pada awal tahun 2023, hingga meraih Juara 1 Lomba *Literature Review* dalam Lomba INTERMEDISCO pada pertengahan tahun 2023. Penulis juga pernah mendapatkan pendanaan Program Kreativitas Mahasiswa bidang Riset Eksakta (PKM RE) dari Kemdikbudristek pada akhir tahun 2023. Selain itu, penulis juga mendapat kepercayaan sebagai Asisten Dosen Fisiologi sejak tahun 2023. Penulis juga aktif berpartisipasi dalam organisasi CIMSA (*Center for Indonesian Medical Student Activities*), penulis diamanahkan sebagai *Local Officer on Research Exchange* CIMSA FK Unila untuk periode 2024-2025 dan *Secretary General* CIMSA Indonesia untuk periode 2025-2026.

***“And seek, with the (wealth) which
Allah has bestowed to you, the
Hereafter, and do not forget your share
(enjoyment) of this world, and do good
(to others) as Allah has done good to
you, and do not make mischief in the
land. Indeed, Allah does not like those
who do mischief”.***

– QS. Al-Qasas/28:77–

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “PENGARUH ASUPAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID (MDA) HEPAR 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, 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. Maya Ganda Ratna, 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. Prof. Sutyarso, M. Biomed, selaku Pembahas, 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. Ibunda Yanti Marnis yang tidak pernah berhenti berjuang memberikan limpahan doa, kasih sayang, kesabaran, serta dukungan moril dan materil yang tak terhingga sejak penulis lahir hingga seterusnya. Adik Kenza Zalian Al Fatih yang selalu menjadi penyemangat di kala penulis lelah. Ayahanda M. Ali Agu Isnadianto (Alm), terima kasih atas segala cinta dan kenangan hidup yang tak akan pernah penulis lupakan, semoga tenang di sisi-Nya.
9. Inas Qonita, Jihan Siti Muthmainah, Joyce Cecilia, dan Rafa Naulia yang telah menjadi pendengar setia, selalu ada untuk memberikan dukungan tulus, dan menemani penulis melewati masa sulit selama proses perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.
10. Rais Amaral Haq dan Norbertus Marcell Prayogi sebagai rekan seperjuangan penelitian penulis, atas segala diskusi yang mencerahkan, kerja sama tim, dan semangat yang saling menguatkan dalam menyelesaikan penelitian ini.
11. *Member* SCORE CIMSA FK Unila sebagai rekan yang selalu menjadi tempat pulang dan tempat untuk membangun kembali visi dan misi besar yang kita bangun bersama
12. *Officials* CIMSA Indonesia 2025-2026 sebagai rekan yang membantu penulis tumbuh menjadi individu dengan *soft skills* yang lebih baik
13. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;

14. 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;
15. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu memilih berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses 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, 22 Desember 2025

Penulis

Gasela Zaliani Balqis

ABSTRACT

THE EFFECT OF PROBIOTIC INTAKE ON MALONDIALDEHYDE (MDA) LEVELS IN THE LIVER OF UNDERNUTRITION MODEL OF RATS (*Rattus norvegicus*)

By

GASELA ZALIANI BALQIS

Background: Undernutrition is a global health problem that triggers systemic oxidative stress and organ damage. Malondialdehyde (MDA) is a biomarker of damage from lipid peroxidation. Gut microbiota dysbiosis contributes to this pathophysiology through the *gut-liver* axis. Probiotics potentially modulate the microbiota and reduce oxidative stress. This study aimed to analyze the effect of probiotic intake on liver MDA levels in undernourished rat (*Rattus norvegicus*) models.

Methods: This experimental posttest-only controlled group study used 28 male Sprague-Dawley rats, divided into 4 groups (KN, KNP, KKG, KKGP; n = 6/group). The undernutrition model was induced by 30% feed restriction. Probiotic groups received an oral multi-strain suspension ($>1 \times 10^7$ CFU/g). Liver MDA was measured by the TBARS method. Data were analyzed using Welch's ANOVA and Games-Howell post-hoc tests because variances were not homogeneous ($p < 0.001$).

Results: There was a highly significant difference in *mean* MDA levels among the groups (Welch's, $p < 0.001$). The *mean* MDA of the KKG group (28.7 ± 1.07 nmol/mL) was significantly higher than the KN group (24.3 ± 2.39 nmol/mL) ($p = 0.018$). The *mean* MDA of the KKGP group (21.9 ± 1.00 nmol/mL) was significantly lower than the KKG group ($p < 0.001$). There was no significant difference between the KN and KNP groups ($p = 0.982$).

Conclusions: Probiotic intake significantly reduces liver MDA levels in undernourished rats, supporting its role in reducing hepatic oxidative stress via modulation of the *gut-liver* axis. Probiotics have potential as an adjuvant therapy.

Keywords: Liver, Undernutrition, Malondialdehyde, Probiotics, Oxidative Stress

ABSTRAK

PENGARUH ASUPAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID (MDA) HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus*) MODEL KURANG GIZI

Oleh

GASELA ZALIANI BALQIS

Latar Belakang: Kurang gizi merupakan masalah kesehatan global yang memicu stres oksidatif sistemik dan kerusakan organ. Malondialdehid (MDA) adalah biomarker kerusakan akibat peroksidasi lipid. Disbiosis mikrobiota usus berkontribusi pada patofisiologi ini melalui sumbu usus-hati. Probiotik berpotensi memodulasi mikrobiota dan mengurangi stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh asupan probiotik terhadap kadar MDA hepar pada tikus (*Rattus norvegicus*) model kurang gizi.

Metode: Penelitian eksperimental *posttest only controlled group* menggunakan 28 tikus jantan Sprague Dawley, dibagi 4 kelompok (KN, KNP, KKG, KKGP; n = 6/kelompok). Model kurang gizi diinduksi dengan restriksi pakan 30%. Kelompok probiotik menerima suspensi *multi-strain* ($>1 \times 10^7$ CFU/g) oral. MDA hepar diukur dengan TBARS. Data dianalisis menggunakan Uji *Welch's* ANOVA dan *post-hoc Games-Howell* karena varians tidak homogen ($p < 0,001$).

Hasil: Terdapat perbedaan rerata MDA yang sangat signifikan antar kelompok (*Welch's*, $p < 0,001$). Rerata MDA KKG ($28,7 \pm 1,07$ nmol/mL) signifikan lebih tinggi dari KN ($24,3 \pm 2,39$ nmol/mL) ($p = 0,018$). Rerata MDA KKGP ($21,9 \pm 1,00$ nmol/mL) signifikan lebih rendah dari KKG ($p < 0,001$). Tidak ada perbedaan signifikan antara KN dan KNP ($p = 0,982$).

Kesimpulan: Asupan probiotik signifikan menurunkan kadar MDA hepar pada tikus kurang gizi, mendukung perannya mengurangi stres oksidatif hepatik via modulasi sumbu usus hati. Probiotik berpotensi sebagai terapi adjuvan.

Kata Kunci: Hepar, Kurang Gizi, Malondialdehid, Probiotik, Stres Oksidatif

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
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	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	6
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Kurang Gizi	7
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi	7
2.1.2 Patofisiologi Kurang Gizi	9
2.1.3 Model Hewan Coba Kurang Gizi	10
2.2 Stres Oksidatif	11
2.2.1 Definisi Stres Oksidatif	11
2.2.2 Hubungan Kurang Gizi dengan Stres Oksidatif	12
2.2.3 Dampak Stres Oksidatif	12
2.3 Malondialdehid (MDA)	13
2.3.1 Definisi dan Struktur MDA	13
2.3.2 MDA sebagai Biomarker Stres Oksidatif	14

2.3.3 Kadar MDA pada Kondisi Kurang Gizi	14
2.3.4 Uji Kadar MDA pada Hepar	15
2.4 Probiotik.....	18
2.4.1 Definisi Probiotik.....	18
2.4.2 Mekanisme Kerja Probiotik	19
2.4.3 Peran Probiotik sebagai Antioksidan	19
2.4.4 Tinjauan Studi Efek Probiotik terhadap MDA	20
2.5 Kerangka Teori	22
2.6 Kerangka Konsep	22
2.7 Hipotesis Penelitian	23
BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1 Metode Penelitian	24
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	24
3.3.1 Populasi Penelitian.....	24
3.3.2 Sampel Penelitian	25
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	26
3.4.1 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>)	26
3.4.2 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>).....	26
3.5 Kriteria Sampel	26
3.5.1 Kriteria Inklusi	26
3.5.2 Kriteria Eksklusi	26
3.6 Kelompok Perlakuan.....	26
3.7 Definisi Operasional	27
3.8 Instrumen dan Bahan Penelitian	27
3.8.1 Instrumen Penelitian	27
3.8.2 Bahan Penelitian	27
3.9 Prosedur dan Alur Penelitian	28
3.9.1 Prosedur Penelitian	28
3.9.2 Alur Penelitian	32
3.9.3 Analisis Data.....	33
3.10 Etika Penelitian	33

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1 Hasil Penelitian	34
4.1.1 Analisis Kadar MDA Hepar Tikus	34
4.1.2 Hasil Uji Prasyarat Analisis	35
4.1.3 Hasil Analisis Bivariat (Pengujian Hipotesis)	36
4.2 Pembahasan.....	38
4.2.1 Validitas Model Kurang Gizi.....	38
4.2.2 Hasil Pengaruh Asupan Probiotik pada Kurang Gizi	39
4.2.3 Pembahasan Pengaruh Probiotik pada Kondisi Normal	40
4.2.4 Sintesis dan Pemenuhan Kesenjangan Ilmiah	41
4.2.5 Keterbatasan Penelitian.....	41
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	43
5.1 Simpulan	43
5.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	56

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Definisi Operasional.....	27
4.1 Kadar MDA Hepar Tikus.....	34
4.2 <i>Normality Test (Shapiro-Wilk)</i>	35
4.3 <i>Homogeneity of Variances Test (Levene's)</i>	36
4.4 <i>One-Way ANOVA (Welch's)</i>	37
4.5 <i>Games-Howell Post-Hoc Test MDA</i>	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Kategori Malnutrisi	7
2.2 Klasifikasi Malnutrisi Energi Protein.....	8
2.3 <i>Sprague Dawley Rats</i>	10
2.4 Redox Homeostasis Stres Oksidatif	11
2.5 MDA dan TBA.....	13
2.6 <i>Gut-liver Axis</i>	16
2.7 Stres Oksidatif	17
2.8 Kerangka Teori.....	22
2.9 Kerangka Konsep	22
3.1 Alur Penelitian	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Pernyataan <i>Ethical Clearance</i> Penelitian	57
Lampiran 2. Hasil Analisis Penelitian	58
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian.....	59

DAFTAR SINGKATAN

CAT	: <i>Catalase</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
LDS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCFA	: <i>Short-Chain Fatty Acid</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kurang gizi merupakan satu dari tiga masalah malnutrisi yang memiliki prevalensi tinggi di dunia. Berdasarkan laporan *Joint Child Malnutrition Estimates* 2025 yang dipublikasikan oleh UNICEF, WHO, dan World Bank, tercatat sekitar 150,2 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami *stunting* dan 42,8 juta anak mengalami *wasting* di seluruh dunia (WHO, 2025). Walaupun prevalensi malnutrisi pada anak menunjukkan tren penurunan dalam dua dekade terakhir, laju penurunannya masih terlalu lambat untuk mencapai target *Sustainable Development Goal* 2.2 yaitu mengakhiri segala bentuk malnutrisi pada tahun 2030. Kondisi ini menegaskan bahwa masalah kurang gizi tetap menjadi tantangan besar kesehatan masyarakat global, termasuk di Indonesia (Shekar *et al.*, 2024).

