

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kekurangan Energi Protein

A.1. Definisi

Malnutrisi dan kelaparan berat merupakan kondisi dimana seseorang tidak menerima jumlah nutrisi yang cukup untuk fungsi tubuh. KEP merupakan suatu bentuk malnutrisi. KEP adalah suatu keadaan patologis, dimana terjadi defisiensi energi dan atau protein.¹⁹

A.2. Etiologi

Etiologi KEP dapat dibagi menjadi etiologi langsung dan etiologi tidak langsung.²⁰ Etiologi langsung atau individual meliputi etiologi primer dan sekunder. Etiologi primer dari KEP adalah konsumsi energi dan atau protein yang tidak adekuat. Hal ini adalah penyebab paling umum dari KEP. Etiologi sekunder dari KEP adalah gangguan bukan asupan, seperti gangguan absorpsi dan gangguan metabolisme.¹² Etiologi tidak langsung dari KEP adalah pendapatan dan daya beli yang rendah, pendidikan yang rendah, dan kondisi *higiene* yang kurang baik.²⁰

A.3. Epidemiologi

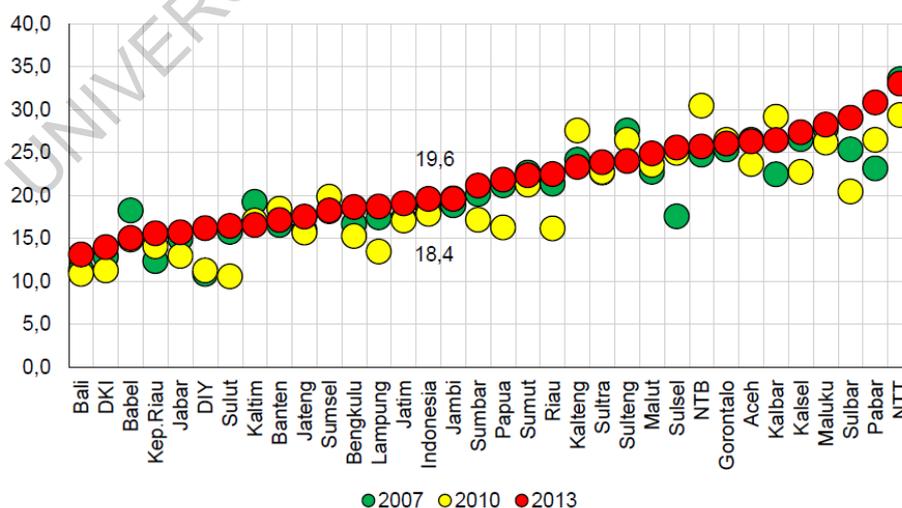
KEP meliputi hampir sepertiga populasi anak di dunia.¹ Data pada world bank menunjukkan bahwa prevalensi KEP dunia anak usia 5 tahun pada 2012 sebesar 15,1% berdasarkan indeks berat badan menurut umur.⁵

Profil kesehatan DEPKES RI menyatakan bahwa secara nasional pada tahun 2010 terdapat 17,9% balita KEP dengan status 13,0% gizi kurang dan 4,9% gizi buruk. Berdasarkan prevalensi menurut provinsi, di tahun yang sama, prevalensi balita kekurangan gizi terendah dicapai Sulawesi Utara (10,6%), Bali (10,9%), dan DKI Jakarta (11,3%). Sedangkan provinsi dengan prevalensi

tertinggi terjadi di Nusa Tenggara Barat (30,5%), Nusa Tenggara Timur (29,4%), dan Kalimantan Barat (29,2%).⁶

Data yang bersumber dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) menunjukkan bahwa secara nasional, prevalensi KEP pada tahun 2013 adalah 19,6%, terdiri dari 5,7% gizi buruk dan 13,9% gizi kurang. Jika dibandingkan dengan angka prevalensi nasional tahun 2007 (18,4%) dan tahun 2010 (17,9%) terlihat meningkat.⁷

Diantara 33 provinsi di Indonesia, 19 provinsi memiliki prevalensi KEP di atas angka prevalensi nasional yaitu berkisar antara 21,2% sampai dengan 33,1%. Urutan ke 19 provinsi tersebut dari yang tertinggi sampai terendah adalah (1) Nusa Tenggara Timur; (2) Papua Barat; (3) Sulawesi Barat; (4) Maluku; (5) Kalimantan Selatan; (6) Kalimantan Barat; (7) Aceh; (8) Gorontalo; (9) Nusa Tenggara Barat; (10) Sulawesi Selatan; (11) Maluku Utara; (12) Sulawesi Tengah; (13) Sulawesi Tenggara; (14) Kalimantan Tengah; (15) Riau; (16) Sumatera Utara; (17) Papua; (18) Sumatera Barat; dan (19) Jambi.⁷ Prevalensi lengkap KEP seluruh provinsi dan nasional pada tahun 2007, 2010, dan 2013 dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1. Kecenderungan prevalensi KEP (BB/U <-2SD) menurut provinsi, Indonesia 2007, 2010, dan 2013.⁷

A.4. Klasifikasi

KEP diklasifikasikan melalui standar baku antropometri WHO-NCHS DEPKES RI, berdasarkan indeks BB/U, yaitu ≤ -2 SD (mencakup gizi kurang dan gizi buruk).²⁰

Penggolongan status gizi berdasarkan DEPKES RI 2002 adalah:

Gizi lebih	: BB/U $\geq +2$ SD baku WHO-NCHS
Gizi baik	: BB/U ≥ -2 SD s/d $+2$ SD baku WHO-NCHS
Gizi kurang	: BB/U ≤ -2 SD s/d > -3 SD baku WHO-NCHS
Gizi buruk	: BB/U ≤ -3 SD baku WHO-NCHS

A.5. Nomenklatur dan Gambaran Klinis

Terdapat istilah *marasmus*, *kwashiorkor*, dan *marasmus-kwashiorkor* pada KEP.¹⁹⁻²⁰

A.5.a. *Marasmus*

Marasmus merupakan hasil dari defisiensi energi dan protein, ditandai dengan kehilangan massa otot dan simpanan lemak. Gambaran klinis *marasmus* adalah penurunan berat badan, penampilan kurus, hilangnya otot yang membuat otot menjadi lemah dan lunak, hilangnya lemak subkutan, perut agak menonjol karena kelemahan otot abdomen, kulit keriput, rambut jarang dan kering, denyut nadi menurun, tekanan darah menurun, suhu tubuh menurun, gagal tumbuh, dan tidak ada edema.¹⁹⁻²⁰

A.5.b. *Kwashiorkor*

Kwashiorkor merupakan hasil dari defisiensi protein, dengan karbohidrat yang relatif cukup atau lebih. *Kwashiorkor* ditandai dengan hilangnya protein rongga viseral, yang menyebabkan adanya edema. Gambaran gagal tumbuh dan kehilangan otot juga didapatkan pada *kwashiorkor*, namun hal ini tidak diikuti dengan hilangnya lemak subkutan. Gambaran klinis lain yang dapat ditemukan pada *kwashiorkor* adalah kulit mengelupas, perubahan warna rambut, anoreksia, hepatomegali, akral dingin, penurunan *cardiac output*, dan takikardi.¹⁹⁻²⁰

