

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Stunting* merupakan retardasi pertumbuhan linier (RPL) pada anak balita, karena malnutrisi jangka panjang. *Stunting* menurut standar baku dari WHO (*World Health Organization*) *Child Growth Standard* tahun 2010, didasarkan pada indeks panjang badan dibanding umur (PB/U) atau tinggi badan dibanding umur (TB/U) dengan nilai (*z-score*) < -2 SD (Kemenkes RI, 2016; Sudirman, 2008; WHO, 2012). Proses terjadinya *stunting* dapat dimulai dari fase prenatal atau postnatal, serta gejalannya dapat dilihat pada usia 2 tahun. Hal tersebut dilatarbelakangi oleh kurangnya asupan gizi dalam kurun waktu yang lama, dan kebutuhan gizi yang diperlukan tidak sesuai dengan tahapan tumbuh kembangnya (MCA, 2013).

Permasalahan *stunting* dan kekurangan gizi hingga saat ini masih menjadi prioritas utama, di dunia dan di Indonesia, bahkan di dalam SDGs, masih menjadi indikator kedua yang harus dituntaskan menjadi *Zero Goals* ditahun 2030 (Prendergast *et al.*, 2014; Atmawikarta, 2016; Kemenkes RI, 2016). Menurut WHO, prevalensi balita pendek masih menjadi masalah kesehatan masyarakat, jika prevalensinya 20% atau lebih. *Global Nutrition Report* tahun 2014 menunjukkan Indonesia termasuk dalam 17 negara dari 117 negara di dunia, yang mempunyai tiga masalah gizi yaitu *stunting*, *wasting* dan *overweight* pada balita (Kemenkes RI, 2016). Indonesia menempati peringkat ke 5 dunia dengan jumlah anak pendek terbanyak, dengan prevalensi yang cukup tinggi yaitu 30%-39%. Riset Kesehatan Dasar 2013 mencatat prevalensi *stunting* nasional mencapai 37,2 %. Prevalensi *stunting* di Indonesia lebih tinggi daripada negara-negara lain di Asia Tenggara, seperti Myanmar (35%), Vietnam (23%),

Thailand (16%) dan Singapura (4%). Kejadian *stunting* diproyeksikan akan menjadi 127 juta pada tahun 2025. Sebanyak 56% anak pendek hidup di Asia dan 36% di Afrika (Trihono *et al*, 2015; Kemenkes RI, 2016).

Faktor resiko *stunting* dapat terjadi selama siklus hidup wanita, dan dapat berlanjut pada generasi berikutnya, jika tidak tertangani dengan baik, bahkan dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Periode kritis pertumbuhan yaitu dalam seribu hari pertama kehidupan, dari masa kehamilan sampai dengan usia anak 2 tahun, kekurangan gizi pada usia ini dapat berdampak pada pertumbuhan (Victora *et al.*, 2008). Balita dengan *stunting* dapat mengalami perubahan patologis berupa retardasi pertumbuhan linear, keadaan fisik yang buruk, gangguan perkembangan saraf jangka panjang, fungsi kognitif dan motorik yang terganggu, serta peningkatan resiko penyakit metabolik setelah dewasa (Susanty *et al.*, 2012; Prendergast *et al.*, 2014). Diperkirakan hanya 3 % saja kondisi *stunting* dapat kembali normal (Caulfield *et al.*, 2006). Oleh karena itu dalam penelitian ini, pemantauan kondisi *stunting* bukan hanya sampai usia 2 tahun tapi hingga usia 8 tahun (9 dpf), untuk menilai pola pertumbuhan kearah normal.