Merujuk pada data survei nasional, prevalensi *stunting* di Indonesia menunjukkan tren perbaikan selama kurun waktu 2013 hingga 2024, yaitu dari 27,6% menjadi 19,8%. Meskipun terjadi penurunan substansial dalam satu dekade terakhir, angka *stunting* di Indonesia saat ini masih tergolong cukup tinggi (Kementerian Kesehatan RI, 2025). Berdasarkan parameter WHO, angka prevalensi *stunting* sebesar 19,8% termasuk dalam kategori sedang, namun angka ini berada di batas atas yang hampir menyentuh ambang batas kategori tinggi yaitu 20% (WHO, 2023; De Onis *et al.*, 2019). Di Provinsi Lampung, angka *stunting* pada balita juga masih cukup tinggi dengan jumlah balita sangat pendek dan pendek sebanyak 19,4% (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2022). Penelitian terbaru di wilayah kerja Puskesmas Kota Karang Bandar Lampung melaporkan prevalensi *stunting*

mencapai 25,2% dengan jumlah balita terdampak sebanyak 80 anak (Sari *et al.*, 2024). Intervensi berbasis antropometri seperti pengukuran berat badan atau tinggi badan mungkin tidak cukup untuk mengidentifikasi kondisi kekurangan gizi secara dini atau subklinis. Salah satu pendekatan yang lebih sensitif untuk evaluasi tahap awal adalah deteksi melalui biomarker, seperti malondialdehid (MDA). Pengukuran biomarker ini penting untuk mengevaluasi stres oksidatif yang timbul akibat defisiensi nutrisi dan dapat mengungkap kerusakan jaringan bahkan sebelum gejala antropometri tampak, sehingga mendukung intervensi gizi yang lebih terarah, cepat, dan tepat sasaran (Mađra-Gackowska *et al.*, 2023).

Secara fisiologis, kondisi kurang gizi memaksa tubuh untuk masuk ke dalam status katabolik yang ditandai dengan pemecahan simpanan energi internal, seperti jaringan lemak (lipolisis) dan otot (proteolisis) untuk memenuhi kebutuhan energi basal. Respons adaptif ini sering disertai inflamasi sistemik tingkat rendah yang secara biokimia justru meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Masalah ini diperparah karena defisiensi nutrisi juga melumpuhkan sistem pertahanan. Tubuh kekurangan mikronutrien esensial (seperti selenium, seng, dan tembaga) yang berfungsi sebagai kofaktor vital untuk mengaktifkan enzim antioksidan endogen, misalnya *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPx). Ketidakseimbangan fatal antara lonjakan dan lumpuhnya kapasitas antioksidan ini berpuncak pada kondisi stres oksidatif (Simões-Alves *et al.*, 2023). Stres oksidatif kemudian memicu kerusakan molekuler, terutama proses peroksidasi lipid pada membran sel. Proses ini menghasilkan produk akhir yang relatif stabil, yaitu MDA yang banyak digunakan sebagai biomarker untuk menilai tingkat kerusakan seluler. Tingginya kadar MDA dalam serum atau jaringan, seperti hati (hepar), dapat mencerminkan tingkat keparahan kerusakan oksidatif yang sedang berlangsung akibat ketidakseimbangan tersebut (Chen *et al.*, 2025; Tarigan *et al.*, 2024).

Keterkaitan antara kurang gizi dan stres oksidatif ini telah terkonfirmasi dalam berbagai penelitian. Studi pada hewan coba yang diberi diet defisiensi protein maupun pembatasan energi melaporkan adanya peningkatan signifikan kadar MDA pada serum dan jaringan organ (Shrivastava *et al.*, 2018; da Fonseca *et al.*, 2025). Temuan ini sejalan dengan penelitian pada manusia, di mana anak dengan *stunting* (kekurangan gizi kronis) juga ditemukan memiliki kadar MDA yang lebih tinggi dibandingkan anak dengan status gizi normal, yang menegaskan adanya kerusakan oksidatif akibat malnutrisi (Tarigan *et al.*, 2024).

Selain mekanisme biokimia, jalur penting lain yang menghubungkan kurang gizi dengan stres oksidatif adalah melalui perubahan *gut microbiota*. Kondisi kurang gizi diketahui dapat memicu disbiosis, yakni pergeseran komposisi mikrobiota yang ditandai dengan berkurangnya bakteri menguntungkan dan meningkatnya patogen oportunistik. Disbiosis ini secara langsung memperburuk penyerapan nutrisi dan meningkatkan inflamasi pada mukosa usus (Iddrisu *et al.*, 2021; Musazadeh *et al.*, 2023). Lebih lanjut, kerusakan mikrobiota ini berperan penting dalam mengganggu sumbu usus hepar (*gut-liver axis*). Disbiosis dapat memperburuk permeabilitas *barrier* usus, sehingga meningkatkan jumlah endotoksin, misalnya Lipopolisakarida (LPS) yang lolos dari usus masuk ke sirkulasi portal. Penting untuk diketahui bahwa tingkat toksisitas LPS bergantung pada struktur Lipid A-nya. Pada kondisi disbiosis, terjadi dominasi bakteri patogen (seperti *E. coli*) yang menghasilkan LPS dengan struktur Lipid A heksa-asilasi (enam rantai asil), yang memiliki afinitas sangat kuat terhadap reseptor TLR4 (*Toll-Like Receptor 4*) sehingga memicu respons pro-inflamasi yang hebat. Hal ini berbeda dengan mikrobiota fisiologis (seperti *Bacteroides*) yang menghasilkan LPS dengan struktur penta- atau tetra-asilasi yang bersifat imunogenik lemah atau bahkan antagonis terhadap TLR4 untuk menjaga toleransi imun. Paparan LPS patogen yang berkelanjutan ini akan menuju ke hati, memicu respons inflamasi yang kuat, dan pada akhirnya memperkuat kondisi stres oksidatif di hepatosit (Tume *et*

al., 2025). Oleh karena itu, modulasi *gut microbiota*, misalnya melalui intervensi probiotik yang memproduksi asam lemak rantai pendek atau *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) untuk memperkuat barrier usus menjadi salah satu target potensial dalam intervensi gizi untuk mengurangi beban oksidatif di hati (Wu *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023).

Menindaklanjuti peran *gut microbiota* dalam patofisiologi kurang gizi, salah satu intervensi yang dapat diteliti adalah penggunaan probiotik (Markowiak-Kope & Slizewska, 2020; Paiandeh *et al.*, 2024). Sejumlah bukti ilmiah telah menunjukkan potensi probiotik dalam mengurangi stres oksidatif. Sebuah meta-analisis, melaporkan bahwa suplementasi probiotik secara signifikan menurunkan kadar MDA pada berbagai kondisi penyakit metabolik (Musazadeh *et al.*, 2023). Sebagai contoh, pemberian *strain* spesifik seperti *Levilactobacillus brevis* MG511 pada tikus dengan cedera hati akibat etanol terbukti signifikan menurunkan kadar MDA hati. Studi terkait pada sel HepG2 (hepatosit) juga menemukan bahwa probiotik tersebut dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, seperti SOD dan GPx yang menunjukkan kapasitas probiotik untuk memperkuat sistem pertahanan antioksidan di organ hati (Lee *et al.*, 2021; Jung *et al.*, 2022).

Meskipun demikian, terdapat kesenjangan ilmiah yang signifikan dalam literatur. Sebagian besar penelitian probiotik terbaru cenderung berfokus pada kondisi penyakit metabolik atau cedera hati akibat diet tinggi lemak, alkohol, atau toksin (Patel *et al.*, 2022; Mohammed *et al.*, 2024). Penelitian yang secara khusus menggunakan model hewan kurang gizi dan mengukur biomarker stres oksidatif langsung di jaringan hati masih sangat terbatas. Selain itu, studi klinis pada anak kurang gizi pun umumnya hanya mengevaluasi parameter antropometri (berat dan tinggi badan), sementara bukti biokimia mengenai perbaikan status oksidatif masih jarang dilaporkan (Paiandeh *et al.*, 2024).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini penting dilakukan untuk menjawab kesenjangan tersebut, yakni apakah pemberian probiotik dapat menurunkan kadar MDA pada model tikus kurang gizi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti mekanistik mengenai potensi probiotik dalam menurunkan stres oksidatif akibat malnutrisi, serta menjadi dasar bagi pengembangan intervensi gizi preventif maupun terapeutik di masa depan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, apakah terdapat pengaruh pemberian asupan probiotik terhadap perubahan konsentrasi MDA pada jaringan hepar tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley model kurang gizi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian asupan probiotik terhadap perubahan konsentrasi MDA pada jaringan hepar tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley model kurang gizi.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui kadar MDA pada jaringan hepar tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley model kurang gizi yang diberi asupan probiotik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai pedoman bagi masyarakat dalam melakukan skrining awal terhadap kondisi kurang gizi dengan menggunakan parameter MDA.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat meningkatkan kesadaran masyarakat tentang peran probiotik dalam mengurangi efek kurang gizi, sekaligus menjadi bahan edukasi untuk pencegahan masalah gizi.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar dan acuan bagi penelitian klinis selanjutnya mengenai manfaat probiotik terhadap konsentrasi MDA pada tubuh.

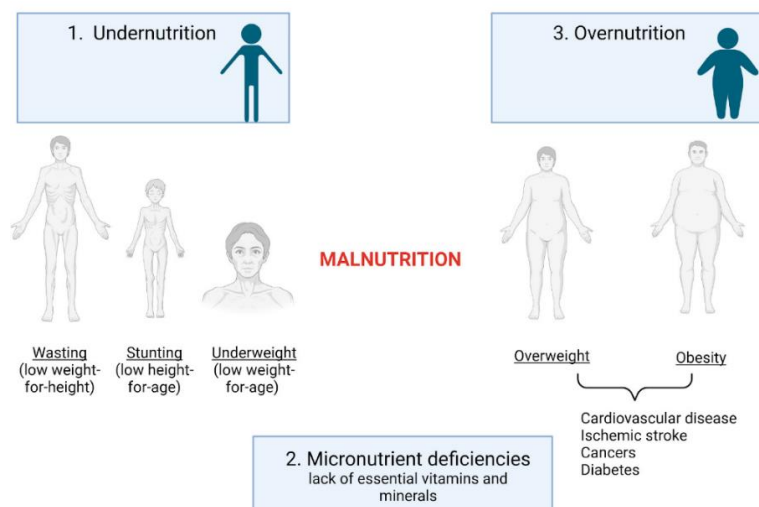
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kurang Gizi

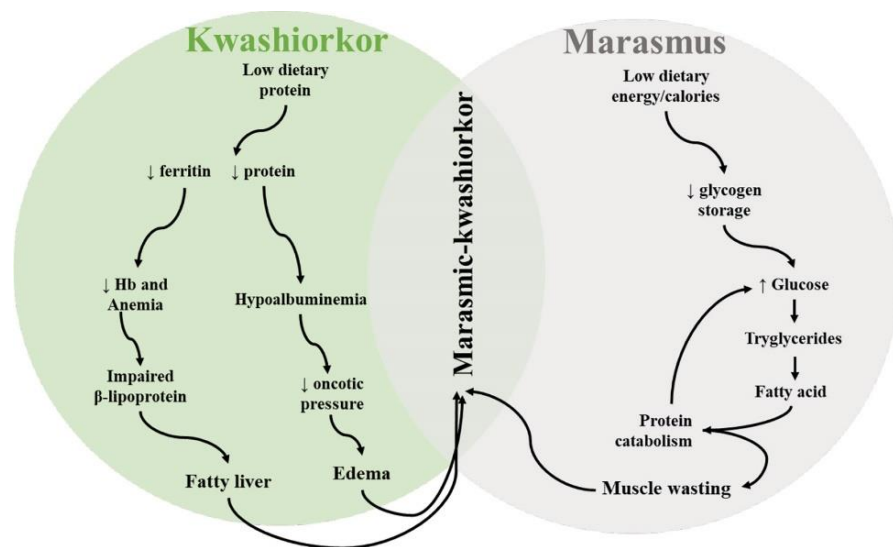
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Kurang gizi atau malnutrisi secara luas didefinisikan sebagai kondisi ketidakseimbangan nutrisi di dalam tubuh (WHO, 2024). Definisi ini mencakup spektrum "tiga beban malnutrisi" (*triple burden of malnutrition*), yang terdiri dari *undernutrition* (kurang gizi, termasuk *stunting* dan *wasting*), defisiensi mikronutrien (kelaparan tersembunyi), dan *overnutrition* (kelebihan gizi, termasuk obesitas) (WHO, 2024; Popkin *et al.*, 2017). Di Indonesia, *undernutrition* tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan (Siramaneerat *et al.*, 2024). Meskipun prevalensi stunting nasional menunjukkan tren penurunan, angkanya masih tergolong tinggi (Kementerian Kesehatan RI, 2025), termasuk di Provinsi Lampung (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2022).