A.5.c. *Marasmus-kwashiorkor*

Marasmus-kwashiorkor merupakan defisiensi energi dan protein tingkat lanjut. Terjadi kehilangan massa organ yang masif dan edema yang nyata. Pada *marasmus-kwashiorkor*, terjadi kehilangan lemak subkutan yang mengurangi kemampuan tubuh menyimpan air dan mengatur suhu tubuh. Infeksi asimtomatik juga sering terjadi karena sistem imun gagal untuk melakukan tugasnya.¹⁹⁻²⁰

A.6. Efek Kekurangan Energi Protein pada Tubuh

A.6.a. Penurunan Berat Badan

Pada penelitian restriksi makanan sekitar 30% pada manusia, terjadi penurunan 23% dari berat tubuh dan lebih dari 70% lemak otot hilang. Sekitar 24% massa jaringan juga hilang.¹² Total kehilangan berat badan merupakan total massa tubuh yang hilang, namun dapat terganggu apabila terjadi peningkatan volume ekstraseluler (edema) yang terjadi akibat kehilangan protein.^{12,19-20} Kehilangan berat badan secara cepat akan terjadi di fase awal kelaparan, dan akan melambat bahkan hingga tidak ada perubahan bila tidak ada perubahan diet. Hal ini dilakukan tubuh sebagai adaptasi untuk homeostasis jaringan.¹²

A.6.b. Kebutuhan Energi

REE (*resting energy expenditure*) pada penelitian yang sama, turun hingga 40% pada 24 minggu kelaparan, karena adaptasi dari rendahnya asupan energi dan berkurangnya jaringan penunjang.¹² Tubuh yang lebih ringan membuat energi yang dibutuhkan dalam aktivitas juga berkurang sehingga menurunkan kebutuhan energi total.²¹ Subjek penelitian juga mengurangi aktivitas fisik volunter mereka hingga lebih dari setengah.¹²

A.6.c. Kehilangan Jaringan Penunjang

Tubuh akan berusaha untuk membuang massa jaringan penunjang untuk menyeimbangkan asupan dan pengeluaran energi. Namun, hal ini tidak akan terjadi terus menerus, karena suatu saat tubuh akan tidak mampu bertahan dalam menghadapi kehilangan jaringan secara berkelanjutan. Pengurangan massa jaringan penunjang akan semakin sedikit saat jaringan penunjang sudah sedikit, karena kecepatan pengurangan massa akan proporsional dengan jumlah jaringan

yang tersisa. Hal ini akan terjadi hingga tercapai titik ekuilibrium, dimana kehilangan protein telah seimbang dengan peningkatan efisiensi dari penggunaan energi dari diet.¹²

A.6.d Adaptasi

Adaptasi patologis berhasil saat keseimbangan asupan dan pengeluaran energi terjadi. Meskipun terjadi perubahan metabolisme dan fungsional, namun orang tersebut bertahan hidup. Orang yang mengalami kelaparan akan hipotermi. Berkurangnya protein yang tersedia akan menurunkan kecepatan *turnover* protein.¹²

A.6.e Perubahan hormonal

Pengurangan adaptif dari REE dimediasi oleh perubahan hormon tiroid, yaitu tiroksin (T₄) menjadi triiodotironin (T₃) yang menurun. Jumlah karbohidrat yang dikonsumsi akan memengaruhi proses ini secara langsung, melalui efek sekresi insulin. Hormon leptin yang dilepaskan oleh adiposit akan menurun. Ghrelin yang dihasilkan oleh sel endokrin lambung akan mengubah kebiasaan makan.¹²

Penurunan insulin akan menurunkan sintesis protein, meningkatkan pemecahan protein di otot dan hati, dan meningkatkan enzim proteolisis. Restriksi protein dan energi akan juga menurunkan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang bekerja bersama insulin dan hormon tiroid.¹²

B. Metabolisme dan Perubahan Adaptif pada Kelaparan

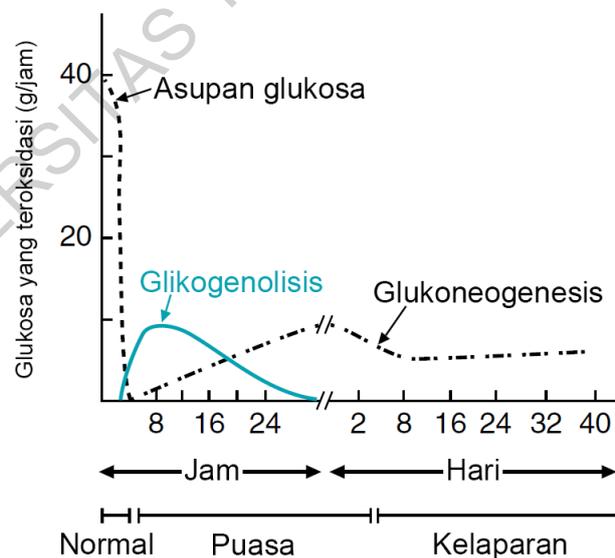
Sumber energi utama tubuh adalah karbohidrat.²² Glukosa merupakan 80% dari hasil akhir pencernaan karbohidrat.¹⁴ Pembentukan ATP dari glukosa dilakukan melalui jalur glikolisis. Selain membentuk ATP, glikolisis juga akan menghasilkan prekursor untuk sintesis asam lemak dan asam amino.²²

Insulin yang dihasilkan oleh sel beta Langerhans di pankreas, merupakan suatu hormon yang berfungsi untuk mempercepat pengangkutan glukosa ke dalam sel dan berperan dalam penyimpanan kelebihan energi. Pada diet berenergi tinggi, insulin akan disekresikan dalam jumlah besar.¹⁴ Insulin akan merangsang

terjadinya glikogenesis (pembentukan glikogen) dan penyimpanan glikogen di hati dan otot, serta menghambat glikogenolisis dan glukoneogenesis.²²⁻²³

Sekresi insulin akan berkurang pada kondisi diet rendah energi dan penurunan kadar glukosa darah.¹⁴ Untuk mengembalikan kadar glukosa darah, pankreas akan menurunkan sekresi insulin dan meningkatkan sekresi glukagon. Glikogen simpanan hati akan didegradasi dan melepaskan glukosa ke dalam darah melalui proses glikogenolisis.²²

Kadar glukosa darah akan memuncak satu jam setelah makan. Glikogenolisis akan mulai terjadi kurang lebih dua jam setelah makan, saat kadar glukosa darah kembali ke rentang puasa. Glukoneogenesis merupakan mekanisme penghasil glukosa darah, saat cadangan glikogen mulai berkurang. Setelah puasa 30 jam, glukoneogenesis akan menjadi satu-satunya sumber glukosa darah. Glukoneogenesis menggunakan sumber karbon berupa laktat, gliserol, dan asam amino.²² Sumber glukosa darah menurut rentang waktu dapat dilihat pada gambar 2.2.

