



Intervensi Probiotik untuk Stres Oksidatif pada Kekurangan Gizi

Gasela Zaliani Balqis¹, Khairun Nisa Berawi², Maya Ganda Ratna³, Sutyarso⁴

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³ Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴ Bagian Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung

Korespondensi: Gasela Zaliani Balqis, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1, Kota Bandar Lampung, Lampung, hp 082180438176, e-mail: gaselazaliani@gmail.com

Received : 2 Desember 2025

Accepted : 16 Desember 2025

Published : 22 Desember 2025

ABSTRAK: Kekurangan gizi merupakan tantangan kesehatan global yang kritis dan menciptakan gangguan fungsi fisiologis dan peningkatan stres oksidatif. Kondisi stres oksidatif yang meningkat didorong oleh defisiensi asupan antioksidan dan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat memperburuk kerusakan jaringan dan status gizi. Di samping itu, terdapat mikrobiota usus yang telah diidentifikasi sebagai regulator penting kesehatan metabolik dan inflamasi sistemik. Probiotik sebagai modulator mikrobioma ini telah muncul sebagai terapi yang potensial. Tinjauan naratif ini bertujuan untuk merangkum dan mendiskusikan bukti terkini yang menghubungkan intervensi probiotik dengan mitigasi stres oksidatif dalam kondisi kekurangan gizi. Eksplorasi mekanisme biologis yang diusulkan mencakup peningkatan enzim antioksidan endogen (seperti SOD dan GPx), pengurangan penanda peroksidasi lipid (seperti MDA), dan penguatan sawar (*barrier*) usus. Literatur yang ada menunjukkan potensi strain spesifik, terutama *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, dalam pengurangan kerusakan oksidatif melalui modulasi jalur inflamasi dan produksi metabolit antioksidan. Kesimpulannya adalah kelayakan probiotik sebagai terapi adjuvan (pendukung) berbiaya rendah untuk pengelolaan patofisiologi kompleks dari kekurangan gizi, meskipun penetapan protokol standar masih memerlukan validasi klinis lebih lanjut.

Kata kunci: Antioksidan, Mikrobiota Usus, Kekurangan Gizi, Probiotik, Stres Oksidatif

Probiotic Intervention for Oxidative Stress in Undernutrition

ABSTRACT: Undernutrition is a critical global health challenge, creating impaired physiological function and heightened oxidative stress. This elevated oxidative stress state is driven by deficient antioxidant intake and increased production of reactive oxygen species (ROS), which can exacerbate tissue damage and nutritional status. Additionally, the gut microbiota has been identified as a crucial regulator of systemic metabolic and inflammatory health. Probiotics, as modulators of this microbiome, have emerged as a potential therapy. This narrative review aims to summarize and discuss the current evidence linking probiotic intervention to the mitigation of oxidative stress in conditions of undernutrition. The exploration of proposed biological mechanisms includes the enhancement of endogenous antioxidant enzymes (like SOD and GPx), the reduction of lipid peroxidation markers (such as MDA), and the strengthening of the intestinal barrier. The existing literature indicates the potential of specific strains, particularly *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, in reducing oxidative damage through the modulation of inflammatory pathways and the production of antioxidant metabolites. In conclusion, probiotics are feasible as a low-cost adjuvant (supportive) therapy for managing the complex pathophysiology of undernutrition, although the establishment of standard protocols still requires further clinical validation.

Keyword: Antioxidants, Gut Microbiota, Undernutrition, Probiotics, Oxidative Stress

DOI : 10.23960/jka.v12i2.pp20-27

Pendahuluan

Kekurangan gizi merupakan salah satu dari jenis malnutrisi yang menjadi tantangan kesehatan global dengan ketidakproporsionalan yang memengaruhi populasi rentan di seluruh dunia. Kondisi ini secara luas didefinisikan sebagai defisiensi asupan energi, protein, atau vitamin dan mineral esensial yang diperlukan untuk memenuhi kebutuhan fisiologis individu. Pada tahun 2022, diperkirakan 149 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami stunting, sementara 37 juta orang mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Hampir setengah dari kematian anak di bawah usia 5 tahun terkait dengan kekurangan gizi.¹