Gambar 2.1 Kategori Malnutrisi
Sumber: (Profir *et al.*, 2025)

Dalam konteks penelitian ini, fokus utama adalah *undernutrition*, yang secara klasik dikenal sebagai Malnutrisi Energi Protein (MEP) atau *Protein Energy Malnutrition* (PEM) (Titi-Lartey & Daley, 2025). MEP adalah kondisi patologis yang disebabkan oleh asupan energi dan/atau protein yang tidak adekuat dalam jangka waktu tertentu sehingga tidak mampu memenuhi kebutuhan metabolik tubuh (Reber *et al.*, 2019).



Gambar 2.2 Klasifikasi Malnutrisi Energi Protein
Sumber: (Michael *et al.*, 2022)

Secara klinis, MEP pada anak diklasifikasikan ke dalam dua bentuk utama, yaitu kwashiorkor dan marasmus (Syah *et al.*, 2025). Kwashiorkor didominasi oleh defisiensi protein yang parah, ditandai dengan adanya edema bilateral (bengkak pada kedua kaki), hepatomegali (pembesaran hati), dan perubahan dermatologis (Syah *et al.*, 2025; Titi-Lartey & Daley, 2025). Sebaliknya, marasmus adalah hasil dari defisiensi energi (kalori) yang kronis, yang bermanifestasi sebagai *wasting* (pengurutan) parah pada otot dan jaringan lemak subkutan tanpa adanya edema (Titi-Lartey & Daley, 2025). Seringkali ditemukan pula bentuk campuran (marasmik kwashiorkor) yang menunjukkan gejala dari kedua kondisi tersebut. Untuk standarisasi diagnosis pada orang dewasa, kriteria global seperti *Global*

Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) juga telah diusulkan, yang menggabungkan kriteria fenotipik, misalnya IMT rendah dan etiologi, misalnya asupan makan rendah atau inflamasi (Cederholm *et al.*, 2025).

2.1.2 Patofisiologi Kurang Gizi

Patofisiologi kurang gizi adalah proses adaptasi metabolik yang kompleks terhadap asupan nutrisi yang tidak memadai (Dipasquale *et al.*, 2020). Secara fisiologis, tubuh merespons kekurangan energi dengan beralih ke status katabolik untuk mempertahankan fungsi organ vital. Pada tahap awal (fase I), tubuh akan memobilisasi simpanan glikogen di hati untuk mempertahankan kadar glukosa darah (Deng, 2024). Setelah simpanan glikogen habis (dalam <24 jam), tubuh memasuki fase adaptasi (fase II), di mana terjadi glukoneogenesis (pembentukan glukosa baru) dari asam amino (hasil proteolisis otot) dan gliserol (hasil lipolisis jaringan lemak) (Deng, 2024; Bier, 2017).

Secara biokimia, proses lipolisis ini juga menghasilkan badan keton (ketogenesis) sebagai sumber energi alternatif, terutama untuk otak, guna menghemat pemecahan protein otot (Dipasquale *et al.*, 2020; Bier, 2017). Jika kondisi ini berlanjut, tubuh akan memasuki fase dekompensasi (fase III), di mana proteolisis otot kembali menjadi masif untuk memenuhi kebutuhan energi, yang menyebabkan *wasting* parah (Deng, 2024).

Pada defisiensi protein spesifik (kwashiorkor), mekanisme biokimia utamanya adalah kegagalan sintesis protein viseral oleh hati, seperti albumin. Kegagalan sintesis albumin ini menyebabkan hipoalbuminemia, yang menurunkan tekanan onkotik plasma dan mengakibatkan kebocoran cairan dari pembuluh darah ke jaringan

interstisial, bermanifestasi secara fisiologis sebagai edema (Triawanti, 2019).

2.1.3 Model Hewan Coba Kurang Gizi

Untuk memahami mekanisme patofisiologi dan menguji intervensi terapeutik, penelitian praklinis sangat bergantung pada model hewan coba (Smith & Reyes, 2017). Tikus spesies *Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley atau Wistar dan Mus musculus adalah model yang paling umum digunakan dalam penelitian gizi (Ardianto & Nugraha, 2023). Alasan utamanya adalah karena tikus memiliki kesamaan metabolisme energi dan sistem fisiologis pencernaan dengan manusia, serta mudah dikelola dan memiliki siklus hidup yang pendek (Zikrah *et al.*, 2024; Shahzad *et al.*, 2025).



Gambar 2.3 *Sprague Dawley Rats*
Sumber: (Janvier, 2017)

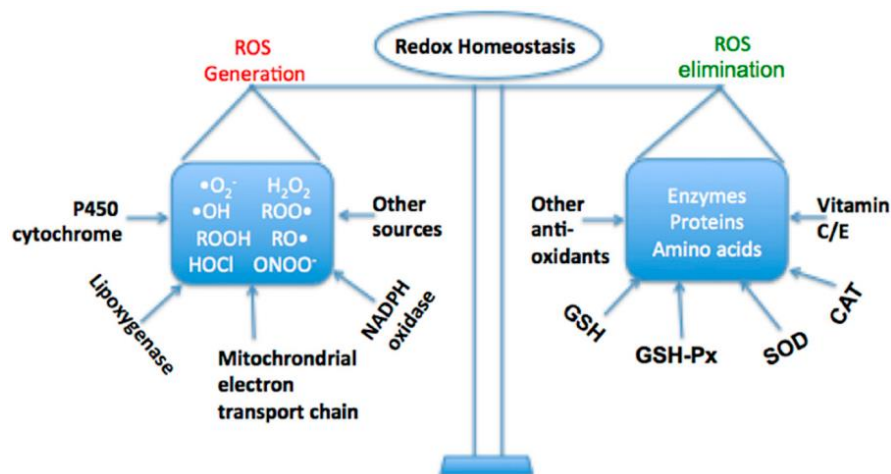
Beberapa metode induksi malnutrisi telah divalidasi, namun yang paling sering digunakan adalah modifikasi diet (Smith & Reyes, 2017). Model marasmus (defisiensi kalori) umumnya dibuat dengan memberikan restriksi kalori, misalnya memberikan pakan 30-50% lebih sedikit dari jumlah yang dikonsumsi kelompok *kontrol ad libitum* (Kamajaya *et al.*, 2025; Nasution P R, 2018). Model kwashiorkor (defisiensi protein) dibuat dengan memberikan pakan yang isokalori (jumlah kalori sama dengan kontrol) tetapi kandungan

proteinnya sangat rendah (misalnya 3-5% kasein), sementara kontrol mendapat pakan protein normal (misalnya 18-20% kasein) (Anggraeny *et al.*, 2016).

2.2 Stres Oksidatif

2.2.1 Definisi Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah sebuah kondisi ketidakseimbangan biokimia di dalam sel (Pizzino *et al.*, 2017). Kondisi ini terjadi ketika produksi spesies oksigen reaktif melebihi kapasitas sistem pertahanan antioksidan endogen untuk menetralkannya (Ramdiana & Legiran, 2023). ROS, seperti radikal superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil (OH) yang sangat reaktif adalah produk sampingan yang tak terhindarkan dari metabolisme aerobik normal, terutama dari rantai transpor elektron di mitokondria (Pizzino *et al.*, 2017; Sies, 2020). Untuk melawan ROS, tubuh memiliki sistem pertahanan antioksidan yang kompleks, yang terbagi menjadi dua kelompok. Sistem enzimatik mencakup SOD, GPx, dan katalase (CAT). Sistem non enzimatik mencakup molekul seperti *glutathion* (GSH), vitamin E (α -tokoferol), vitamin C (asam askorbat), dan koenzim Q10. Ketika keseimbangan antara pro-oksidan (ROS) dan antioksidan ini terganggu, ROS yang berlebih akan menyerang makromolekul seluler dan menyebabkan kerusakan.



Gambar 2.4 Redox Homeostasis Stres Oksidatif
Sumber: (Li *et al.*, 2015)

2.2.2 Hubungan Kurang Gizi dengan Stres Oksidatif

Kurang gizi dan stres oksidatif memiliki hubungan timbal balik yang saling memperburuk (Triawanti, 2019; Mađra-Gackowska *et al.*, 2023). Kondisi malnutrisi memicu stres oksidatif melalui dua mekanisme utama yang terjadi secara simultan (Mastorci *et al.*, 2017).

Pertama, kondisi kurang gizi (terutama defisiensi protein dan kalori) memicu respons katabolik dan inflamasi sistemik tingkat rendah (Mađra-Gackowska *et al.*, 2023; Luo *et al.*, 2017). Proses katabolisme dan inflamasi ini sendiri secara aktif meningkatkan produksi ROS oleh sel-sel imun (seperti neutrofil dan makrofag) dan di mitokondria (Mastorci *et al.*, 2017; Luo *et al.*, 2017).

Kedua dan yang paling krusial, kurang gizi menyebabkan penipisan sistem pertahanan antioksidan (Triawanti, 2019). Defisiensi mikronutrien esensial, seperti selenium (kofaktor GPx), seng (kofaktor SOD), tembaga (kofaktor SOD), dan mangan (kofaktor Mn-SOD) yang menyebabkan enzim-enzim tersebut tidak dapat disintesis atau tidak aktif (Mađra-Gackowska *et al.*, 2023). Selain itu, asupan antioksidan dari diet (seperti vitamin E dan C) juga menurun drastis, semakin melumpuhkan kapasitas antioksidan total tubuh (Mastorci *et al.*, 2017). Hasil akhirnya adalah ketidakseimbangan fatal, yaitu produksi ROS melonjak sementara pertahanan antioksidan runtuh, yang berpuncak pada kondisi stres oksidatif (Triawanti, 2019).