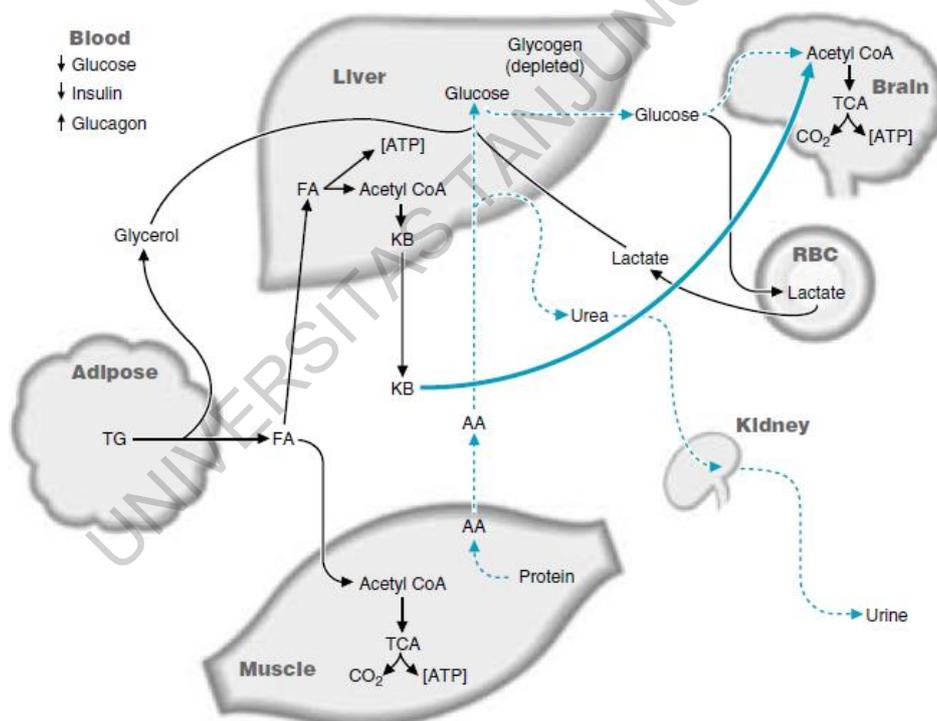


Gambar 2.2. Sumber glukosa darah pada keadaan setelah makan, puasa, dan kelaparan.²²

Selama puasa, triasilgliserol dari jaringan adiposa merupakan sumber energi utama. Saat kadar insulin darah menurun dan kadar glukagon meningkat, lipolisis akan terjadi. Triasilgliserol akan diubah menjadi asam lemak (dapat

dioksidasi secara langsung oleh berbagai jaringan tubuh, dan dapat diubah menjadi benda keton di hati) dan gliserol (dapat digunakan sebagai substrat glukoneogenesis).²²

Penggunaan lemak sebagai sumber energi akan mengakibatkan berkurangnya jaringan lemak dan dapat berkontribusi pada penurunan berat badan. Penurunan berat badan juga terjadi karena katabolisme protein otot yang berkontribusi pada glukoneogenesis. Protein otot yang dirombak akan menyebabkan *muscle wasting* dan kelemahan otot.¹² Kelemahan otot pada anak diduga dapat memengaruhi aktivitas mengunyah dan menelan. Penggunaan lemak dan prekursor glukoneogenesis lain pada kondisi kelaparan dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3. Kondisi kelaparan. Garis putus-putus menunjukkan proses yang menurun, dan garis tebal menunjukkan proses yang relatif meningkat.²²

Leptin merupakan suatu hormon yang dihasilkan oleh adiposit, berfungsi untuk mengurangi penyimpanan lemak melalui pengurangan nafsu makan, peningkatan aktivitas simpatik (meningkatkan kecepatan metabolisme dan pengeluaran energi), dan penurunan sekresi insulin.¹⁴ Kadar leptin akan menurun

pada restriksi energi. Selain leptin, ghrelin yang merupakan hormon gastrointestinal juga berperan dalam memengaruhi kebiasaan makan.¹² Ghrelin akan merangsang nafsu makan dan menstimulasi sekresi dari hormon pertumbuhan. Kadar Ghrelin akan turun setelah makan.^{12,24}

Hipoglikemi dan kelaparan (terutama defisiensi protein berat) dapat meningkatkan sekresi hormon pertumbuhan. Hormon pertumbuhan akan meningkatkan sintesis protein dan mempertahankan protein yang sudah ada dalam sel, sebagai mekanisme yang mencegah kehilangan protein terlalu banyak.¹⁴ Meskipun somatomedin C (*insulin-like growth factor-I*) merupakan produk dari hormon pertumbuhan, kadarnya akan menurun pada restriksi energi maupun protein.¹²

Restriksi protein dan energi akan menyebabkan koordinasi dari respon hormonal berupa insulin, hormon pertumbuhan, IGF-I, dan hormon tiroid dalam adaptasi karena perubahan nutrisi untuk mempertahankan keseimbangan protein.¹² Ketiadaan insulin akan menyebabkan proses penyimpanan protein berhenti, katabolisme protein meningkat, dan sintesis protein berhenti.¹⁴ Waktu paruh albumin plasma akan memanjang sebagai adaptasi dari berkurangnya sintesis protein. Jika sintesis protein terus menurun, konsentrasi albumin plasma akan menurun dan dapat menyebabkan edema.¹²

Tirosin (T_4) dan triiodotironin (T_3) merupakan dua hormon esensial dalam mempertahankan laju metabolisme.¹⁴ T_3 akan menurun pada kelaparan, untuk menurunkan aktivitas metabolisme selular dan penggunaan energi dari makanan.^{12,14} Menurunnya T_3 akan menyebabkan penurunan penggunaan energi basal (laju metabolisme basal).¹⁴

Sekresi katekolamin akan menurun untuk mencegah pengurangan volume cairan tubuh yang berlebihan. Hal ini menyebabkan penurunan tekanan darah, denyut jantung, dan temperatur tubuh, sesuai dengan penurunan aktivitas simpatis. Efek antara hormon tiroid dan katekolamin ini bersifat interaktif.¹²

Penurunan penggunaan energi basal tidak hanya berhubungan dengan menurunnya T_3 , namun juga oleh penurunan berat badan akibat penghancuran jaringan. Tubuh yang lebih ringan akan mengurangi energi yang dibutuhkan untuk

beraktivitas. Orang dewasa akan secara sadar mengurangi aktivitas fisik sehubungan dengan penurunan penggunaan energi basal. Pada anak, berkurangnya penggunaan energi termasuk berkurangnya waktu bermain dan aktivitas fisiknya, yang akan dapat berkembang menjadi apatis dan tidak responsif.¹²

Penurunan respon imunitas dapat terjadi pada anak dengan KEP berat, karena banyak protein imun seperti immunoglobulin dan komponen komplemen yang berkurang. Berkurangnya kebutuhan oksigen dan supresi pada sumsum tulang menyebabkan pengurangan konsentrasi hemoglobin dan massa sel darah merah.¹²

C. Usus Halus

C.1. Anatomi

Usus halus merupakan bagian paling panjang dari saluran pencernaan, dengan panjang lebih dari 6 m pada manusia. Usus halus terletak di rongga abdomen, terbentang dari pilorus gaster hingga *ileocaecalis junction*.²⁴ Usus halus dibagi menjadi 3 bagian, yaitu duodenum, jejunum, dan ileum.²⁵

Duodenum merupakan bagian awal dari usus halus, berbentuk huruf C, terletak di regio epigastrika dan umbilikal. Duodenum memiliki panjang sekitar 25 cm, dan merupakan organ penghubung antara gaster dan jejunum. Duodenum merupakan muara dari duktus koledokus dan duktus pankreatikus, tepatnya pada *pars descendens* duodenum. Duodenum dibagi menjadi empat bagian, yaitu *pars superior* (5 cm), *pars descendens* (8 cm), *pars horizontalis* (8 cm), dan *pars ascendens* (5 cm).²⁵