Mekanisme *stunting* dapat dikaitkan dengan keadaan malnutrisi, berhubungan dengan adanya gangguan pada hormone pertumbuhan dan inflamasi. Hormon pertumbuhan yang terkait adalah *growth hormone*, memiliki peran dalam menstimulasi pembentukan IGF-1 sebagai mediator pertumbuhan. Aksi dari IGF-1 dipengaruhi oleh aktivasi dari reseptornya yaitu IGF-1R (*insulin like growth factor-1 reseptor*). IGF-1R mengaktifasi tirosin kinase yang akan mengalami reaksi fosforilasi, sehingga IRS (*insulin reseptor substrat*) sebagai efektor, melaksanakan fungsi utama pada reseptor sebagai transduksi sinyal. IRS membentuk berbagai jalur kompleks, merekrut protein tambahan MAPKinase dan PI3Kinase, yang menghasilkan diferensiasi sel, proliferasi dan anti

apoptosis. IRS juga terlibat dalam pengaturan metabolisme, umur dan ukuran organisme. IGFs dan IGF-1R juga berperan dalam pertumbuhan saat prenatal dan postnatal, termasuk pada otot, tulang rawan, dan diferensiasi tulang lainnya (Chitnis *et al.*, 2008). Rendahnya kadar IGF-1 dapat menunjukkan gangguan pertumbuhan saat postnatal, berhubungan dengan inflamasi, dan memediasi terjadinya *stunting* diawal kehidupan pada anak-anak yang kekurangan gizi. (Palacio *et al.*, 2002; Prendergast *et al.*, 2014). Status gizi berpengaruh terhadap pengendalian ekspresi dan sekresi *growth hormone*, serta sirkulasi dan ekspresi IGF-I pada *zebrafish* (Wood *et al.*, 2005). Berdasarkan penelitian Shoshana (2017), menyatakan bahwa konsentrasi IGF-1 secara langsung mengatur pertumbuhan dan kepadatan tulang, dapat merangsang pertumbuhan linear somatik, diferensiasi, berat badan dan pertumbuhan jaringan (Yanusaga *et al.*, 1998; Garrone *et al.*, 2002).

Pertumbuhan dan perkembangan anak, dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain, faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan yang dapat ditemui pada kehidupan sehari-hari, misalnya penggunaan pestisida berdampak negatif pada kesehatan manusia dan lingkungan ekosistem. Dampak negatif bagi kesehatan antara lain, dapat menyebabkan penyakit dan meningkatkan gangguan saat prenatal seperti; kecacatan pada bayi, insiden bayi lahir dengan BBLR (berat badan lahir rendah), premature, IUGR (*Intra Uterin Growth Restriction*) dan gangguan postnatal seperti; gangguan tumbuh kembang balita dan anak, serta dapat menimbulkan penyakit lain dikemudian hari (Costa, 2008; Grandjean *et al.*, 2008; Utami *et al.*, 2013).

Pestisida merupakan *endocrine disrupting chemicals* (EDCs) yaitu bahan kimia yang dapat menyebabkan gangguan pada proses sintesis, transport, metabolisme, sekresi dan kerja hormon-hormon didalam tubuh (Costa, 2008;

Grandjean *et al.*, 2008; Utami *et al.*, 2013). Pestisida merupakan bahan toksin yang dapat mempengaruhi replikasi sel, migrasi sel, apoptosis, dan kematangan sel, sehingga meningkatkan resiko abnormal pada pertumbuhan dan perkembangan embrio. Salah satu jenis pestisida yang dapat ditemukan di Indonesia adalah rotenon. Rotenon merupakan pestisida alami berasal dari akar tuba (*Derris Elliptica (Wellich) Benth*). Mekanisme kerja rotenone di dalam sel yaitu menghambat kompleks I mitokondria, yang merupakan sumber ROS yang berakibat mengurangi kesediaan ATP, bahaya oksidatif dan kematian sel (Shere *et al.*, 2003). Pada penelitian Wijayanti dan Ridlayanti (2016), menyatakan bahwa penggunaan induksi rotenone dengan konsentrasi 10 ppb dapat mengakibatkan terjadinya *stunting*, dan konsentrasi 20 ppb menyebabkan kongenital pada *zebrafish* (Ridlayanti, 2016; Wijayanti, 2016).