2.2.3 Dampak Stres Oksidatif

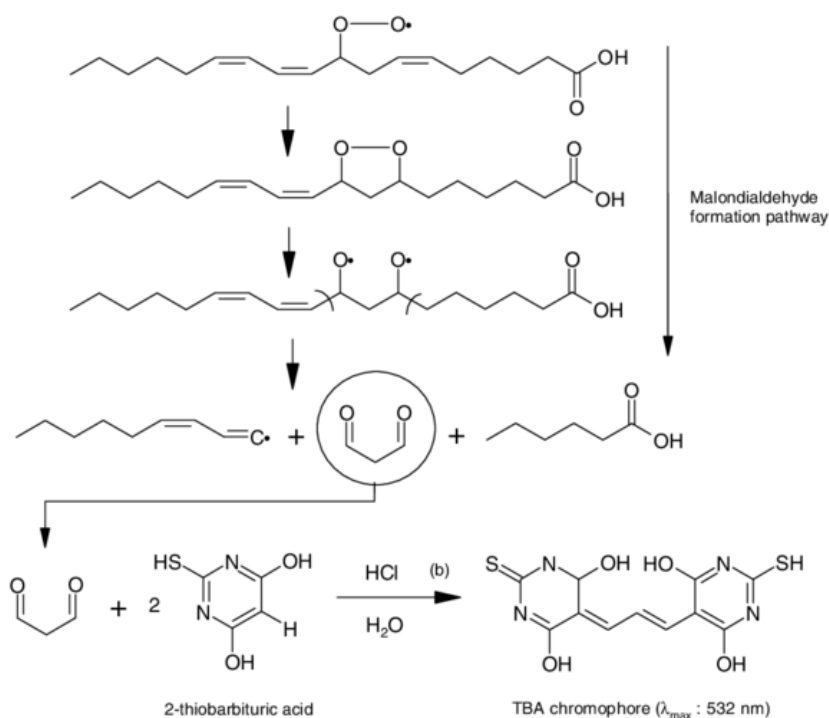
ROS yang berlebih akibat stres oksidatif akan menyerang makromolekul seluler, termasuk protein (menyebabkan denaturasi), DNA (menyebabkan mutasi), dan lipid. Target yang paling rentan adalah asam lemak tak jenuh ganda atau *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA) yang menyusun membran sel (Barrera *et al.*, 2018).

Serangan radikal bebas, seperti OH pada PUFA ini memicu reaksi berantai yang dikenal sebagai peroksidasi lipid. Proses ini merusak struktur dan integritas membran sel, mengganggu fluiditasnya, dan mendeaktivasi protein serta reseptor yang tertanam di membran (Triawanti, 2019). Peroksidasi lipid tidak hanya merusak membran sel tempat ia terjadi, tetapi juga menghasilkan produk sampingan sekunder yang bersifat toksik dan reaktif (Barrera *et al.*, 2018). Produk akhir ini, seperti aldehida (contohnya MDA dan 4-hydroxynonenal (4-HNE)), dapat berdifusi dan menyebarkan kerusakan ke bagian sel lain atau bahkan ke sel tetangga, serta dapat bereaksi dengan DNA dan protein, sehingga memperparah kerusakan sel (Milkovic *et al.*, 2023).

2.3 Malondialdehid (MDA)

2.3.1 Definisi dan Struktur MDA

Malondialdehid (MDA) adalah senyawa dialdehida organik sederhana dengan rumus kimia $C_3H_4O_2$ (Sulaiman Alief & Sangging, 2024).



Gambar 2.5 MDA dan TBA
Sumber: (Laguerre *et al.*, 2007)

MDA merupakan salah satu produk akhir yang paling dikenal dan paling banyak dipelajari dari proses peroksidasi lipid, khususnya dari pemecahan PUFA seperti asam arakidonat dan asam linoleat (Sulaiman Alief & Sangging, 2024; Tsikas, 2017). Meskipun sangat reaktif dan tidak stabil dalam bentuk bebasnya, MDA dapat bereaksi dengan molekul lain di sekitarnya, termasuk asam tiobarbiturat (TBA) (Ghani *et al.*, 2017).

2.3.2 MDA sebagai Biomarker Stres Oksidatif

MDA adalah produk hilir yang relatif stabil dari peroksidasi lipid, kadarnya sering digunakan sebagai biomarker untuk mengukur tingkat stres oksidatif dan kerusakan seluler yang telah terjadi (Tsikas, 2017; Cui *et al.*, 2018). Peningkatan kadar MDA dalam cairan biologis, seperti plasma, serum atau jaringan, seperti hati dan otak secara langsung mencerminkan peningkatan aktivitas peroksidasi lipid dan kerusakan oksidatif (Cui *et al.*, 2018).

Metode yang paling umum digunakan untuk mengukur MDA adalah uji TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*). Prinsip uji TBARS adalah reaksi antara MDA dengan *Thiobarbituric Acid* (TBA) dalam kondisi asam (pH rendah) dan suhu tinggi (90-100°C). Reaksi ini menghasilkan aduk berwarna merah muda (MDA-TBA₂) yang dapat diukur serapannya secara spektrofotometri pada panjang gelombang sekitar 532 nm. Meskipun demikian, uji TBARS memiliki keterbatasan karena reagen TBA juga dapat bereaksi dengan aldehida lain yang ada dalam sampel, sehingga spesifisitasnya tidak 100% (Ghani *et al.*, 2017). Metode yang lebih spesifik seperti Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC) atau kit ELISA kini juga sering digunakan untuk kuantifikasi yang lebih akurat (Cui *et al.*, 2018).

2.3.3 Kadar MDA pada Kondisi Kurang Gizi

Keterkaitan langsung antara kondisi kurang gizi dan peningkatan kadar MDA telah dibuktikan secara konsisten dalam berbagai studi

hewan dan manusia (Tarigan *et al.*, 2024). Penelitian pada model tikus yang diinduksi diet rendah protein (defisiensi protein) menunjukkan peningkatan kadar MDA yang signifikan di serum, hati, dan otak dibandingkan dengan kelompok kontrol yang bergizi baik (de Carvalho *et al.*, 2020; Schneider *et al.*, 2024). Peningkatan MDA ini ditemukan berkorelasi negatif dengan penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, GPx, dan katalase di jaringan yang sama (de Carvalho *et al.*, 2020).

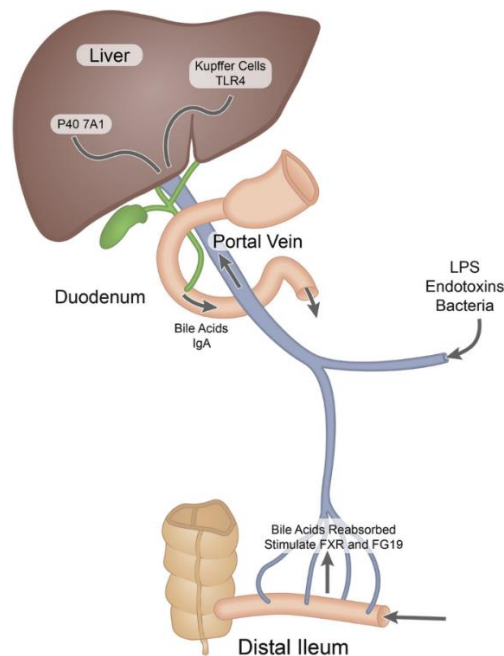
Temuan praklinis ini sejalan dengan studi observasional pada manusia. Sebuah tinjauan sistematis pada tahun 2024 menyimpulkan bahwa anak-anak yang mengalami *stunting* (manifestasi kurang gizi kronis) memiliki kadar MDA serum yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan anak-anak dengan status gizi normal. Hal ini menegaskan bahwa kondisi kurang gizi, baik akut maupun kronis, menempatkan tubuh dalam keadaan stres oksidatif sistemik yang dapat diukur melalui biomarker MDA (Tarigan *et al.*, 2024)

2.3.4 Uji Kadar MDA pada Hepar

Hepar (hati) adalah organ kelenjar internal terbesar dalam tubuh, yang secara anatomis terletak di kuadran kanan atas rongga abdomen (Trefts *et al.*, 2017). Keunikan hepar yang paling krusial bagi penelitian ini adalah suplai darah ganda yang dimilikinya (Rui, 2023). Hepar menerima darah kaya oksigen dari arteri hepatika (sekitar 25%) dan darah kaya nutrisi dari vena porta hepatika (sekitar 75%) (Kmieć, 2021). Vena porta ini mengumpulkan darah dari seluruh saluran pencernaan (lambung, usus halus, dan usus besar), yang berarti hepar adalah organ "garis depan" yang pertama kali memproses, memetabolisme, dan menyaring semua zat yang diserap dari usus (Albillos *et al.*, 2020). Secara mikroskopis, hepar tersusun atas sel-sel fungsional utama yaitu hepatosit (pusat metabolisme) dan sel-sel imun

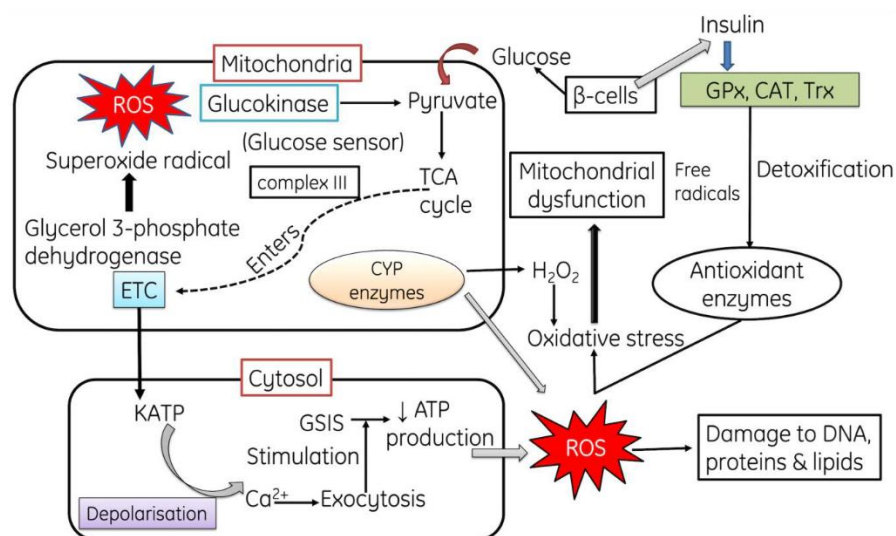
residen yang disebut sel *Kupffer* (makrofag) yang melapisi sinusoid (Dixon *et al.*, 2021).

Secara fisiologis, hepar berfungsi sebagai pusat metabolisme tubuh, bertanggung jawab atas sintesis protein vital (seperti albumin), metabolisme lipid, dan glukoneogenesis (Rui, 2023). Namun, fungsi imunologisnya sama pentingnya. Berkat posisi anatomisnya yang unik, hepar berfungsi sebagai "filter" utama untuk mencegah komponen bakteri dari usus memasuki sirkulasi sistemik (Kmieć, 2021). Hubungan anatomis dan fisiologis yang erat antara usus dan hati ini dikenal sebagai sumbu usushepar (Tripathi *et al.*, 2018). Dalam konteks patofisiologi kurang gizi, terjadi disbiosis (ketidakseimbangan) *gut microbiota* yang merusak integritas barrier usus (*leaky gut*) (Bodkhe *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2020). Kerusakan barrier ini memungkinkan produk bakteri pro inflamasi, terutama lipopolisakarida (LPS), untuk "bocor" (translokasi) dari lumen usus ke dalam sirkulasi vena porta.