Panjang total jejunum dan ileum kurang lebih 6 m, dan sekitar dua per lima bagian atasnya adalah jejunum. Lengkung jejunum dan ileum melekat pada dinding posterior abdomen melalui lipatan peritoneum yang disebut mesenterium, yang memungkinkan keluar masuknya cabang-cabang arteri dan vena mesenterika superior, pembuluh limfe, dan saraf-saraf.²⁵

Jejunum pada manusia hidup dapat dibedakan dari ileum, karena: (1) Lengkung-lengkung jejunum menempati bagian kiri atas kavitas abdominalis, sedangkan ileum cenderung menempati bagian kanan bawah kavitas abdominalis dan kavitas pelvis; (2) Jejunum lebih lebar, berdinding tebal, dan lebih merah dibandingkan dengan ileum; (3) Mesenterium jejunum melekat pada dinding posterior abdomen di atas dan kiri aorta, sementara mesenterium ileum melekat di bawah dan kanan aorta; (4) pembuluh darah mesenterium jejunum hanya membentuk satu atau dua arkade dengan cabang-cabang panjang dan jarang berjalan ke dinding usus halus, sementara ileum menerima banyak pembuluh darah pendek yang berasal dari tiga atau lebih arkade; (5) Lemak disimpan pada dekat radiks pada ujung mesenterium jejunum dan jarang pada dekat dinding jejunum, sementara lemak tersimpan di seluruh bagian mulai dari radiks hingga dinding ileum pada mesenterium ileum; dan (6) Kelompok jaringan limfoid (plakat peyer) terdapat pada tunika mukosa ileum bagian bawah.²⁵

C.2. Fisiologi

Fungsi dasar dari sistem pencernaan adalah motilitas, sekresi, pencernaan, dan absorpsi.^{14,23}

C.2.a. Motilitas Usus Halus

Segmentasi merupakan salah satu fungsi pencernaan motilitas yang terdapat pada usus halus sewaktu mencerna makanan, untuk mencampur dan mendorong kimus secara perlahan. Segmentasi terdiri atas kontraksi otot polos sirkular yang berulang dan berbentuk cincin di sepanjang usus halus. Segmentasi melakukan fungsi pencampuran dan memajukan semua kimus ke permukaan absorbtif usus halus.²³

Kontraksi segmentasi membagi usus menjadi segmen ruang yang saling bergantian; bila satu kontraksi segmentasi relaksasi, akan timbul suatu rangkaian baru, di titik baru, diantara kontraksi-kontraksi sebelumnya. Kontraksi ini memotong kimus sekitar dua sampai tiga kali per menit, tidak melebihi 12 kali per menit pada duodenum dan jejunum, dan pada ileum terminalis, frekuensi maksimum hanya delapan hingga sembilan kontraksi per menit.¹⁴

Ketika sebagian besar makanan telah diserap, kontraksi segmentasi berhenti dan diganti dengan motilitas berbentuk gelombang peristaltik, untuk menyapu sisa-sisa makanan sebelumnya dan debris mukosa dan bakteri menuju kolon.²³ Hal ini dapat terjadi di usus halus bagian manapun dengan kecepatan 0,5-2,0 cm/detik, lebih cepat di usus proksimal dan lebih lambat di usus distal.¹⁴

Adanya taut ileosekum mencegah kontaminasi usus halus oleh bakteri kolon. Sfingter ileosekum hampir selalu berkontraksi, diperantarai oleh tekanan di sisi sekum sfingter yang menyebabkan timbulnya kekuatan otot sfingter, dan peregangan di sisi ileum membuat sfingter melemas. Hal ini mencegah isi kolon yang penuh bakteri mencemari usus halus, dan memungkinkan ileum masuk ke dalam kolon.²³ Sfingter ileosekum dapat menahan aliran balik sebesar 50-60 sentimeter air.¹⁴

C.2.b. Sekresi Usus Halus

Sekresi usus halus berupa mukus disekresikan oleh kelenjar Brunner berfungsi untuk melindungi dinding duodenum dari pencernaan oleh getah lambung yang sangat asam. Mukus tersebut mengandung sejumlah besar ion bikarbonat yang membantu ion bikarbonat hasil sekresi pankreas dan empedu hati untuk menetralkan HCl lambung yang masuk ke duodenum.¹⁴

Permukaan epitel vili dan *kriptus Liberkühn* yang terletak diantara vili usus terdiri atas sel goblet (yang menyekresi mukus) dan enterosit (menyekresi sejumlah besar air dan elektrolit). Sekresi oleh enterosit kriptas dapat mencapai 1,8L/hari, yang hampir murni terdiri atas cairan ekstrasel dan pH alkalis, berkisar 7,5 sampai 8,0.¹⁴ Seluruh sekresi usus halus tersebut berfungsi untuk melindungi dan melumasi, serta membantu dalam pencernaan makanan oleh enzim, karena H₂O dibutuhkan untuk hidrolisis.²³

Hasil sekresi usus halus hampir tidak mengandung enzim. Enterosit mukosa mengandung enzim pencernaan yang mencerna makanan khusus hanya ketika makanan diabsorpsi melalui epitel.¹⁴

C.2.c. Pencernaan Usus Halus

Pencernaan dalam usus halus dilakukan oleh enzim-enzim pankreas. Pencernaan karbohidrat dan protein diteruskan di *brush border*. Membran plasma

brush border mengandung tiga kategori enzim yang melekat ke membran: enterokinase, disakaridase, dan aminopeptidase.²³

C.2.d. Absorpsi Usus Halus

Sebagian besar penyerapan terjadi di duodenum dan jejunum. Usus halus membentuk lipatan sirkular permanen yang meningkatkan luas permukaan tiga kali lipat. Dari permukaan ini terdapat tonjolan-tonjolan mikroskopik yang dikenal sebagai vilus, meningkatkan luas permukaan 10 kali lipat. Dari permukaan lumina sel-sel epitel ini juga terbentuk tonjolan-tonjolan halus mirip rambut yang disebut brush border atau mikrovilus sehingga luas permukaan meningkat 20 kali lipat lagi.²³

Absorpsi usus halus setiap harinya terdiri atas beberapa ratus gram karbohidrat, 100 gram atau lebih lemak, 50-100 gram asam amino, 50-100 gram ion, dan 7-8 L air.²³ Absorpsi karbohidrat dan protein terjadi secara *secondary active transport*. Natrium yang masuk dari epitel usus ke pembuluh darah dengan menggunakan energi, menyediakan gradien konsentrasi untuk memasukkan natrium dari lumen usus halus menuju epitel usus halus bersama dengan karbohidrat atau protein melalui kotranspor. Lemak yang telah dicerna dan diemulsifikasi ke dalam misel akan diabsorpsi secara pasif karena misel merupakan partikel larut air.^{14,23}

Natrium dapat diserap secara pasif maupun aktif. Penyerapan Natrium secara transpor aktif membantu penyerapan H₂O.²³ Air yang ditranspor melalui membran usus seluruhnya terjadi melalui proses difusi.¹⁴