Penatalaksanaan *stunting* dari pemerintah sampai saat ini masih belum jelas, sehingga dalam penelitian ini, digunakan pegagan (*Centella asiatica*). Pada penelitian wijayanti *et al* (2016), diperoleh hasil bahwa proteksi dari ekstrak pegagan pada model *stunting* larva *zebrafish* dapat menurunkan ekspresi Hsp60 dan Bax. Sedangkan pada penelitian Ridlayanti (2016), diperoleh hasil bahwa terjadi peningkatan ekspresi BDNF (*Brain Derived Neurotropic Factor*) pada larva *zebrafish* yang diberikan penambahan ekstrak pegagan (Ridlayanti, 2016; Wijayanti, 2016). *Centella asiatica* merupakan salah satu tanaman yang potensial untuk dikembangkan sebagai pengobatan, dikarenakan pertumbuhannya yang cepat dan tidak membutuhkan kondisi khusus, serta memiliki toksisitas yang rendah (Chippada *et al.*, 2011; Hashim, 2011). Pegagan memiliki kandungan nutrisi yang baik berupa makronutrien seperti karbohidrat, dan protein, Mikronutrien seperti berbagai vitamin ( A, B1, B2, B3, C dan  $\beta$ Caroten), dan mineral (Na, K, Ca, Mg, P dan Fe), serta fitonutrien (flavonoid, triterpen,

karotenoid, alkaloid dan glikosida). *Centella asiatica* memiliki berbagai manfaat salah satunya mengandung triterpenoid yang tinggi, berperan sebagai senyawa antioksidan dan antiinflamasi. Berdasarkan penelitian Salamah dan Farahana (2014), mengenai uji aktivitas antioksidan pada ekstrak etanol *centella asiatica* dengan metode *fosfomolibdat*, menunjukkan hasil bahwa, ekstrak etanol *centella asiatica* memiliki aktivitas antioksidan dalam menghambat terjadinya reaksi oksidasi (Salamah & Farahana., 2014).

Penggunaan *zebrafish* sebagai hewan model penelitian, saat ini semakin banyak menarik perhatian. Model organisme ini telah banyak digunakan untuk penelitian biomedis, termasuk genetik, neurobiologi dari penyakit manusia, pengembangan obat, uji toksisitas, tumbuh kembang dan sebagainya. Kelebihan dari *zebrafish* adalah memiliki kesamaan genetik dan fisiologis 70 % homolog dengan gen manusia (Howe *et al.*, 2013), proses embryogenesisnya cepat dan menghasilkan 300 telur perminggunya, sehingga mempermudah penelitian dalam skala besar. Embrio dan larva yang transparan mempermudah pengamatan pada mikroskop, serta penelitian dengan menggunakan model *zebrafish* lebih murah, dibandingkan menggunakan hewan vertebrata lainnya (Belyaeva *et al.*, 2009; Eimon *et al.*, 2010; Dai *et al.*, 2014). Perbandingan analogi usia *zebrafish* dengan manusia, berdasarkan ontogeni siklus bangun-tidur menyatakan bahwa, pada *zebrafish* usia 3, 6 dan 9 dpf analog dengan anak-anak usia 0 hari (bayi baru lahir), 2 tahun dan 8 tahun (Sorribes *et al.*, 2013).

Pada penelitian Ridayanti dan Wijayanti (2016), telah melaksanakan penelitian model stunting pada larva *zebrafish* dengan induksi rotenone 10 ppb, akan tetapi derajat kepercayaan yang diperoleh masih 93 %, oleh karena itu

dalam penelitian ini kami menggunakan induksi rotenon 12,5 ppb dengan tujuan memperoleh derajat kepercayaan lebih dari 95 %.

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica*) terhadap panjang badan, ekspresi *insulin like growth factor-1* (IGF-1) dan *insulin reseptor substrat* (IRS) pada larva *zebrafish* (*Danio rerio*) model *stunting* dengan induksi rotenon.