Konsekuensi dari kekurangan gizi sangat besar, melampaui dampak kesehatan langsung hingga mencakup gangguan perkembangan kognitif, penurunan produktivitas ekonomi, dan transmisi kemiskinan antargenerasi.² Etiologi kekurangan gizi bersifat kompleks, melibatkan faktor-faktor yang saling terkait seperti kerawanan pangan, akses layanan kesehatan yang tidak memadai, dan sanitasi yang buruk.³ Mengatasi masalah multifaset ini memerlukan intervensi yang tidak hanya menyediakan nutrisi tetapi juga menargetkan gangguan fisiologis yang mendasarinya.⁴

Respons fisiologis terhadap kekurangan gizi adalah serangkaian gangguan metabolik dan fungsional yang dirancang untuk bertahan hidup, namun pada akhirnya menjadi merugikan.⁵ Tubuh memasuki keadaan katabolik, secara sistematis memecah simpanan energi dan proteinnya sendiri dari jaringan adiposa dan otot rangka, yang mengarah pada gambaran klinis *wasting*.⁶ Proses ini sangat mengganggu fungsi organ vital dan mengacaukan sinyal hormonal normal.⁷ Secara krusial, kekurangan gizi menyebabkan disfungsi sistem kekebalan yang signifikan, termasuk atrofi jaringan limfoid dan penurunan fungsionalitas sel imun.⁸ Kelemahan sistem imun ini menyebabkan individu menjadi sangat rentan terhadap infeksi, yang pada gilirannya meningkatkan tuntutan metabolik dan kehilangan nutrisi, sehingga memperburuk keadaan kekurangan gizi.⁹ Gangguan fisiologis ini menunjukkan

bahwa kekurangan gizi bukan hanya kondisi defisit energi tetapi merupakan gangguan sistemik yang kompleks.¹⁰

Salah satu ketidakseimbangan biokimia utama yang terlibat dalam banyak penyakit kronis dan akut, termasuk kekurangan gizi adalah stres oksidatif.¹¹ Stres oksidatif didefinisikan sebagai keadaan ketidakseimbangan di mana produksi *reactive oxygen species* (ROS) melebihi mekanisme pertahanan antioksidan tubuh. ROS, seperti radikal superoksida dan hidrogen peroksida, secara alami dihasilkan sebagai produk sampingan dari respirasi seluler normal dan respons inflamasi.¹² Meskipun ROS memainkan peran dalam pensinyalan seluler pada konsentrasi rendah, akumulasi berlebihannya menyebabkan kerusakan pada makromolekul vital.¹³ Tubuh bertahan melawan ancaman ini menggunakan jaringan enzim antioksidan endogen, seperti *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPx), serta antioksidan non-enzimatik yang berasal dari makanan.¹⁴ Ketika perisai antioksidan ini ditembus, kerusakan oksidatif yang dihasilkan pada lipid, protein, dan DNA dapat memicu kematian sel dan berkontribusi pada disfungsi organ.¹⁵

Hubungan antara kekurangan gizi dan stres oksidatif bersifat langsung, dua arah, dan berkelanjutan.¹⁶ Pertama, kekurangan gizi ditandai oleh kekurangan asupan mikronutrien esensial, seperti selenium, seng, tembaga, dan mangan, yang merupakan kofaktor penting untuk aktivitas enzim antioksidan endogen.¹⁷ Ketidakcukupan diet ini secara langsung melumpuhkan sistem pertahanan antioksidan utama tubuh.¹⁸ Kedua, infeksi yang sering terjadi dan inflamasi sistemik yang terkait dengan kekurangan gizi secara aktif meningkatkan produksi ROS sebagai bagian dari respons imun yang terganggu.¹⁹ Kombinasi dari pertahanan yang melemah dan beban oksidatif yang meningkat ini menciptakan keadaan stres oksidatif yang parah dan meningkat.²⁰ Keadaan stres yang meningkat ini bukanlah gejala pasif, tetapi secara aktif memperburuk kerusakan jaringan, terutama di usus, yang memperburuk malabsorpsi nutrisi dan melanggengkan siklus malnutrisi.²¹