Penyerapan vitamin larut air terjadi secara pasif bersama air, dan vitamin larut lemak dibawa dalam misel dan diserap secara pasif. Vitamin B₁₂ harus berikatan dengan faktor intrinsik lambung agar dapat diserap melalui proses endositosis yang diperantarai oleh reseptor di ileum terminal. Penyerapan besi, dari lumen ke dalam sel epitel secara transpor aktif. Penyerapan kalsium umumnya dengan transpor aktif, namun bisa juga melalui difusi pasif.^{14,23}

C.3. Histologi

Secara histologis, usus halus dapat dibagi menjadi tunika mukosa, tunika submukosa, tunika muskularis, dan tunika serosa.²⁶

Secara makroskopis, usus halus memiliki plika sirkularis, yaitu lipatan permanen yang sirkular atau semilunar, yang terdiri atas tunika mukosa dan tunika submukosa, dominan pada jejunum. Vili merupakan penonjolan dari mukosa ke arah lumen, berbentuk lebar dan semakin sempit mulai dari duodenum hingga ileum. Vili dilapisi oleh epitel absorbtif kolumnar dan sel goblet. *Kriptus Liberkühn* merupakan muara kecil kelenjar tubular yang berada di antara vili.²⁶⁻²⁷

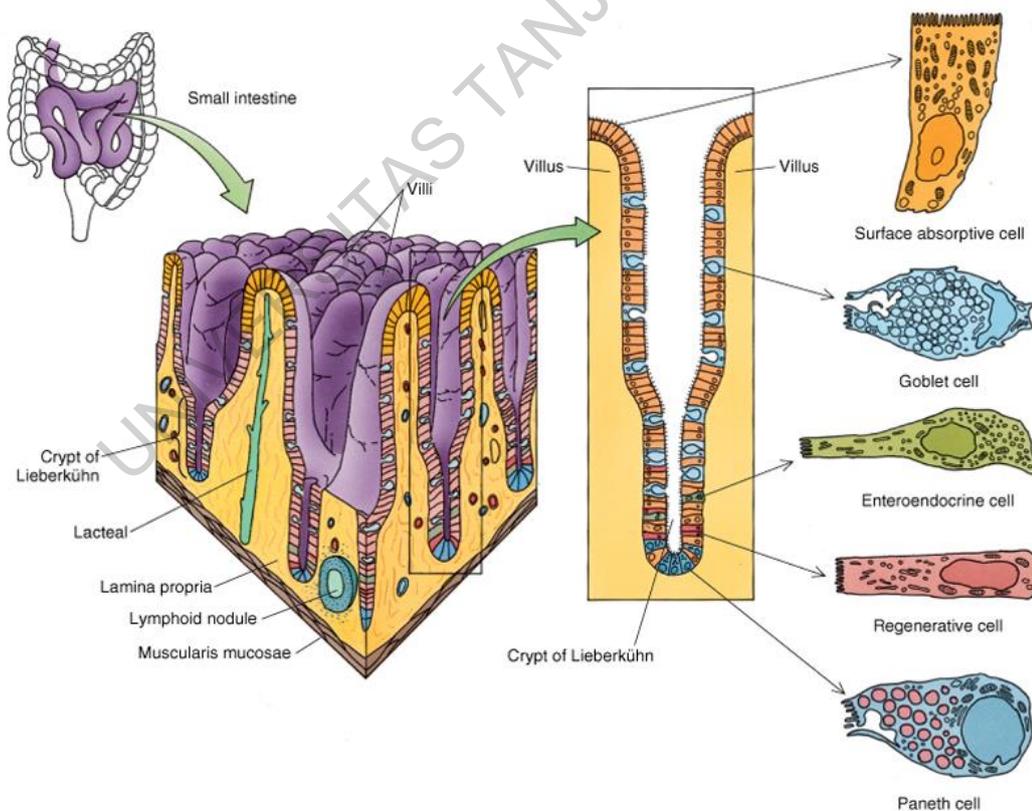
Lapisan mukosa terdiri atas lapisan epitel, lamina propria, dan muskularis mukosa.²⁸ Epitel usus halus memiliki berbagai macam sel. Enterosit atau sel absorbtif memiliki ciri silindris tinggi, memiliki inti lonjong di bagian basal sel, terdapat brush border yang pada mikroskop elektron terlihat sebagai mikrovili. Sel goblet tersebar diantara enterosit, tidak banyak pada duodenum, dan akan meningkat jumlahnya pada ileum. Sel goblet berfungsi untuk menghasilkan musin glikoprotein yang terhidrasi, berikatan silang membentuk musin yang berfungsi untuk melindungi dan melumasi mukosa usus halus. Sel regeneratif memperlihatkan aktivitas mitosis, terletak di dasar kelenjar intestinal, dan berfungsi sebagai sel induk yang menggantikan sel absorbtif, sel goblet, dan sel kelenjar intestinal yang rusak.²⁶⁻²⁷

Sel paneth terletak di basal *kriptus Liberkühn*, merupakan sel eksokrin dengan granula sekresi eosinofilik. Granula sel paneth akan dieksositosis untuk melepaskan lisozim, fosfolipase A₂, dan defensin, untuk mengikat dan menguraikan membran mikroorganisme dan dinding bakteri. Sel-sel enteroendokrin menyekresikan berbagai peptida yang memiliki efek endokrin dan parakrin untuk pengaturan peristaltis, pengaturan sekresi untuk pencernaan makanan, dan rasa kenyang setelah makan. Sel M adalah sel epitel ileum khusus yang menutupi folikel limfoid pada plak peyeri, mengendositosis antigen secara selektif dan mentransportnya kepada makrofag dan limfosit, yang kemudian akan bermigrasi ke kelenjar limfe tempat dimulainya respon imun terhadap antigen asing.²⁶⁻²⁷

Plika memperluas permukaan absorpsi sebesar 3 kali lipat, vili memperluasnya 10 kali, dan mikrovili memperluasnya 20 kali. Total luas permukaan absorpsi dapat meningkat 600 kali oleh struktur ini.²⁶

Di bawah epitel, terdapat lamina propria yang berisi banyak pembuluh darah dan kapiler limfe. Muskularis mukosa merupakan lapisan otot tipis yang membentuk vili-vili.^{26,28}

Vili pada duodenum tampak lebar, tinggi, dan banyak, dengan sedikit sel goblet. Kelenjar Brunner merupakan ciri duodenum. Jejunum menunjukkan vili yang lebih pendek, sempit, dan sedikit daripada duodenum. Ileum mengandung sedikit vili yang sempit dan pendek, namun banyak ditemukan sel goblet. Nodus limfoid berukuran besar juga banyak ditemukan di ileum.²⁶ Gambaran mukosa usus halus dan komponen selnya dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4. Mukosa, vili, kriptus liberkühn, dan komponen sel pada usus halus.²⁹

Lapisan submukosa mengandung jaringan ikat yang menghubungkan mukosa dan muskularis. Lapisan ini juga mengandung pembuluh darah dan limfatik, serta kelenjar. Pleksus submukosa terletak pada lapisan ini.²⁶

Lapisan muskularis terdiri atas otot polos yang dapat ditemukan dalam dua lapis, lapisan dalam yang sirkular dan lapisan luar yang longitudinal. Pleksus mienterikus terletak di antara kedua lapisan muskularis ini.²⁸