Gambar 2.6 Gut-liver Axis
Sumber: (Quigley, 2020)

Pemilihan jaringan hepar sebagai lokasi pengukuran biomarker MDA dalam penelitian ini adalah yang paling tepat secara mekanistik. Hepar adalah organ pertama dan utama yang menerima paparan LPS yang ditranslokasikan dari usus (Albillos *et al.*, 2020). LPS ini secara langsung mengaktifasi sel *Kupffer* di hepar, yang kemudian melepaskan badai sitokin pro inflamasi (seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan IL-6) (Dixon *et al.*, 2021). Respons inflamasi masif di hepar ini memicu produksi ROS atau radikal bebas secara berlebihan di dalam hepatosit (Kmieć, 2021). Selain itu, kondisi kurang gizi sendiri (khususnya defisiensi protein) telah melumpuhkan hepar secara biokimia, menurunkan kemampuannya untuk mensintesis enzim antioksidan endogen (seperti GPx) yang membutuhkan kofaktor mikronutrien (Putri & Yuliana, 2022). Oleh karena itu, hepar adalah "medan pertempuran" utama di mana kegagalan pertahanan antioksidan bertemu dengan serangan inflamasi dari usus, menjadikannya lokasi ideal untuk mengukur kerusakan oksidatif spesifik organ.



Gambar 2.7 Stres Oksidatif
Sumber: (Hajam *et al.*, 2022)

Meskipun stres oksidatif dapat diukur di sampel lain, penggunaannya memiliki interpretasi yang berbeda. Pilihan yang paling umum adalah serum atau plasma. Pengukuran MDA di serum memang valid, namun hanya mencerminkan status stres oksidatif sistemik (Giera & Tsikas,

2017). Peningkatan MDA di serum bersifat non spesifik, nilainya merupakan akumulasi kerusakan dari berbagai organ yang terdampak malnutrisi, termasuk dari pemecahan otot (proteolisis) atau kerusakan otak (Ram *et al.*, 2021; Olaniyi *et al.*, 2018). Sampel lain seperti jaringan otak atau usus juga dapat digunakan, namun tidak akan menjawab hipotesis spesifik tentang dampak *gut-liver axis* (Tsikas, 2017). Dengan demikian, pengukuran MDA langsung di jaringan hepar memberikan bukti yang jauh lebih kuat dan spesifik untuk membuktikan bahwa stres oksidatif terjadi di organ target utama yang dihipotesiskan, yaitu sebagai akibat langsung dari mekanisme patofisiologi yang berpusat di sumbu usus hepar.

2.4 Probiotik

2.4.1 Definisi Probiotik

Probiotik didefinisikan secara resmi oleh panel ahli WHO/FAO, dan ditegaskan kembali oleh ISAPP (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*), sebagai mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup, memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya (Hill *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2022). Definisi ini mengandung tiga syarat utama, yaitu probiotik harus dalam keadaan hidup saat dikonsumsi, diberikan dalam dosis adekuat, umumnya 10^6 hingga 10^9 *Colony Forming Units* (CFU) per hari dan harus memiliki manfaat kesehatan yang terbukti secara klinis pada inang (Hill *et al.*, 2014; Markowiak & Ślizewska, 2017).

Sebagian besar probiotik yang digunakan saat ini berasal dari dua genus utama bakteri asam laktat (BAL) dan *Bifidobacterium*. Genus yang paling umum adalah *Lactobacillus* yang baru-baru ini direklasifikasi menjadi beberapa genus baru seperti *Lacticaseibacillus*, *Limosilactobacillus*, dan *Levilactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, dan *Streptococcus*. Selain bakteri, ragi

non-patogen *Saccharomyces boulardii* juga diakui sebagai probiotik (Markowiak-Kope & Slizewska, 2020; Dewi *et al.*, 2021).

2.4.2 Mekanisme Kerja Probiotik

Manfaat probiotik dimediasi melalui beberapa mekanisme kompleks di saluran cerna, yang tidak hanya berdampak lokal tetapi juga sistemik (Hou *et al.*, 2022). Mekanisme utamanya meliputi:

1. Modulasi mikrobiota usus: probiotik berperan dalam menjaga keseimbangan flora usus (eubiosis). Mereka bersaing dengan bakteri patogen untuk nutrisi dan tempat pelekatan di mukosa usus (dikenal sebagai kompetisi eksklusif) serta menghasilkan zat antimikroba (seperti bakteriosin dan asam organik) yang menekan pertumbuhan patogen (Hou *et al.*, 2022; Komalasari *et al.*, 2023).
2. Peningkatan fungsi *barrier* usus: probiotik dapat memperkuat integritas *barrier* epitel usus. Beberapa strain merangsang produksi mucus dan protein *tight junction* (seperti zonulin dan occludin), sehingga mengurangi permeabilitas usus atau kondisi "*leaky gut*" (Zheng *et al.*, 2023).
3. Modulasi sistem imun: probiotik berinteraksi dengan sel-sel imun di *Gut-Associated Lymphoid Tissue* (GALT). Interaksi ini dapat memodulasi respons imun, baik dengan merangsang imunitas bawaan maupun dengan menyeimbangkan respons sel T (Th1/Th2/Th17) dan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 (Hou *et al.*, 2022).
4. Peningkatan absorpsi zat gizi: probiotik dapat berkontribusi pada perbaikan status gizi. Mereka memproduksi SCFA yang menurunkan pH kolon, sehingga meningkatkan kelarutan dan absorpsi mineral penting seperti kalsium, magnesium, dan seng (Komalasari *et al.*, 2023; Bielak & Kolisek, 2021).

2.4.3 Peran Probiotik sebagai Antioksidan

Selain mekanisme di atas, probiotik memiliki kapasitas yang signifikan untuk mengurangi stres oksidatif sistemik melalui

mekanisme langsung dan tidak langsung (Wass Thilakarathna *et al.*, 2021).

1. Mekanisme langsung: beberapa *strain* probiotik memiliki kemampuan antioksidan intrinsik. Mereka dapat menghasilkan molekul antioksidan, seperti GSH dan folat, mengkelat (mengikat) ion logam pro-oksidan, seperti Fe^{2+} dan Cu^{2+} , dan memproduksi enzim antioksidan mereka sendiri, seperti SOD dan CAT (Wang *et al.*, 2017).
2. Mekanisme tidak langsung (via *gut-liver axis*): Ini adalah mekanisme yang paling relevan secara klinis untuk penyakit sistemik. Sumbu usus-hati (*gut-liver axis*) adalah komunikasi dua arah antara usus dan hati. Seperti dijelaskan sebelumnya, probiotik memperkuat barrier usus. Penguatan ini secara signifikan mengurangi translokasi (kebocoran) komponen pro-inflamasi bakteri, terutama Lipopolisakarida (LPS) dari bakteri Gram-negatif, dari lumen usus ke sirkulasi darah portal (Laivacuma *et al.*, 2025). Penurunan beban LPS (endotoksemia metabolik) yang masuk ke hati (hepar) akan mengurangi aktivasi sel *Kupffer* dan respons inflamasi di hati. Dengan menekan sumber inflamasi kronis yang berasal dari usus ini, probiotik secara tidak langsung menurunkan produksi ROS dan stres oksidatif di hepatosit (sel hati) (Wass Thilakarathna *et al.*, 2021; Laivacuma *et al.*, 2025).

2.4.4 Tinjauan Studi Efek Probiotik terhadap MDA

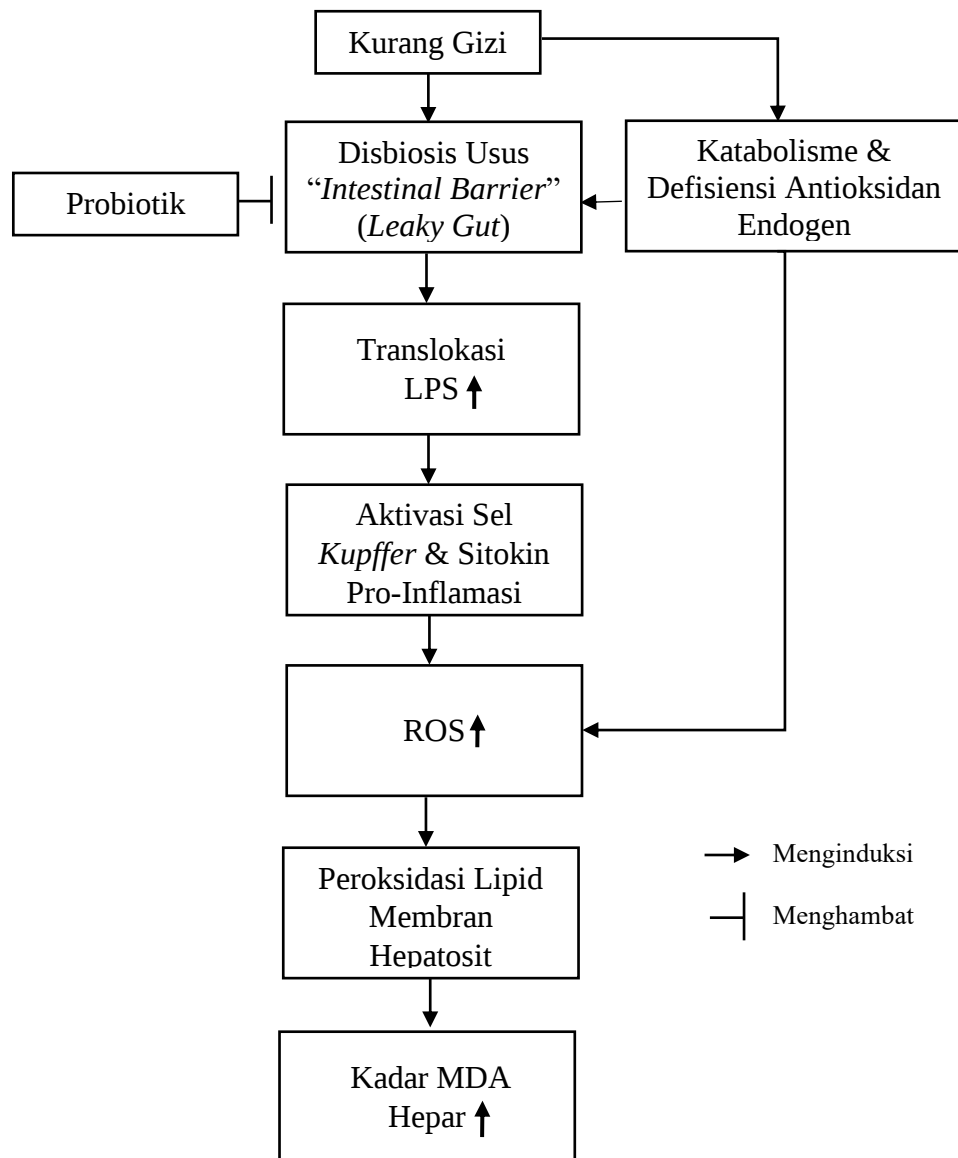
Bukti klinis dan praklinis yang mengaitkan intervensi probiotik dengan penurunan kadar MDA semakin berkembang. Sebuah meta-analisis terbaru (2022) yang mengevaluasi studi pada manusia dengan berbagai penyakit (termasuk diabetes tipe 2, NAFLD, dan penyakit ginjal) menyimpulkan bahwa suplementasi probiotik dan sinbiotik secara signifikan menurunkan kadar MDA serum, sekaligus meningkatkan kapasitas antioksidan total (TAC) (Adijaya *et al.*, 2023). Studi pada hewan coba dengan model diet tinggi lemak juga

menunjukkan bahwa strain probiotik spesifik (seperti *Lactobacillus plantarum*) mampu menurunkan MDA di jaringan hati sekaligus meningkatkan aktivitas enzim SOD dan GPx (Cao *et al.*, 2023).