Dalam beberapa dekade terakhir,

mikrobiota usus telah diidentifikasi sebagai organ endokrin dan metabolik yang kritis, penting untuk mengatur kesehatan sistemik inang.²² Ekosistem mikroorganisme yang padat dan kompleks ini memainkan peran mendasar dalam mencerna serat makanan kompleks, mensintesis vitamin esensial seperti vitamin K dan B12, serta mengambil energi dari makanan. Selain kontribusi metaboliknya, mikrobiota usus sangat penting untuk perkembangan dan "pendidikan" sistem kekebalan inang.²³ Lebih lanjut, mikroba ini memodulasi integritas sawar (*barrier*) usus, yang vital untuk mencegah translokasi bakteri dan produk sampingan inflamasinya ke dalam aliran darah.²⁴ Gangguan pada komunitas mikroba ini, suatu keadaan yang dikenal sebagai disbiosis, kini terkait erat dengan beragam penyakit inflamasi dan metabolik sistemik. "Poros usus-metabolik" ini menunjukkan bahwa kesehatan usus terkait erat dengan kesehatan inflamasi dan metabolik seluruh organisme.²⁵

Status gizi adalah salah satu pendorong paling kuat dari komposisi mikrobioma usus, dan kekurangan gizi menyebabkan gangguan besar pada komunitas ini.²⁶ Studi pada individu kekurangan gizi, terutama anak-anak, mengungkapkan profil mikrobioma usus yang "belum matang" (*immature*), tidak memiliki keragaman dan kapasitas fungsional seperti mikrobioma sehat yang seusia.²⁷ Keadaan mikroba yang belum matang ini kurang efisien dalam mengambil energi dan nutrisi dari makanan, yang mungkin secara aktif berkontribusi pada persistensi kondisi kekurangan gizi.²⁸ Disbiosis ini juga terkait dengan kerusakan pada sawar usus, yang mengarah ke kondisi yang dikenal sebagai *environmental enteric dysfunction* (disfungsi enterik lingkungan) atau "usus bocor" (*leaky gut*).²⁹ Peningkatan permeabilitas usus yang dihasilkan memungkinkan molekul inflamasi, seperti *lipopolysaccharide* (LPS) bakteri, masuk ke sirkulasi sistemik.³⁰ Translokasi mikroba ini adalah pendorong kuat inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang terlihat pada kekurangan gizi, yang secara langsung menghubungkan kesehatan usus dengan patologi sistemik.³¹

Mengingat peran penting disbiosis usus, intervensi yang dirancang untuk

memodulasi mikrobioma telah muncul sebagai strategi terapi yang sangat potensial.³² Probiotik secara formal didefinisikan sebagai "mikroorganisme hidup yang, bila diberikan dalam jumlah yang cukup, memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya".³³ Mikroba menguntungkan ini, paling umum adalah strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, dianggap memberikan manfaatnya dengan meningkatkan keseimbangan mikroba usus dan bersaing dengan patogen potensial.³⁴ Probiotik didokumentasikan dengan baik dapat meningkatkan fungsi sawar usus dengan mendorong ekspresi protein *tight junction*.³⁵ Mereka juga memainkan peran penting dalam memodulasi sistem kekebalan inang, seringkali mendorong respons anti-inflamasi dengan berinteraksi dengan sel-sel kekebalan di usus.³⁶ Meskipun banyak diteliti untuk gangguan pencernaan, kemampuan mereka untuk memengaruhi inflamasi sistemik dan kesehatan metabolik telah membuka jalan baru untuk penggunaannya dalam kondisi sistemik yang kompleks.³⁷