Lapisan serosa merupakan lapisan paling superfisial yang melingkupi hampir semua bagian usus halus kecuali 2/3 bagian dari duodenum. Bagian tersebut dilapisi oleh tunika adventitia.²⁷⁻²⁸

C.4. Pengaruh KEP pada Usus Halus

Pada KEP, dapat terjadi atrofi mukosa usus halus. Atrofi mukosa usus halus ditandai dengan berkurangnya fungsi dan terjadinya perubahan morfologi yang termasuk berkurangnya ketinggian vilus, kedalaman kripta, luas permukaan absorpsi, dan jumlah sel epitel. Pada tingkat seluler, kehilangan massa mukosa pada atrofi menunjukkan penurunan proliferasi sel dan meningkatnya apoptosis. Atrofi dapat terjadi pada kelaparan berkepanjangan, atau pada ketiadaan nutrisi enteral.¹⁸

Pengaturan proliferasi dan apoptosis sel pada mukosa dimodulasi oleh perubahan jalur sinyal *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan *epidermal growth factor* (EGF).³⁰ Puasa juga menyebabkan atrofi mukosa melalui mekanisme yang berhubungan dengan nitrit oksida dan interferon- γ .³¹

Atrofi mukosa menyebabkan gangguan absorpsi, dan dapat menyebabkan kegagalan pencernaan bila luas permukaan berada dibawah batas minimal. Diare, dehidrasi, malabsorpsi, malnutrisi progresif, dan gangguan elektrolit merupakan manifestasi dari kegagalan pencernaan.¹⁵

D. Apoptosis

Apoptosis merupakan kematian sel terprogram, berperan dalam eliminasi sel tertentu sebagai bagian normal dari perkembangan, mengatur perputaran

jaringan, menyingkirkan sel yang menjadi ancaman bagi organisme, membuang sel yang tidak dibutuhkan, dan berperan dalam sistem imun.^{14,23} Pada jaringan yang terus berproliferasi seperti epitel usus halus, apoptosis terjadi untuk menjaga keseimbangan jumlah sel.¹⁶ Apoptosis juga merupakan suatu mekanisme penyelamatan energi melalui pembuangan sel, dimana energi dari isi sel tersebut dapat digunakan kembali.³²

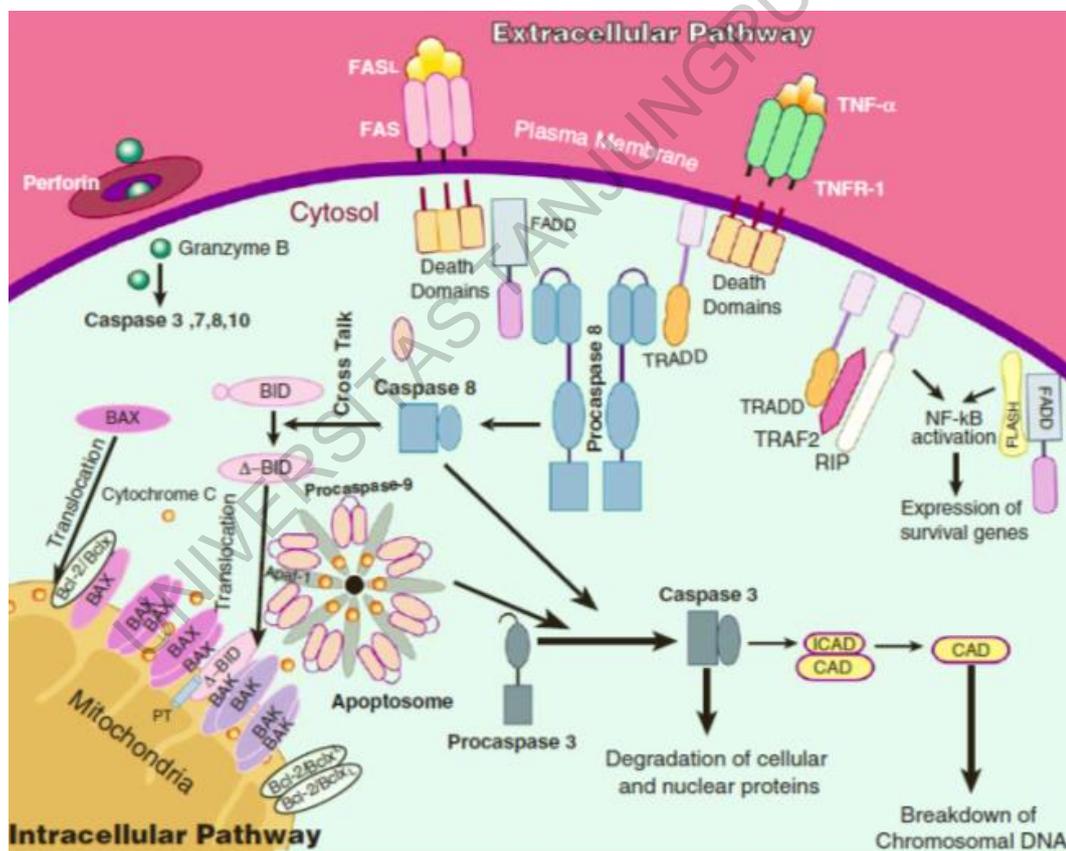
Apoptosis diinisiasi oleh enzim kaspase.¹⁴ Mekanisme apoptosis terdiri atas komponen *signaling*, kontrol dan integrasi, eksekusi, dan pengangkatan sel mati.¹⁶ Apoptosis menghasilkan penghancuran dan fagositosis sel sebelum terjadi kebocoran sel, mencegah terjadinya reaksi inflamasi yang dapat menyebabkan kehancuran sel-sel di sekitarnya.¹⁴

Apoptosis dapat dipicu oleh berbagai sinyal misalnya pada kondisi kurangnya *growth factor*, interaksi ligan-reseptor spesifik, pelepasan granzim dari sel T sitotoksik, atau agen jejas tertentu seperti radiasi. Sinyal transmembran juga dapat menginisiasi kaskade kematian sel. Kontrol dan integrasi apoptosis dilengkapi oleh protein spesifik yang menghubungkan sinyal kematian asli dengan program eksekusi. Protein BCL-2 menekan apoptosis dengan mencegah peningkatan permeabilitas mitokondrial dan menstabilkan protein, seperti Apaf-1, sehingga tidak terjadi aktivasi kaspase. Protein BAX dan BAD akan meningkatkan aktivasi kaspase.¹⁶

Secara umum, terdapat dua jalur apoptosis, jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik atau mitokondrial. Kedua jalur ini dapat saling berhubungan. Jalur ekstrinsik akan mengaktifasi kaspase 8, dan jalur intrinsik akan mengaktifasi kaspase 9.³³ TNF dapat menyebabkan apoptosis melalui interaksi ligan-reseptor spesifik (jalur ekstrinsik). Interaksi antara ligan TNF dan reseptor TNF akan menghasilkan ikatan protein TNF *receptor-associated death domain* (TRADD) dengan melibatkan *Fas-associated death domain* (FADD) dan *Receptor-interacting protein* (RIP). TRADD dan FADD akan berhubungan dengan prokaspase 8, yang akan diaktifkan menjadi kaspase 8.³⁴ Selain jalur ekstrinsik dan intrinsik, juga terdapat jalur perforin, melalui aktivasi granzim A maupun

granzim B. Seluruh jalur apoptosis akan berakhir pada jalur eksekusi yaitu dengan aktivasi kaspase 3, kemudian akan terjadi proses eksekusi.¹⁶