Namun, terdapat kesenjangan ilmiah (*research gap*) yang signifikan dalam literatur. Sebuah tinjauan sistematis (2022) tentang peran probiotik pada kondisi malnutrisi menemukan bahwa sebagian besar studi berfokus pada perbaikan enzim antioksidan, dan sangat sedikit penelitian yang secara spesifik mengukur MDA, terutama pada model hewan kurang gizi (Zaetun *et al.*, 2018). Selain itu, penelitian klinis pada anak kurang gizi juga umumnya berfokus pada parameter antropometri (peningkatan berat badan dan tinggi badan) sebagai hasil akhir. Studi yang ada belum banyak membuktikan secara biokimia apakah perbaikan status gizi tersebut juga disertai dengan penurunan kerusakan oksidatif (seperti MDA) di organ vital seperti hati (Permana Ratumanan *et al.*, 2023; Candra, 2020).

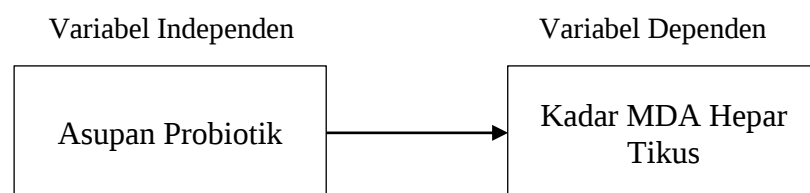
2.5 Kerangka Teori

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



Gambar 2.8 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

Ho:

Pemberian asupan probiotik pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley model kurang gizi tidak menurunkan kadar MDA

Ha:

Pemberian asupan probiotik pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley model kurang gizi menurunkan pada kadar MDA.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian dengan studi eksperimental laboratorium *posttest only controlled group design* yang menguji efek pengaruh pemberian probiotik terhadap konsentrasi MDA 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 (Yolanda *et al.*, 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 (Yolanda *et al.*, 2019).

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah asupan probiotik.

3.4.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar MDA pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley model kurang gizi.

3.5 Kriteria Sampel

3.5.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley
2. Tikus dengan berat berkurang sebesar 10-15% dari berat awal
3. Tikus dengan berat 150-200 g untuk tikus normal
4. Tikus berusia 8 minggu

3.5.2 Kriteria Eksklusi

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

3.6 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 (KNP), 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 (KKGP).

3.7 Definisi Operasional

Tabel 3.1 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
Malondialdehid (MDA)	Kadar malondialdehid yang diperoleh melalui sampel hepar tikus	Spektrofotometer UV-Vis	Hasil perhitungan kadar MDA dalam satuan nmol/mL atau μ M	Numerik

3.8 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.8.1 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan mencakup alat untuk pemeliharaan, perlakuan, pembedahan, dan analisis TBARS. Untuk pemeliharaan hewan, digunakan kandang tikus, tempat makan, dan botol air. Pengukuran massa hewan uji menggunakan timbangan digital dan timbangan analitik. Untuk proses perlakuan dan pembedahan, disiapkan spuit 1 ml, toples anestesi, meja bedah, gunting bedah, gunting kecil, pinset, masker, dan sarung tangan. Instrumen laboratorium untuk preparasi sampel hepar meliputi tabung *homogenizer*, tabung reaksi, tabung *eppendorf*, mikropipet, *vortex*, penangas air (*water bath*), dan sentrifugasi (*centrifuge*). Untuk analisis akhir, instrumen yang digunakan adalah spektrofotometer UV-Vis dan kuvet, serta alat pendukung seperti *freezer* -80°C dan *timer*.

3.8.2 Bahan Penelitian

Bahan utama yang digunakan adalah hewan uji tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley, pakan *ad libitum*, air, dan asupan probiotik bubuk yang mengandung campuran *strain*

Lactobacillus dan *Lactococcus*. Untuk prosedur pembedahan, bahan anestesinya adalah isoflurene, serta bahan antiseptik seperti alkohol 70%. Bahan kimia (reagen) yang spesifik digunakan untuk prosedur analisis MDA (TBARS) adalah larutan saline dingin (0,9% NaCl), *buffer* homogenisasi (seperti larutan KCl 1,15% atau PBS pH 7.4), Asam Trikloroasetat (TCA) (prosedur menyebutkan konsentrasi 10% b/v), Asam Tiobarbiturat (TBA) (disebutkan 0,67% b/v), dan standar MDA berupa 1,1,3,3-Tetramethoxypropane (TMP).

3.9 Prosedur dan Alur Penelitian

3.9.1 Prosedur Penelitian

3.9.1.1 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 pebatasan nutrisi dimulai 3 hari sebelum dikirimkan menuju tempat penelitian. Kriteria yang digunakan untuk menilai kondisi malnutrisi 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 *et al.*, 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).

3.9.1.2 Pembuatan Dosis Probiotik

Probiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah probiotik bubuk. Probiotik mengandung bakteri *Lactobacillus acidophilus* w55, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W57, *Lactococcus lactis* W51, *Lactococcus lactis* W52, *Lactococcus lactis* W58, dengan jumlah koloni setiap strain sebanyak 1×10^7 CFU/mL. 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 *et al.*, 2025; Purnasari, Mayangsari, *et al.*, 2021; Purnasari, Nasihun, *et al.*, 2021).

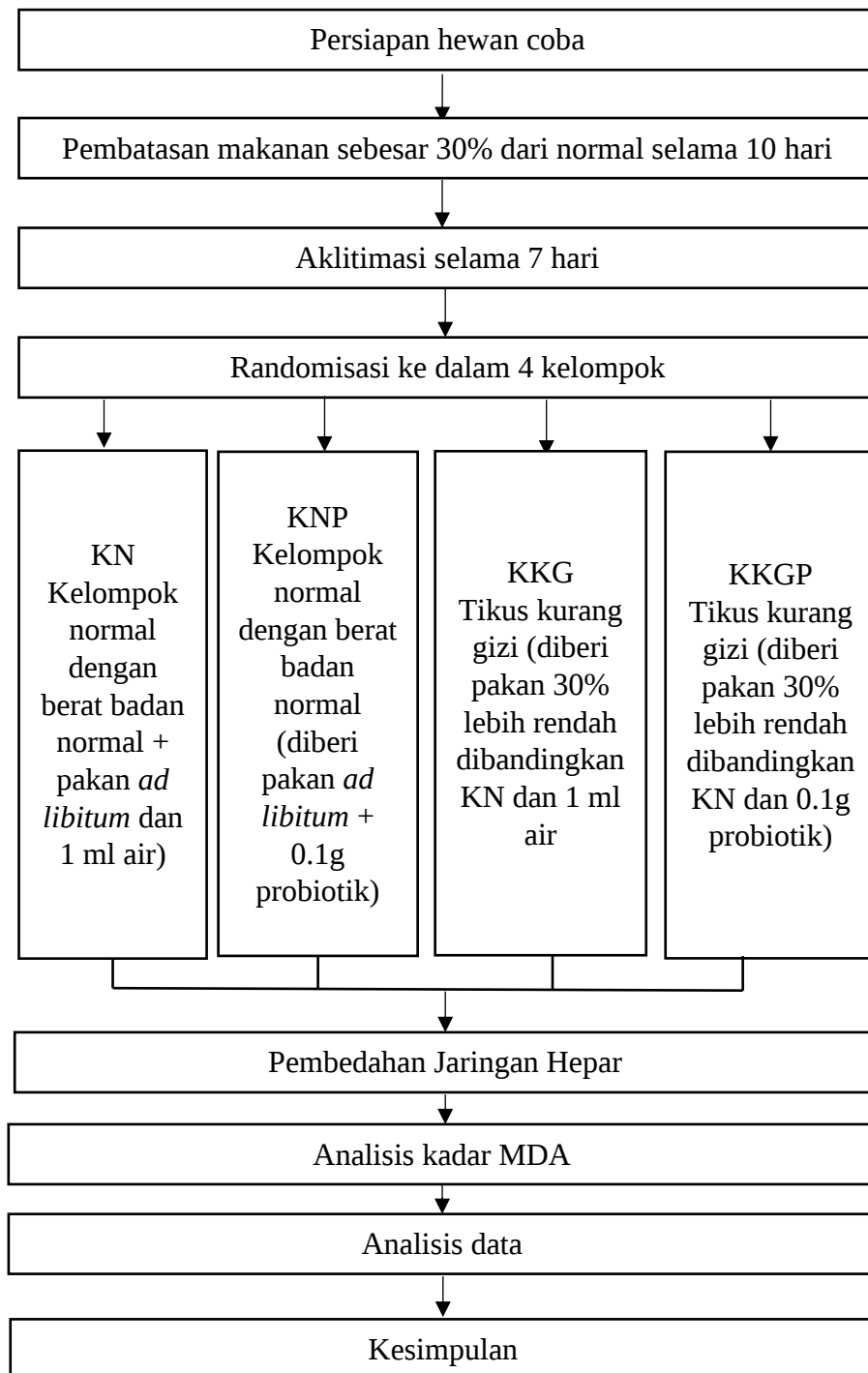
3.9.1.3 Pemeriksaan Kadar MDA

Setelah prosedur eksperimental berakhir, tikus dipuasakan selama 12 jam. Tikus dianestesi dengan cara dimasukkan dalam toples dan ditutup rapat menggunakan isoflurene yang dituang pada kapas sebanyak 10 ml, dan dimasukkan dalam toples. Dilakukan pengamatan terhadap pernapasan dan denyut jantung tikus ± 15 detik, apabila tikus sudah tidak bernapas, maka sudah dapat dilakukan pembedahan, dimana pada prinsipnya tikus harus terhindar dari rasa sakit. Tikus kemudian dibaringkan dalam posisi *dorsal recumbency* atau telentang sebelum dilakukan pembedahan. Melakukan insisi midline pada otot dinding perut dari ujung stenum hingga simfisis pubis. Pada potongan midline akan terjadi sedikit pendarahan. Potongan pada otot abdomen tidak mengenai diafragma untuk menghindari pneumothorax. Kemudian organ hepar diambil dan dipersiapkan untuk proses sentrifugasi. Proses analisis dimulai dengan penimbangan sampel hepar secara teliti

menggunakan timbangan analitik, biasanya sekitar 100 mg hingga 200 mg (0,1 g – 0,2 g). Jaringan hepar kemudian dibilas cepat menggunakan larutan *saline* dingin (misalnya, 0,9% NaCl) untuk membersihkan sisa darah. Sampel yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam tabung *homogenizer* yang telah didinginkan di atas es. Selanjutnya, ditambahkan *buffer* homogenisasi dingin, umumnya larutan KCl 1,15% (b/v) atau *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4, dengan rasio umum 1:10 (b/v) (artinya, 100 mg jaringan ditambahkan 1 mL *buffer*). Jaringan kemudian dihancurkan (dihomogenisasi) di dalam *buffer* tersebut hingga menjadi suspensi yang seragam (disebut homogenat), di mana seluruh proses ini harus dilakukan di atas es untuk menjaga stabilitas sampel. Dari homogenat yang telah disiapkan, sejumlah volume tertentu (misalnya, 0.5 mL) dipipet dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Untuk mengendapkan protein dan menciptakan suasana asam yang diperlukan untuk reaksi, ditambahkan reagen asam seperti Asam Trikloroasetat (TCA) (contoh: 1 mL larutan TCA 10% b/v). Setelah itu, ditambahkan reagen pewarna yang akan bereaksi dengan MDA, yaitu Asam Tiobarbiturat (TBA) (contoh: 1 mL larutan TBA 0,67% b/v). Tabung kemudian ditutup dan dikocok menggunakan *vortex* agar semua larutan tercampur sempurna. Langkah krusial berikutnya adalah inkubasi, campuran dipanaskan dalam penangas air (*water bath*) pada suhu tinggi, umumnya 95°C selama 30 hingga 60 menit. Selama pemanasan dalam kondisi asam ini, MDA akan bereaksi dengan TBA membentuk senyawa kompleks berwarna merah muda (pink) yang disebut *adduct* MDA-TBA₂. Setelah inkubasi selesai, tabung reaksi segera didinginkan (misalnya, direndam dalam es atau di bawah air mengalir) untuk menghentikan reaksi. Untuk memisahkan endapan protein dari larutan berwarna, dilakukan sentrifugasi pada kecepatan sekitar 3000-4000 rpm selama 10-