Probiotik berada di posisi unik untuk menargetkan patologi kekurangan gizi dengan secara bersamaan mengatasi disbiosis usus dan konsekuensinya, yaitu stres oksidatif.³⁸ Mekanisme biologis yang diusulkan untuk efek ini memiliki banyak segi dan mencakup produksi langsung metabolit antioksidan oleh probiotik itu sendiri.³⁹ Suplementasi probiotik juga telah terbukti meningkatkan pertahanan antioksidan endogen inang, khususnya dengan meningkatkan aktivitas enzim seperti SOD dan GPx.⁴⁰ Akibatnya, peningkatan kapasitas antioksidan ini dapat menyebabkan pengurangan peroksidasi lipid, bentuk utama kerusakan seluler, yang sering diukur dengan penurunan kadar *malondialdehyde* (MDA).⁴¹ Dengan memperkuat sawar usus, probiotik juga dapat secara tidak langsung mengurangi stres oksidatif dengan memitigasi inflamasi sistemik yang disebabkan oleh translokasi mikroba.⁴² Meskipun bukti untuk mekanisme spesifik ini ada, tinjauan naratif ini bertujuan untuk merangkum dan mendiskusikan literatur terkini yang menghubungkan intervensi probiotik dengan mitigasi stres oksidatif secara khusus dalam patofisiologi kompleks dari keadaan kekurangan gizi.⁴³

Metode

Artikel ini disusun sebagai tinjauan naratif (*narrative review*) yang bertujuan untuk mensintesis pemahaman terkini mengenai keterkaitan antara probiotik, stres oksidatif, dan kekurangan gizi. Pencarian literatur dilakukan secara komprehensif menggunakan basis data ilmiah utama, yaitu PubMed, Google Scholar, dan Scopus. Strategi pencarian menggunakan kata kunci spesifik meliputi "antioksidan," "mikrobiota usus," "kekurangan gizi," "probiotik," dan "stres oksidatif," yang digunakan baik secara individual maupun kombinasi. Untuk memastikan relevansi data, pemilihan artikel diprioritaskan pada publikasi dalam lima tahun terakhir (2021-2025). Jenis studi yang dipertimbangkan mencakup model pra-klinis (hewan), uji klinis (manusia), serta artikel tinjauan yang tersedia dalam teks lengkap (*full-text*). Pencarian awal menghasilkan total 51 artikel yang kemudian disaring berdasarkan judul dan abstrak. Kriteria eksklusi diterapkan pada artikel yang tidak membahas mekanisme stres oksidatif secara spesifik, seperti aktivitas antioksidan langsung, modulasi sistem pertahanan inang, dan perbaikan integritas sawar usus atau tidak tersedia akses penuh. Berdasarkan proses seleksi tersebut, sebanyak 17 artikel relevan dipilih untuk analisis akhir. Data dari artikel terpilih kemudian dianalisis secara tematis berdasarkan kriteria mekanisme utama stres oksidatif, proses biologis, target molekuler dan biomarker terkait, serta dampak fisiologisnya.

Hasil

Penelusuran literatur mengungkapkan tiga jalur utama di mana intervensi probiotik diusulkan untuk mengurangi stres oksidatif, suatu kondisi yang diperburuk oleh kekurangan gizi.³⁹ Jalur-jalur ini tidak bersifat eksklusif satu sama lain dan seringkali bekerja secara sinergis.⁴⁴ Aktivitas Antioksidan Langsung dan Produksi Metabolit Probiotik, terutama strain spesifik, memiliki kemampuan antioksidan intrinsik.⁴⁵ Mereka dapat secara langsung menetralkan reactive oxygen species (ROS)

melalui berbagai mekanisme seluler, bertindak sebagai garis pertahanan pertama. Strain tertentu, terutama dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, telah terbukti dapat menangkal radikal superoksida dan hidroksil secara langsung.⁴⁶ Selain itu, probiotik dapat menghasilkan berbagai metabolit antioksidan. Ini termasuk glutathione (GSH), antioksidan endogen yang kritis, serta folat, yang mendukung jalur daur ulang untuk antioksidan.⁴⁷ Beberapa strain juga menunjukkan kemampuan untuk mengkelat (mengikat) ion logam pro-oksidan, seperti besi (Fe^{2+}) dan tembaga (Cu^{2+}), sehingga mencegahnya mengkatalisis pembentukan radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi Fenton.⁴⁸