Jalur akhir apoptosis ditandai dengan kejadian biokimiawi khas yang dihasilkan dari sintesis dan aktivasi sejumlah enzim katabolik sitolitik. Beberapa hal yang terjadi adalah pemecahan protein oleh enzim protease, aktivasi transglutaminase untuk mengubah protein sitoplasmik menjadi selubung memadat berikatan secara kovalen yang dapat berfragmentasi menjadi badan-badan apoptotik, dan pemecahan DNA menjadi fragmen melalui enzim endonuklease.¹⁶ Gambaran skematik proses apoptosis dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Gambaran skematik kejadian apoptosis³⁴

Sel apoptotik dan fragmennya memiliki molekul penanda pada permukaannya untuk mempermudah pengambilan dan pembuangannya oleh sel yang berdekatan atau fagosit. Hal ini dapat terjadi dengan pembalikan fosfatidilserin dari permukaan sitoplasmik interna dari sel apoptotik ke permukaan

ekstrasel yang memungkinkan pengenalan dan fagositosis dini sel apoptotik tanpa pelepasan mediator proinflamasi.¹⁶

Tabel 2.1. Gambaran sederhana perbandingan nekrosis dan apoptosis¹⁶

	Nekrosis	Apoptosis
Rangsang	Hipoksia, toksin	Faktor fisiologik dan patologik
Gambaran histologis	Pembengkakan sel Nekrosis koagulasi Pembengkakan organel	Sel tunggal Kondensasi kromatin Badan apoptotik
Pemecahan DNA	Acak, difus	Internukleosomal
Mekanisme	Depleksi ATP Jejas membran Kerusakan radikal bebas	Aktivasi gen Endonuklease Protease
Reaksi jaringan	Inflamasi	Tidak ada inflamasi Fagositosis badan apoptotik

Apoptosis berbeda dengan nekrosis. Apoptosis merupakan kematian sel yang rapi, terkontrol, dan disengaja, sementara nekrosis tidak terkontrol dan tidak disengaja. Pada nekrosis, sel yang mati adalah korban pasif, sementara pada apoptosis, sel secara aktif ikut serta dalam kematiannya sendiri. Nekrosis dapat memicu peradangan dan dapat menyebabkan kerusakan sel di sekitarnya, sementara apoptosis dapat terjadi pada sel tertentu tanpa mengenai sel-sel sekitar.²³ Gambaran perbandingan nekrosis dan apoptosis dapat dilihat pada tabel 2.1.

E. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley

E.1. Taksonomi³⁵

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus*
Varietas : *Sprague-Dawley*

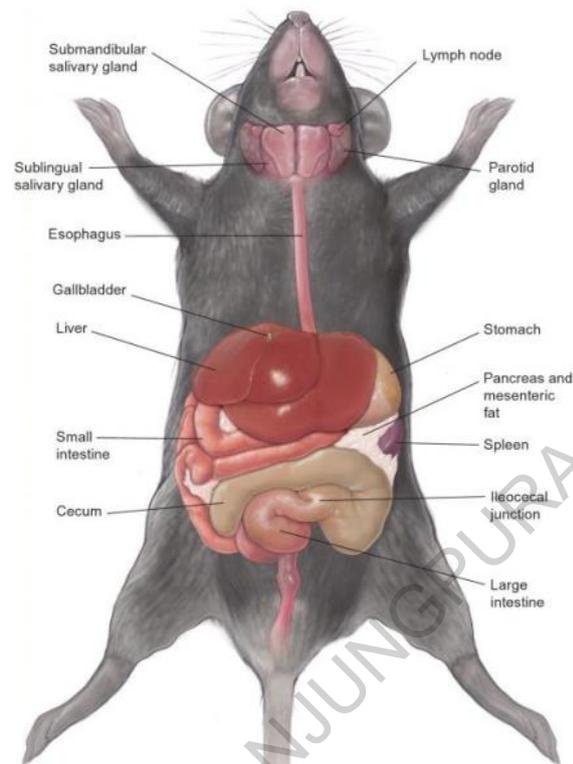


Gambar 2.6. *Rattus norvegicus*³⁵

E.2. Anatomi Usus Halus Tikus

Usus merupakan bagian saluran pencernaan yang berfungsi untuk pencernaan dan absorpsi. Usus halus tikus panjangnya sekitar 70 cm, terdiri atas duodenum, jejunum, dan ileum. Duodenum terletak di sisi kanan rongga perut, berbentuk huruf U, terdiri atas bagian *descending*, *transversal*, dan *ascending*. Bagian lambung yang berhubungan langsung dengan usus halus adalah pilorus.³⁶ Sfingter pilorus merupakan batas akhir dari lambung, menuju usus halus.³⁷

Jejunum terdiri atas dua per lima dari usus halus, terbentang setelah duodenum.³⁶ Ileum merupakan bagian terakhir dari usus halus, menghubungkan usus halus dengan sekum, melalui *ileocaecalis junction*.³⁶⁻³⁷ Usus halus menempel pada dinding dorsal rongga abdomen melalui membran yang disebut mesenterium.³⁷



Gambar 2.7. Anatomi organ dalam tikus³⁸

E.3. Perawatan dan Iklim

Tikus putih cenderung sosial, namun dapat dirawat terpisah. Kandang harus cukup bersih dan cukup luas untuk tikus dapat bersarang, menggali, dan bergerak. Kandang tikus juga harus tidak mudah terkunyah, oleh karena itu dapat digunakan kawat, besi, atau plastik sebagai bahan kandang. Kondisi kandang sebaiknya dapat terlihat atau memiliki jalan keluar dari atas, untuk membantu ventilasi dan mencegah tikus kabur dari kandang. Untuk lantai kandang, dapat digunakan produk daur ulang kertas, potongan atau ampas kayu, atau sekam, setinggi 6-25mm, dan harus diganti beberapa kali seminggu.³⁵

Temperatur ideal untuk kandang tikus adalah 18-26°C dan kelembaban relatif sekitar 40-70%. Kandang harus terletak cukup jauh dari jendela dan ventilasi untuk mencegah perubahan temperatur yang ekstrim.³⁵

Makanan tikus yang umum digunakan adalah *pellet*, untuk menyeragamkan diet. Tikus membutuhkan sekitar 5-10 gram pellet/100 g BB/

hari. Air harus disediakan secara *ad libitum* melalui botol minum dengan pipa yang memungkinkan tikus untuk minum sedikit-sedikit, walaupun secara umum, tikus hanya minum sekitar 10 mL/ 100 g BB/ hari.³⁵

E.4. Injeksi Intraperitoneal

Injeksi intraperitoneal dilakukan pada kuadran kiri bawah dari abdomen, untuk mencegah kerusakan organ vital seperti hati, lambung, dan limpa. Ukuran jarum maksimal 0,9 mm. Tikus harus dipegang dengan baik dalam pemberian injeksi intraperitoneal. Ekstremitas tikus juga perlu dipegangi apabila tikus bertindak defensif. Dalam hal ini, dimungkinkan perlunya orang kedua untuk melakukan injeksi.³⁹