15 menit. Proses ini akan menghasilkan pelet (endapan) di dasar tabung dan supernatan (cairan bening berwarna merah muda) di bagian atas. Supernatan diambil dengan hati-hati agar tidak mengganggu pelet, lalu dimasukkan ke dalam kuvet. Sebelum mengukur sampel, spektrofotometer UV-Vis diatur ke nol (diblanko) menggunakan larutan yang berisi semua reagen kecuali sampel. Absorbansi supernatan sampel kemudian diukur pada panjang gelombang maksimumnya, yaitu sekitar 532 nm. Nilai absorbansi yang didapat dikonversi menjadi konsentrasi. Hasilnya dibandingkan dengan nilai absorbansi sampel terhadap kurva standar (kurva kalibrasi). Kurva standar dibuat menggunakan larutan dengan konsentrasi MDA yang sudah diketahui secara pasti (standar yang umum digunakan adalah 1,1,3,3-*Tetramethoxypropane* (TMP), yang akan terhidrolisis menjadi MDA dalam kondisi asam). Dengan memasukkan nilai absorbansi sampel ke dalam persamaan regresi linear yang diperoleh dari kurva standar, konsentrasi MDA dalam sampel dapat ditentukan. Hasil akhir kadar MDA dalam organ hepar dilaporkan dalam satuan nmol/g jaringan (nanomol MDA per gram jaringan) atau nmol/mg protein.

3.9.2 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.9.3 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 tidak homogen, maka dilanjut dengan uji Analisis Bivariat menggunakan *One-Way Anova (Welch's)*. Nilai yang didapat pada uji *One-Way Anova (Welch's)* adalah $p < 0.05$, maka hasil yang ditunjukkan adalah terdapat adanya pengaruh dari asupan probiotik terhadap kadar MDA 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 Games-Howell*. Pada uji *post-hoc Games-Howell* didapatkan hasil bahwa perbedaan yang signifikan antar kelompok.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan pelaksanaannya kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan telah lulus kaji etik berdasarkan surat persetujuan etik untuk dapat melaksanakan penelitian dengan nomor surat 3561/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan yang telah diuraikan pada bab-bab sebelumnya, maka dapat ditarik beberapa kesimpulan yang menjawab tujuan penelitian ini:

1. Kadar MDA pada tikus model kurang gizi terbukti secara signifikan lebih tinggi ($28,7 \pm 1,07$ nmol/mL) dibandingkan dengan tikus kondisi normal ($24,3 \pm 2,39$ nmol/mL) ($p = 0,018$), yang menunjukkan bahwa kondisi kurang gizi berhasil menginduksi stres oksidatif pada hepar.
2. Pemberian asupan probiotik berpengaruh signifikan terhadap perubahan konsentrasi MDA, dimana rerata kadar MDA hepar pada tikus model kurang gizi yang diberi probiotik ($21,9 \pm 1,00$ nmol/mL) secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kurang gizi tanpa probiotik ($p < 0,001$).

5.2 Saran

Berdasarkan simpulan yang diperoleh dan keterbatasan yang ditemukan selama penelitian, berikut adalah beberapa saran yang dapat diberikan:

1. Pengukuran biomarker komprehensif: disarankan untuk tidak hanya mengukur biomarker kerusakan oksidatif (MDA), tetapi juga mengukur biomarker pertahanan antioksidan endogen (seperti aktivitas enzim SOD, GPx, CAT) di jaringan hepar.
2. Konfirmasi mekanisme langsung: untuk memperkuat pembuktian mekanisme *gut-liver axis*, disarankan untuk melakukan pengukuran langsung terhadap variabel terkait, seperti kadar LPS dalam darah vena

porta, ekspresi protein *tight junction* di usus, atau kadar sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-6) di jaringan hepar.

3. Eksplorasi model dan dosis: penelitian selanjutnya dapat mengeksplorasi model malnutrisi lain, seperti defisiensi protein/kwashiorkor dan melakukan studi dosis-respons atau membandingkan efek strain-spesifik probiotik untuk mengidentifikasi intervensi yang paling efektif dan optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Addae HY, Apprey C, & Kwarteng A. 2024. Gut microbiome-targeted nutrition interventions and growth among children in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Current Developments in Nutrition*. 8(3):102085.
- Adijaya IKW, Simanjuntak JGR, Faadarridwan HF, & Nafis MA. 2023. Optimization of type 2 diabetes melitus management: berberine supplementation in herbal medicine for upregulation insulin. *R-Ticles*. 4(1):223–241.
- Aji Y, Panjaitan M, Silaban C, Irawati D, Rosliany N, Siagian N, Siringoringo, & Supriadi E. 2023. *Dasar ilmu biomedik: struktur dan fungsi*. Yayasan Kita Menulis.
- Anggraeny O, Dianovita C, Nurina Putri E, Sastrina M, & Setya Dewi R. 2016. Korelasi pemberian diet rendah protein terhadap status protein, imunitas, hemoglobin, dan nafsu makan tikus wistar. *Indonesian Journal of Human Nutrition*. 3(2):105–122.
- Ardianto V & Nugraha F. 2023. Pengaruh malnutrisi terhadap perilaku dan indeks organ pada tikus yang diinduksi pakan formulasi rendah protein. *Journal Pharmacy Of Tanjungpura*. 1(1):1–10.
- Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, Giordano G, Cucci MA, Graf M, & Gentile F. 2018. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants*. 7(8):102.

- Bielik V, Kolisek M. 2021. Bioaccessibility and bioavailability of minerals in relation to a healthy gut microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(13):6803.
- Bier DM. 2017. Nutrition from the inside out. *Annual Review of Nutrition*. 37(1):1-31.
- Candra A. 2020. Pemeriksaan status gizi. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Cao F, Ding Q, Zhuge H, Lai S, Chang K, Le C, Yang G, Valencak TG, Li S, Ren D. 2023. *Lactobacillus plantarum* ZJUIDS14 alleviates non-alcoholic fatty liver disease in mice in association with modulation in the gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*. 9:1071284.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Pisprasert V, *et al.* 2025. The GLIM consensus approach to diagnosis of malnutrition: a 5-year update. *Clinical Nutrition*. 49:11-20.
- Chen X, Yan L, Yang J, Xu C, Yang L. 2025. The impact of probiotics on oxidative stress and inflammatory markers in patients with diabetes: a meta-research of meta-analysis studies. *Frontiers in Nutrition*. 12(2025):1552358.
- Cui X, Gong J, Han H, He L, Teng Y, Tetley T, Sinharay R, Chung KF, Islam T, Gilliland F, Grady S, Garshick E, Li Z, Zhang J. 2018. Relationship between free and total malondialdehyde, a well-established marker of oxidative stress, in various types of human biospecimens. *Journal of Thoracic Disease*. 10(5):3088-3197.
- de Carvalho TS, Sanchez-Mendoza EH, Nascentes Melo LM, Schultz Moreira AR, Sardari M, Dzyubenko E, Kleinschnitz C, Hermann DM. 2020. Neuroprotection induced by energy and protein-energy undernutrition is phase-dependent after focal cerebral ischemia in mice. *Translational Stroke Research*. 11(1):135-146.

- 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(2025):112680.
- Deng Y, Ye Y, Chen S, Liang Y, Chen X. 2024. Analysis and prediction of protein-energy malnutrition in children aged 8-10 years. *American Journal of Translational Research*. 16(10):5564-5574.
- Dewi AS, Atifah Y, Farma SA, Yuniarti E, Fadhillah R. 2021. Pentingnya konsumsi probiotik untuk saluran pencernaan dan kaitannya dengan sistem kekebalan tubuh manusia. *Universitas Negeri Padang*. 01(1):149-156.
- Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. 2020. Acute malnutrition in children: pathophysiology, clinical effects and treatment. *Nutrients*. 12(8):2413.
- Ghani MA, Barril C, Bedgood DR, Prenzler PD. 2017. Measurement of antioxidant activity with the thiobarbituric acid reactive substances assay. *Food Chemistry*. 230(2017):195-207.
- Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, Pramodh S, Alsulimani A, Alkhanani MF, Harakeh S, Hussain A, Haque S, Reshi MS. 2022. Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. *Cells*. 11(3):552.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. 2014. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 11(8):506-514.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. 2022. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 7(1):135.

- Iddrisu I, Monteagudo-Mera A, Poveda C, Pyle S, Shahzad M, Andrews S, Walton GE. 2021. Malnutrition and gut microbiota in children. *Nutrients*. 13(8):1-21.
- Isdadiyanto S, Tana S. 2021. Pengaruh pemberian teh kombucha konsentrasi 50% dengan waktu fermentasi yang berbeda pada struktur histologi hepar tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan. *Bioma: Berkala Ilmiah Biologi*. 23(1): 51-56.
- Janvier. 2017. Sprague Dawley Rat Model [Website] [diunduh dari 27 oktober 2025]. Tersedia dari: <https://www.taconic.com/content/dam/taconic/assets/pdfs/sprague-dawley-rat.pdf>
- Jung H, You S, Choi SI, Kang CH, Kim GH. 2022. *Levilactobacillus brevis* MG5311 alleviates ethanol-induced liver injury by suppressing hepatic oxidative stress in C57BL/6 mice. *Microorganisms*. 10(12):2488.
- Kamajaya R, Zakiyah R, Purnomo Y. 2025. Efek variasi asupan kalori pada kadar kolesterol total dan the effects of varying calorie intake on total cholesterol and serum triglyceride levels in wistar rats. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Komunitas*. 13(1):1-6.
- Komalasari H, Putri DA, Arzani LDP, Naufali MN, Hidayah N, Heldiyanti R. 2023. Sosialisasi mengenai gut microbiota dan probiotik serta perannya bagi kesehatan saluran cerna pada anak gizi kurang. *ADMA : Jurnal Pengabdian dan Pemberdayaan Masyarakat*. 4(1):117-126.
- Laguerre M, Lecomte J, Villeneuve P. 2007. Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: existing methods, new trends and challenges. *Progress in Lipid Research*. 46(5):244-282.
- Laivacuma S, Oblate O, Derovs A. 2025. Gut microbiota and the gut–liver axis in liver disease: from chronic viral hepatitis to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and microbiome-based therapies. *Microorganisms*. 13(5):1-14.