Mekanisme yang mungkin lebih signifikan dan sistemik adalah kemampuan probiotik untuk memodulasi dan meningkatkan sistem pertahanan inang itu sendiri.⁴⁹ Bukti menunjukkan bahwa probiotik dapat mengaktifkan jalur sinyal nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2).⁴⁹ Nrf2 adalah faktor transkripsi utama yang mengatur ekspresi berbagai enzim antioksidan. Setelah diaktivasi oleh sinyal turunan probiotik, Nrf2 bertranslokasi ke nukleus dan berikatan dengan antioxidant response element (ARE), memulai transkripsi gen untuk enzim seperti superoxide dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroxidase (GPx).⁵⁰ Studi klinis dan pra-klinis pada model malnutrisi secara konsisten menunjukkan bahwa suplementasi probiotik menyebabkan peningkatan terukur dalam aktivitas enzim spesifik ini di serum, hati, dan jaringan usus.⁵¹

Kekurangan gizi sangat terkait dengan kerusakan sawar (*barrier*) usus, atau "usus bocor" (leaky gut), suatu keadaan yang dikenal sebagai disfungsi enterik lingkungan (environmental enteric dysfunction).^{28,29,30} Kegagalan sawar ini memungkinkan terjadinya translokasi komponen bakteri, seperti lipopolysaccharide (LPS), dari lumen usus ke sirkulasi sistemik.^{28,31} "Endotoksemia

metabolik" ini adalah pendorong kuat inflamasi sistemik dan, akibatnya, menjadi sumber utama stres oksidatif, karena sel-sel kekebalan yang teraktivasi (neutrofil dan makrofag) menghasilkan ROS dalam jumlah besar.³⁸ Probiotik telah terbukti secara langsung melawan patologi ini.³⁵ Mereka meningkatkan integritas sawar dengan mendorong ekspresi protein tight junction (misalnya, claudin-1, occludin). Selain itu, probiotik menghasilkan short-chain fatty acids (SCFA), terutama butirrat, yang berfungsi sebagai sumber energi utama untuk sel kolonosit dan semakin memperkuat dinding epitel usus.^{22,24} Dengan "menambal" sawar usus dan mengurangi translokasi LPS, probiotik secara efektif mengurangi pemicu inflamasi primer, yang menyebabkan penurunan lanjutan pada penanda stres oksidatif sistemik seperti malondialdehyde (MDA) dan sitokin inflamasi (misalnya, TNF- α , IL-6).^{35,43}

Pembahasan

Sintesis bukti ilmiah menunjukkan bahwa probiotik bukanlah agen dengan aksi tunggal, melainkan intervensi multi-cabang yang sangat sesuai untuk mengatasi patofisiologi kompleks dari kekurangan gizi. Temuan studi menyoroti bahwa probiotik menargetkan siklus stres oksidatif di berbagai titik krusial, secara langsung dengan menangkai ROS, secara endogen dengan meningkatkan enzim inang melalui jalur Nrf2, dan secara sistemik dengan memperbaiki sawar usus untuk menghentikan inflamasi.^{35,38}

Mekanisme multi-cabang inilah yang membuat probiotik menjadi intervensi yang menarik, mengingat rehabilitasi gizi tradisional mungkin tidak sepenuhnya menyelesaikan inflamasi dan kerusakan oksidatif akibat disbiosis usus kronis. Probiotik berpotensi bertindak sebagai terapi *adjuvan* (pendukung) yang kuat untuk memutus lingkaran setan di mana inflamasi dan stres oksidatif yang didorong oleh usus bocor (*leaky gut*), mengganggu penyerapan nutrisi. Dengan memulihkan integritas usus, probiotik dapat

"membuka jalan" agar terapi nutrisi standar menjadi lebih efektif.^{43,51}

Namun, literatur menekankan pentingnya spesifisitas strain. Efek antioksidan tidak bersifat universal. Strain seperti *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, dan *Bifidobacterium longum* berulang kali dikutip karena sifat antioksidan dan anti-inflamasinya yang kuat. Hal ini menyiratkan bahwa aplikasi klinis harus presisi; intervensi masa depan harus dirancang menggunakan strain tervalidasi dengan dosis efektif, bukan sekadar istilah umum "probiotik".^{33,48}