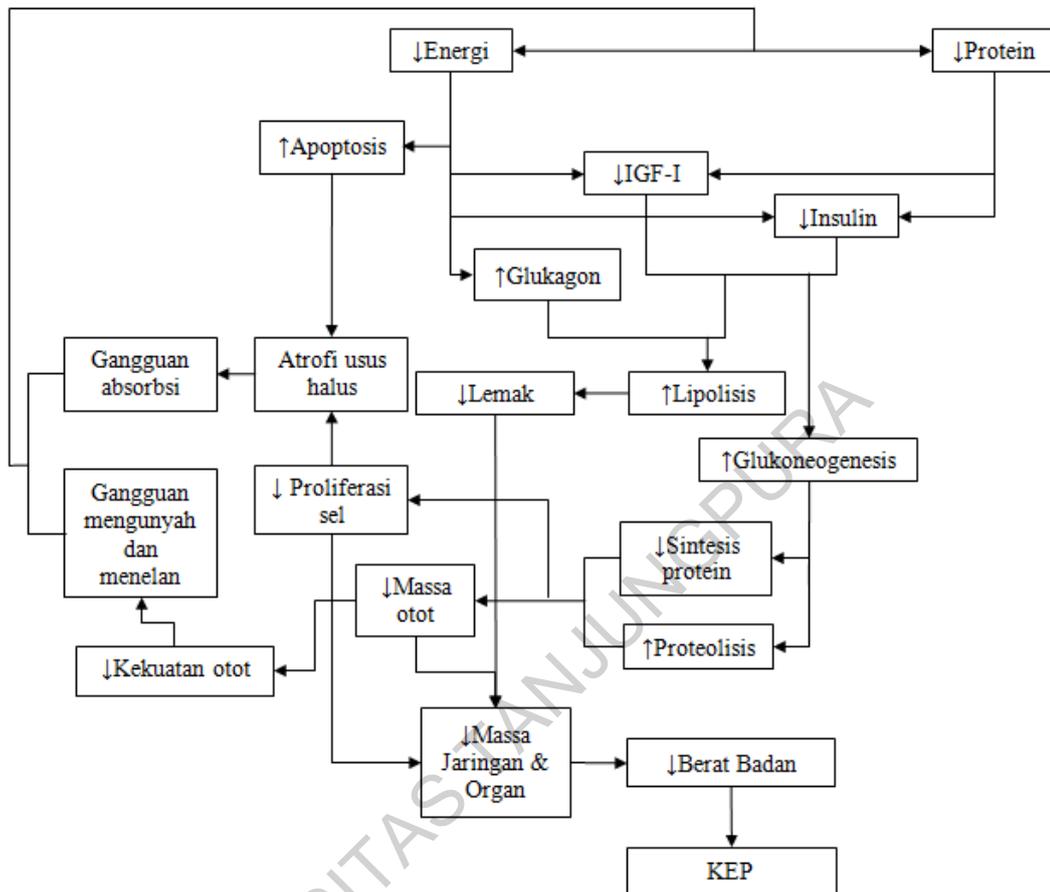
E.5. Konversi Usia

Perbandingan usia tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan usia manusia dapat dilihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Perbandingan usia tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan usia manusia.⁴⁰

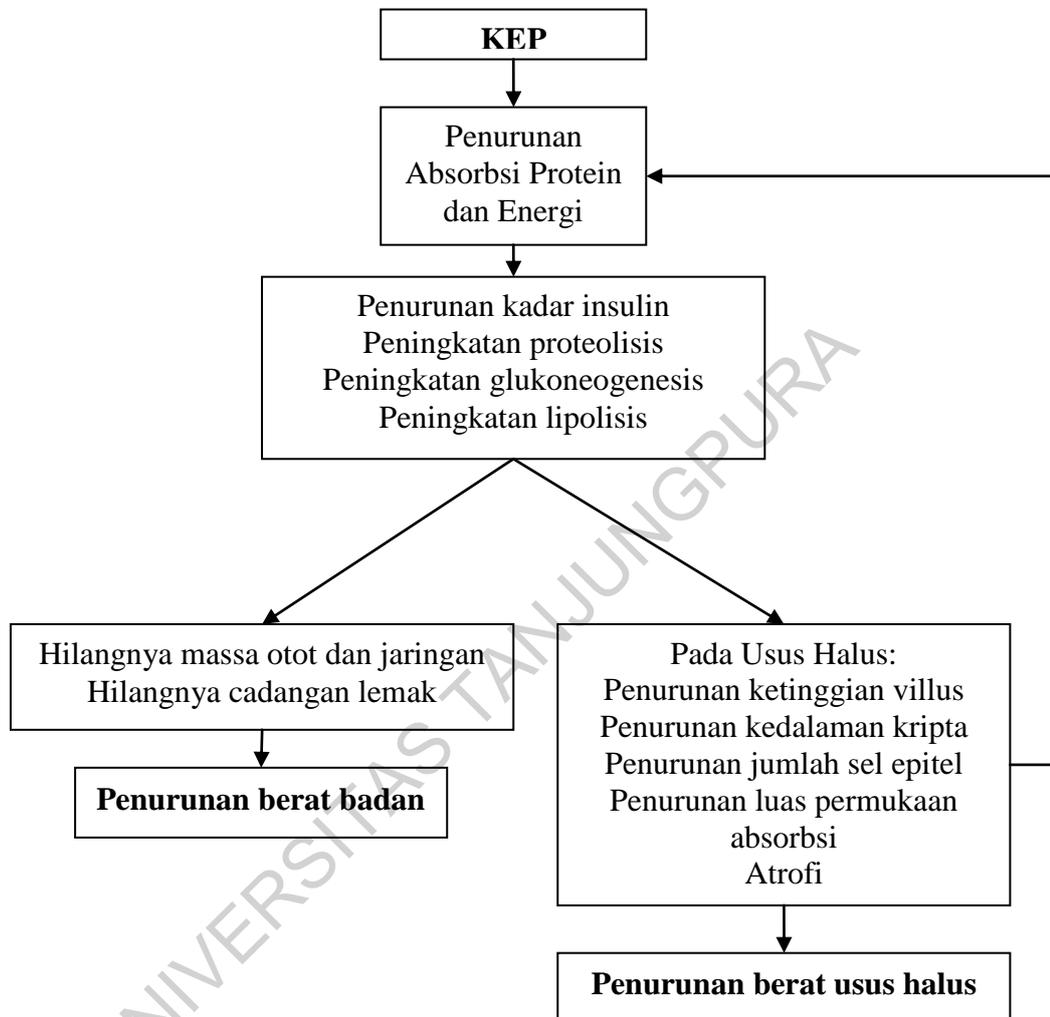
Masa	Hari tikus dibanding 1 tahun manusia
Total masa hidup	13,8
Masa penyapihan	42,4
Masa praremaja	3,3
Masa remaja	10,5
Fase dewasa	11,8
Fase lanjut usia	17,1

E. Kerangka Teori



Gambar 2.8. Kerangka Teori.

F. Kerangka Konsep



Gambar 2.9. Kerangka Konsep.

G. Hipotesis

1. KEP akan menurunkan berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley*.
2. KEP akan menurunkan berat usus halus tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley*.
3. Terdapat korelasi antara berat badan dan berat usus halus tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* pada KEP.