- Lampung DKB. 2022. Profil kesehatan kota bandar lampung 2022. Profil Kesehatan Kota Bandar Lampung. 3(1):10-27.
- Lantara AMHD. 2022. Pengaruh restriksi kalori terhadap kadar malondialdehid pada tikus [disertasi]. Makassar: Universitas Hasanuddin.
- Lee JY, Kim H, Jeong Y, Kang CH. 2021. Lactic acid bacteria exert a hepatoprotective effect against ethanol-induced liver injury in hepg2 cells. *Microorganisms*. 9(9):1844.
- Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, Feng Y. 2015. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 16(11):26087-26124.
- Luo H, Chiang HH, Louw M, Susanto A, Chen D. 2017. Nutrient sensing and the oxidative stress response. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 28(6):449-460.
- Mądra-Gackowska K, Szewczyk-Golec K, Gackowski M, Woźniak A, Kędziora-Kornatowska K. 2023. Evaluation of selected parameters of oxidative stress and adipokine levels in hospitalized older patients with diverse nutritional status. *Antioxidants*. 12(3):569
- Markowiak-Kope P, Slizewska K. 2020. The trend in the amount of SCFAs found in feces is more closely related to nutrition, environmental variables, and intestinal microbiome dysbiosis. *Nutrients*. 12(1107):1-23.
- Markowiak P, Ślizewska K. 2017. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 9(9):1021.
- Masterci F, Vassalle C, Chatzianagnostou K, Marabotti C, Siddiqui K, Eba AO, Mhamed SAS, Bandopadhyay A, Nazzaro MS, Passera M, Pingitore A. 2017. Undernutrition and overnutrition burden for diseases in developing countries: the role of oxidative stress biomarkers to assess disease risk and interventional strategies. *Antioxidants*. 6(2):41.

- Meutia M. 2018. Zat-zat yang mempengaruhi histopatologi hepar. Aceh: Unimal Press.
- Michael H, Amimo JO, Rajashekara G, Saif LJ, Vlasova AN. 2022. Mechanisms of kwashiorkor-associated immune suppression: insights from human, mouse, and pig studies. *Frontiers in Immunology*. 13(2022):826268.
- Milkovic L, Zarkovic N, Marusic Z, Zarkovic K, Jaganjac M. 2023. The 4-hydroxynonenal–protein adducts and their biological relevance: are some proteins preferred targets?. *Antioxidants*. 12(4): 856.
- Mohammed N, Lestari SR, Susanto H, Rakhmawati Y. 2024. Protective effect of banana, cassava, and corn flours on hepatotoxicity of malnourished male rats. *Amerta Nutrition*. 8(3):398-408.
- Mulianto N. 2020. Malondialdehid sebagai penanda stres oksidatif pada berbagai penyakit kulit. *Cermin Dunia Kedokteran*. 47(1):39-44.
- Musazadeh V, Faghfour AH, Zarezadeh M, Pakmehr A, Moghaddam PT, Hamed-Kalajahi F, Jahandideh A, Ghoreishi Z. 2023. Remarkable impacts of probiotics supplementation in enhancing of the antioxidant status: results of an umbrella meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*. 10(2023): 1117387.
- Nasution PR. 2018. Pengaruh diet tinggi kolesterol terhadap kadar glukosa darah tikus *Rattus norvegicus* bunting [disertasi]. Malang: Universitas Brawijaya.
- De Onis M, Borghi E, Arimond M, Webb P, Croft T, Saha K, De-Regil LM, Thuita F, Heidkamp R, Krasevec J, Hayashi C, Flores-Ayala R. 2019. Prevalence thresholds for wasting, overweight and stunting in children under 5 years. *Public Health Nutrition*. 22(1):175-179.
- Paiandeh M, Maghalian M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M. 2024. The effect of probiotic, prebiotic, and synbiotic supplements on anthropometric measures and respiratory infections in malnourished children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatrics*. 24(1):702.

- Patel D, Desai C, Singh D, Soppina V, Parwani K, Patel F, Mandal P. 2022. Synbiotic intervention ameliorates oxidative stress and gut permeability in an in vitro and in vivo model of ethanol-induced intestinal dysbiosis. *Biomedicines*. 10(12): 3285.
- Permana Ratumanan S, Achadiyani, Feinisa Khairani A. 2023. Metode antropometri untuk menilai status gizi: sebuah studi literatur. *Health Information: Jurnal Penelitian*. 15(Suppl):e704.
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. 2017. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017(1):8416763.
- Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. 2017. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Physiology & Behavior*. 176(10):139–148.
- Profir M, Enache RM, Roşu OA, Pavelescu LA, Creţoiu SM, Gaspar BS. 2025. Malnutrition and its influence on gut sIgA–microbiota dynamics. *Biomedicines*. 13(1):1–25.
- Purnasari PW, Mayangsari CP, Yuniarifa C. 2021. The effects of probiotic and zinc on hemoglobin levels in malnourished rats. *Amerta Nutrition*. 5(4):341.
- Purnasari PW, Nasihun T, Zulaikhah ST. 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.
- Putri E, Bebasari A, Nurbaeti TS, Dewi S, Conterius REB, Rozi NAFR, Bintanah S, Widyarni A. 2023. Ilmu gizi dan pangan (Teori dan Penerapan). Bandung: CV. Media Sains Indonesia.
- Quigley EMM. 2020. The microbiota-gut-liver axis: implications for the pathophysiology of liver disease. *Liver Immunology: Principles and Practice*. 8:125–137.

- Ramdiana R, Legiran L. 2023. Stres oksidatif dan reproduksi wanita. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 14(01):93–112.
- Reber E, Gomes F, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. 2019. Nutritional risk screening and assessment. *Journal of Clinical Medicine*. 8(7):1–19.
- RI KK. 2025. Survei status gizi Indonesia. *Survei Status Gizi Indonesia*.
- Sari SN Indah, Bustami A, Setiawati S. 2024. Hubungan kualitas makanan dengan kejadian stunting di wilayah kerja Puskesmas Kota Karang Bandar Lampung. *Malahayati Nursing Journal*. 6(6):2491–2500.
- Schneider E, O’Riordan KJ, Clarke G, Cryan JF. 2024. Feeding gut microbes to nourish the brain: unravelling the diet–microbiota–gut–brain axis. *Nature Metabolism*. 6(8):1454–1478.
- Shahzad M, Ahmad HA, Ghani M, Al Nabhani Z. 2025. Animal models for understanding the mechanisms of malnutrition: a literature review. *Frontiers in Nutrition*. 12(2025):1655811.
- Shekar M, Okamura KS, Vilar-Compte M, Dell’Aira C. 2024. Investment framework for nutrition 2024. Washington DC: World Bank.
- Shrivastava K, Gaur A, Ambey R. 2018. Oxidative stress in children with severe acute malnutrition between 6 months to 5 years of age. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 5(4):1327.
- Sies H. 2020. Oxidative stress: concept and some practical aspects. *Antioxidants*. 9(9):1–6.
- Simões-Alves AC, Costa-Silva JH, Bassot A, Leandro CG, Pirola L, Fernandes MP, Morio B. 2023. Diet enriched in saturated fatty acids induces liver oxidative stress and elicits inflammatory pathways prior to metabolic disruption in perinatal protein undernutrition. *Nutrition Research*. 118:104–115.

- Siramaneerat I, Astutik E, Agushybana F, Bhumkittipich P, Lamprom W. 2024. Examining determinants of stunting in urban and rural Indonesian: a multilevel analysis using the population-based Indonesian family life survey (IFLS). *BMC Public Health*. 24(1):1–13.
- Situmorang N, Zulham. 2008. Malondialdehyde (MDA). *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics*. 2(2):1147–1147.
- Smith BL, Reyes TM. 2017. Offspring neuroimmune consequences of maternal malnutrition: potential mechanism for behavioral impairments that underlie metabolic and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 47:109–122.
- Sulaiman Alief G, Sangging PRA. 2024. Malondialdehyde (MDA) sebagai marker stres oksidatif berbagai penyakit. *Medical Profession Journal of Lampung*. 14(2):321–325.
- Syah J, Wahyuningsih, Robert D, Kelabora J, Fatimah, Legi NN, Imbar HS, Nurbaiti, Juniarsana IW, Fandir A, Khatimah H, Kasma ASR. 2025. *Permasalahan gizi balita*. Jawa Tengah:PT. Media Pustaka Indo.
- Tarigan AP, Gunarti DR, Sunardi D. 2024. Peran pemeriksaan malondialdehid sebagai penanda stres oksidatif pada anak stunting: tinjauan sistematis. *Journal of The Indonesian Medical Association*. 74(4):166–174.
- Titi-Lartey OA, Daley SF. 2025. Severe acute malnutrition: recognition and management of marasmus and kwashiorkor. *StatPearls*. [internet] [diakses 27 oktober 2025]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559224/>.
- Triawanti Y. 2019. *Kapita Selekta Malnutrisi*. *Angewandte Chemie International Edition*. 6(11):951–952.
- Tsikis D. 2017. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*. 524(2017):13–30.

- Tume R, El Sherbiny S, Bono R, Gautier T, Pais de Barros JP, Meroño T. 2025. The balance between proinflammatory, "bad", and immunomodulatory, "good", lipopolysaccharide for understanding gut-derived systemic inflammation. *Frontiers in Immunology*. 16:1588129.
- Wahyudiati D. 2017. *Biokimia*. Mataram: Leppim Mataram.
- Wang Y, Wu Y, Wang Y, Xu H, Mei X, Yu D, Wang Y, Li W. 2017. Antioxidant properties of probiotic bacteria. *Nutrients*. 9(5):521.
- Wass Thilakarathna WPD, Rupasinghe HPV, Ridgway ND. 2021. Mechanisms by which probiotic bacteria attenuate the risk of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(5):1–16.
- WHO. 2025. Joint child malnutrition estimates. World Health Organization. 7-8
- WHO. 2024. Malnutrition. World Health Organization 1-5.
- WHO. 2023. Stunting, wasting, overweight and underweight. Nutrition Landscape Information System (NLiS). 5–6.
- Wu Y, Wang B, Tang L, Zhou Y, Wang Q, Gong L, Ni J, Li W. 2022. Probiotic *Bacillus* alleviates oxidative stress-induced liver injury by modulating gut-liver axis in a rat model. *Antioxidants*. 11(2): 291.
- Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. 2022. Probiotics, prebiotics and synbiotics: safe options for next-generation therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 106(2):505–521.
- Yolanda S, Mailani R, Prasetyo SR, Widayani NMS, Juffry SK. 2019. Levels of hippocampal, liver, and plasma insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male adult rats treated with combination of aerobic exercise and continuous environmental enrichment. *Journal of Exercise Physiology Online*. 22(1):11–20.

- Yu X, Yan L, Chen L, Shen X, Zhang W. 2025. Alleviating effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis using the GRADE approach. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 26(1):124.
- Zaetun S, Dewi LBK, Wiadnya IBR. 2018. Penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas pada tikus yang diberikan air beroksigen. *Jurnal Analis Medika Bio Sains*. 5(1):79–84.
- Zhang D, Liu Z, Bai F. 2023. Roles of gut microbiota in alcoholic liver disease. *International Journal of General Medicine*. 16(2023):3735–3746.
- Zheng Y, Zhang Z, Tang P, Wu Y, Zhang A, Li D, Wang CZ, Wan JY, Yao H, Yuan CS. 2023. Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in Immunology*. 14(2023):1143548.
- Zikrah AA, Santoso P, Maliza R. 2024. Effects of low protein diet on body weight and hematological parameters in rats. *Jurnal Biologi Tropis*. 24(3):466–470.