Kendati mekanisme ini menjanjikan, kesenjangan signifikan dalam literatur masih ada. Sebagian besar data mekanistik terperinci, terutama jalur Nrf2, berasal dari model hewan pra-klinis. Studi pada manusia sering kali berfokus pada individu sehat atau penyakit lain (seperti IBD), bukan spesifik pada populasi kekurangan gizi. Oleh karena itu, terdapat kebutuhan mendesak akan Uji Acak Terkendali (*Randomized Controlled Trials*/RCT) berskala besar pada anak-anak kekurangan gizi. Penelitian masa depan juga harus menentukan waktu intervensi optimal, apakah diberikan bersamaan atau sebelum rehabilitasi nutrisi (misalnya RUTF) serta dampak jangka panjangnya terhadap perkembangan anak.^{2, 17}

Penerapan probiotik dalam program penanggulangan gizi buruk menghadapi tantangan praktis yang harus diantisipasi. Pertama, aspek keamanan pada individu imunokompromis. Walaupun probiotik umumnya aman (*Generally Recognized as Safe*/GRAS), risiko teoretis bakteremia pada populasi dengan sawar usus yang sangat rusak perlu diwaspadai melalui pelaporan efek samping yang ketat. Kedua, kendala logistik. Banyak strain probiotik (*Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*) sensitif terhadap suhu dan memerlukan rantai dingin (*cold chain*). Di negara berkembang di mana prevalensi malnutrisi tinggi, hal ini menjadi hambatan signifikan, sehingga pengembangan teknologi mikroenkapsulasi atau penggunaan strain

tahan panas menjadi krusial. Ketiga, pertimbangan biaya-efektivitas. Meskipun relatif murah, analisis ekonomi kesehatan diperlukan untuk memastikan bahwa penambahan probiotik sebagai *adjuvan* benar-benar meningkatkan efisiensi rehabilitasi nutrisi (seperti RUTF) secara proporsional, tanpa menambah beban biaya yang tidak perlu.^{17,51}

Kesimpulan

Hubungan antara kekurangan gizi dan stres oksidatif adalah proses siklus yang merusak, didorong oleh pertahanan antioksidan yang kurang dan inflamasi kronis yang berasal dari disbiosis usus dan disfungsi sawar. Tinjauan naratif ini menyimpulkan bahwa probiotik merupakan terapi adjuvan yang layak, berbiaya rendah, dan secara mekanistik masuk akal untuk memutus siklus ini. Dengan menetralkan ROS secara langsung, meningkatkan sistem enzim antioksidan endogen, dan yang paling penting memulihkan integritas sawar usus, probiotik menargetkan akar pendorong inflamasi dan kerusakan oksidatif. Meskipun buktinya sangat menjanjikan, terutama untuk strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, penerapannya ke dalam praktik klinis memerlukan validasi lebih lanjut. Uji klinis berskala besar pada populasi kekurangan gizi sangat penting untuk menetapkan protokol standar mengenai pemilihan strain, dosis, dan waktu yang optimal untuk memanfaatkan probiotik secara penuh sebagai alat dalam perang global melawan malnutrisi.