## **1.2 Rumusan Masalah**

### **1.2.1 Umum :**

Apakah ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica*) berpengaruh terhadap peningkatan panjang badan, ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) pada larva *zebrafish* model *stunting* dengan induksi rotenon?

### **1.2.2 Khusus :**

1. Membuktikan apakah induksi Rotenon 12,5 ppb dapat menyebabkan *stunting* pada larva *zebrafish* usia 3, 6 dan 9 dpf?
2. Membuktikan apakah ekstrak *Centella asiatica* dapat meningkatkan panjang badan model *stunting* larva *zebrafish* usia 3, 6, dan 9 dpf, dengan induksi rotenon 12,5 ppb?
3. Membuktikan apakah induksi rotenon 12,5 ppb dapat menurunkan ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) pada model *stunting* larva *zebrafish* usia 9 dpf?
4. Membuktikan apakah ekstrak *Centella asiatica* dapat meningkatkan ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*), pada model *stunting* larva *zebrafish* usia 9 dpf dengan induksi rotenone 12,5 ppb ?

5. Membuktikan apakah ada hubungan yang kuat antara ekstrak *Centella asiatica* dengan IGF-1 (*Insulin Growth factor-1*), serta hubungan antara IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) dengan ekstrak *Centella asiatica* ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan pengaruh ekstrak etanol pegagan (*Centella Asiatica*) terhadap panjang badan, ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) pada larva *zebrafish* model stunting dengan induksi rotenone.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membuktikan induksi Rotenon 12,5 ppb dapat menyebabkan stunting pada larva *zebrafish* usia 3, 6 dan 9 dpf
2. Membuktikan ekstrak *Centella asiatica* dapat meningkatkan panjang badan model *stunting* larva *zebrafish* usia 3, 6, dan 9 dpf, dengan induksi rotenon 12,5 ppb
3. Membuktikan induksi rotenon 12,5 ppb dapat menurunkan ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) pada model *stunting* larva *zebrafish* usia 9 dpf
4. Membuktikan ekstrak *Centella asiatica* dapat meningkatkan ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*), pada model *stunting* larva *zebrafish* usia 9 dpf dengan induksi rotenone 12,5 ppb
5. Membuktikan hubungan yang kuat antara ekstrak *Centella asiatica* dengan IGF-1 (*Insulin Growth factor-1*), serta hubungan antara IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) dengan ekstrak *Centella asiatica*

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat Akademik**

1. Penelitian ini dapat dijadikan acuan, untuk mengetahui mekanisme terjadinya *stunting* pada larva *zebrafish* dengan induksi rotenon.
2. Penelitian ini dapat digunakan, untuk menjelaskan mekanisme *stunting* melalui ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) pada model *stunting* larva *zebrafish* dengan induksi rotenon, dengan penambahan bahan alam atau herbal (*Centella asiatica*) sebagai alternatif terapi untuk penatalaksanaan *stunting*.
3. Sebagai tambahan referensi informasi bagi pengembangan dan penelitian berikutnya tentang *stunting*.

#### **1.4.2. Manfaat Praktik**

1. Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tanaman obat yang memiliki banyak manfaat untuk kesehatan, dapat dikonsumsi sebagai sayuran, sehingga dapat dijadikan bahan pertimbangan bagi masyarakat untuk dapat dibudidayakan.
2. Dapat dijadikan acuan khususnya bagi bidan dan tenaga kesehatan lainnya, untuk lebih memperhatikan fase prenatal, postnatal serta kesehatan lingkungan sekitar. Pemantauan pertumbuhan balita melalui pengukuran tinggi/ panjang badan secara tepat dan sesuai dengan standar operasional prosedur, dapat dijadikan upaya strategis untuk mendeteksi dini terjadinya gangguan pertumbuhan (*stunting*), serta dapat dijadikan sebagai program posyandu secara rutin.