Daftar Pustaka

1. WHO. Malnutrition. 2024;(March):1–5.
2. Id PM batu, Bisimwa G, Id MB, Chabwine J, Bapolisi A, Chimanuka C, et al. PLOS ONE Long-term effects of severe acute malnutrition during childhood on adult cognitive , academic and behavioural development in African fragile countries : The Lwiro cohort study in Democratic Republic of the Congo. 2020;1–15.
3. Kuddus MA, Sunny AR, Sazzad SA, Hossain M, Rahman M, Mithun MH. Sense and Manner of WASH and Their Coalition With Disease and Nutritional Status of Under-five Children in Rural Bangladesh : A Cross-Sectional Study. 2022;10(May):1–12.
4. Geertsema J, Juncker HG, Wilmes L, Burchell GL. Nutritional interventions to counteract the detrimental consequences of early-life stress. Mol Psychiatry [Internet]. 2025;(April). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-025-03020-1>
5. A BOB, D DLMM, Ph D, D AJGM, Ph D. Diverging metabolic programmes and behaviours during states of starvation , protein malnutrition , and cachexia. 2020;
6. Schcolnik-cabrera A, Chávez-blanco A, Domínguez-gómez G. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia. 2017;7(5):1107–35.
7. Liu H, Wang S, Wang J, Guo X, Song Y, Fu K, et al. Energy metabolism in health and diseases. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2025;(November 2024). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x>
8. Morales F, Paz SM de, Leon MJ, Riveropino F. Effects of Malnutrition on the Immune System and Infection and the Role of Nutritional Strategies Regarding Improvements in Children ' s Health Status : A Literature Review. 2024;1–16.
9. Clara M, Ribeiro SA, Sousa LS De, Aldo Â, Lima M, Leal B, et al. Undernutrition and Intestinal Infections in Children : A Narrative Review. 2025;5.
10. Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Acute Malnutrition in Children: Pathophysiology, Clinical Effects and Treatment. Public Heal Nutr Dev Ctries (Two Vol Set). 2020;310–40.
11. Garcia-llorens G, Ouardi M El.

- Oxidative Stress Fundamentals : Unraveling the Pathophysiological Role of Redox Imbalance in Non-Communicable Diseases. 2025;
12. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
13. Hong Y, Boiti A, Vallone D, Foulkes NS. Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress : Transcriptional Regulation and Evolution. 2024;
14. Rao MJ, Duan M, Zhou C, Jiao J, Cheng P, Yang L, et al. Antioxidant Defense System in Plants : Reactive Oxygen Species Production , Signaling , and Scavenging During Abiotic Stress-Induced Oxidative Damage. 2025. 1–33 p.
15. Krishnamurthy HK, Pereira M, Rajavelu I, Jayaraman V, Krishna K, Wang T, et al. Oxidative stress : fundamentals and advances in quanti fi cation techniques. 2024;(October):1–27.
16. Clemente-suárez VJ, Martín-rodríguez A, Curiel-regueros A, Rubio-zarapuz A, Tornero-aguilera JF. Neuro-Nutrition and Exercise Synergy : Exploring the Bioengineering of Cognitive Enhancement and Mental Health Optimization. 2025;1–59.
17. Vresk L, Flanagan M, Daniel AI, Potani I, Bourdon C, Spiegel-feld C, et al. Micronutrient status in children aged 6 – 59 months with severe wasting and / or nutritional edema : implications for nutritional rehabilitation formulations. 2024;83(1):112–45.
18. Vural G. Physiological relevance of food antioxidants. 2020;93.
19. Renzo L Di, Lorenzo A De, Fontanari M, Gualtieri P, Monsignore D, Schifano G, et al. Immunonutrients involved in the regulation of the inflammatory and oxidative processes : implication for gamete competence. *J Assist Reprod Genet [Internet]*. 2022;817–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02472-6>
20. Płóciniczak A, Bukowska-olech E. The Complexity of Oxidative Stress in Human Age-Related Diseases — A Review. 2025;
21. Muscaritoli M, Imbimbo G, Cederholm T, Rothenberg E, Giorgio F, Biolo G, et al. Disease-related malnutrition with in fl ammation and cachexia. 2023;42.
22. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites , Current Status and Future Perspectives. 2022;13(4):1106–26.
23. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions : metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24.
24. Fu Y, Lyu J, Wang S. The role of intestinal microbes on intestinal barrier function and host immunity from a metabolite perspective. 2023;(October):1–14.
25. Singh A, Verma A, Ashraf S, Sheikh DS. Role of gut microbiota in the pathogenesis of metabolic syndrome : an updated comprehensive. :5851–61.
26. Profir M, Enache RM, Roşu OA, Pavelescu LA, Creţoiu SM, Gaspar BS. Malnutrition and Its Influence on Gut slgA–Microbiota Dynamics. *Biomedicines*. 2025;13(1):1–25.
27. Iddrisu I, Monteagudo-Mera A, Poveda C, Pyle S, Shahzad M, Andrews S, et al. Malnutrition and gut microbiota in children. *Nutrients*. 2021;13(8):1–21.
28. Patterson GT, Osorio EY, Peniche A, Dann SM, Cordova E, Preidis GA, et al. Pathologic In fl ammation in Malnutrition Is Driven by Proin fl ammatory Intestinal Microbiota , Large Intestine Barrier Dysfunction , and Translocation of Bacterial Lipopolysaccharide. 2022;13(May):1–16.
29. Iqbal NT, Lawrence S, Ahmed T, Chandwe K, Fahim SM, Houpt ER, et al. Enteric pathogens relationship with small bowel histologic features of environmental enteric dysfunction in a multicountry cohort study.

- 2024;120(September 2023).
30. Dmytriv TR, Storey KB, Lushchak VI. Intestinal barrier permeability : the influence of gut microbiota , nutrition , and exercise. 2024;(July):1–17.
31. Edwin A, Winterton J, Berg R. Effect of Starvation , Malnutrition , and Trauma on the Gastrointestinal Tract Flora and Bacterial Translocation. 2015;3–8.
32. Luo H, Chiang HH, Louw M, Susanto A, Chen D. Nutrient Sensing and the Oxidative Stress Response. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(6):449–60.
33. Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders ME, et al. Criteria to Qualify Microorganisms as “ Probiotic ” in Foods and Dietary Supplements. 2020;11(July):1–9.
34. Sassone-corsi M, Raffatellu M, Genetics M. HHS Public Access. 2016;194(9):4081–7.
35. Gou HZ, Zhang YL, Ren LF, Li ZJ, Zhang L. How do intestinal probiotics restore the intestinal barrier ? 2022;(July):1–11.
36. Wu H jung, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity © 2012 Landes Bioscience . Do not distribute . © 2012 Landes Bioscience . Do not distribute . 2012;3(1):4–14.
37. Parker EA, Roy T, Susan L. HHS Public Access. 2019;125–34.
38. Abdolmaleky HM. Gut Microbiota Dysbiosis , Oxidative Stress , Inflammation , and Epigenetic Alterations in Metabolic Diseases. 2024;1–20.
39. Feng T. Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic : a systematic review. *Gut Microbes* [Internet]. 2020;12(1):1–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801944>
40. Wang Y, Wu Y, Wang Y, Xu H, Mei X, Yu D, et al. Antioxidant properties of probiotic bacteria. *Nutrients.* 2017;9(5).
41. Petrovic S, Arsic A, Ristic-Medic D, Cvetkovic Z, Vucic V. Lipid Peroxidation and Antioxidant Supplementation in Neurodegenerative Diseases : A Review of Human Studies. 2020;(Figure 1).
42. Gul S, Durante-mangoni E. Unraveling the Puzzle : Health Benefits of Probiotics — A Comprehensive Review. 2024;
43. Paiandeh M, Maghalian M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M. 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 Pediatr.* 2024;24(1).
44. Trimarco B, Santulli G. Dietary Supplements in Cardiovascular and Metabolic Diseases. 2024.
45. Monteagudo-mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. 2019;6463–72.
46. Hrnecir T. Gut Microbiota Dysbiosis : Triggers , Consequences , Diagnostic and Therapeutic Options. 2022;
47. Khalil M, Ciaula A Di, Mahdi L, Jaber N, Maria D, Palo D, et al. Unraveling the Role of the Human Gut Microbiome in Health and Diseases. 2024;
48. Mcfarland L V, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy : A Systematic Review and. 2018;5(May).
49. Sani G, Margoni S, Brugnami A, Ferrara OM, Bernardi E, Simonetti A, et al. The Nrf2 Pathway in Depressive Disorders : A Systematic Review of Animal and Human Studies. 2023;1–49.
50. Lewis JD, Albenberg L, Lee D, Kratz M, Gottlie K, Reinisch W. The Importance and Challenges of Dietary Intervention Trials for Inflammatory Bowel Disease. 2018;23(2):181–91.
51. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M. Europe PMC Funders Group Severe childhood malnutrition. 2020;