

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Sistem imun pada generasi muda (*young immune system*) salah satunya dipengaruhi oleh mikrobioma usus dan didukung oleh produksi metabolit selama fermentasi mikroba dari komponen prebiotik yang mengarah kepada toleransi mikroba komensal dan respon spesifik terhadap patogen. Bakteri komensal merupakan bakteri yang hidup bersamaan dengan tubuh kita tetapi tidak menyebabkan kerugian, sebaliknya bisa menguntungkan. Probiotik memberikan efek terhadap regulasi imun dengan mengontrol keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan sitokin anti-inflamasi (Bottari *et al.*, 2020). Kumpulan bakteri komensal paling banyak ada di pencernaan tubuh kita yaitu sebanyak  $10^{14}$  total bakteri. Permukaan mukosa usus adalah tempat utama masuknya patogen dalam tubuh. Pada individu yang sehat, epitel usus dan keberadaan mikrobiota akan memberikan penghalang yang efisien supaya mikroorganisme penyerang tidak mudah masuk (Bottari *et al.*, 2020). Mikroorganisme komensal pada membran mukosa yang merupakan probiotik adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. *Bifidobacterium* ditemukan pada feses bayi yang mengonsumsi ASI dan menunjukkan bayi tersebut memiliki daya tahan tubuh yang lebih kuat. *Lactobacillus* banyak ditemukan pada makanan dan minuman yang difermentasi seperti *yoghurt*, tape, growol, dan gatot. Kebanyakan makanan fermentasi di Indonesia menggunakan *L. plantarum* (Sunaryanto *et al.*, 2014 dalam Lumintu Rahardjo, 2021).

Dalam Lumintu Rahardjo (2021), dinyatakan bahwa ACE-2 merupakan reseptor yang menjadi pintu masuk virus COVID-19 penyerang sel gastrointestinal (organisme *host/inang*). Virus COVID-19 memiliki glikoprotein *spike* yang akan melekat pada ACE-2 dengan bantuan enzim *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2). Kemudian akan terjadi fusi membran dan RNA virus akan dilepaskan dalam sitoplasma sel inang lalu terjadi replikasi material genetik. Ekspresi dari reseptor ACE-2 paling banyak di usus selain di mukosa mulut dan sel epitel lidah. Dari hal tersebut dapat disimpulkan bahwa saluran pencernaan juga merupakan target penting dari virus. Keberadaan dari ACE-2 juga diduga menyebabkan munculnya gejala gangguan pencernaan pada pasien COVID-19 (Oliveira *et*

*al.*, 2021). Selain menggunakan masker, mencuci tangan, dan mengurangi kontak dengan orang lain, garis pertahanan pertama untuk melawan infeksi virus pernapasan adalah sistem kekebalan mukosa.

Sistem mukosal adalah lini pertama pertahanan kekebalan dimana *secretory* IgA (sIgA) merupakan lini pertama dari imunitas mukosal. Sistem kekebalan mukosa dapat menjaga keseimbangan imunitas mukosal dengan mencegah dari patogen dan memelihara mikroorganisme komensal pada permukaan mukosa. sIgA memiliki peran penting dalam memediasi pertahanan imun humoral adaptif pada permukaan mukosa (pernafasan, gastrointestinal, dan saluran urogenital). sIgA mampu berinteraksi dengan patogen intraseluler seperti virus, memblokir replikasi, pembentukan, maupun pengikatan. Selain itu, sIgA juga memiliki peran penting dalam homeostasis antara mikroorganisme komensal dan patogen. sIgA menetralkan patogen dan toksinnya tanpa menyebabkan inflamasi karena ketidakmampuan untuk memperbaiki dan mengaktifkan kaskade komplemen (Hameed *et al.*, 2020). Pada kasus COVID-19, antibodi sIgA mampu mencegah adhesi menuju sel epitel target melalui netralisasi protein *spike* virus corona sehingga interaksi dengan reseptor ACE-2 inang terhambat atau dengan cara mengikat protein nukleokapsid COVID-19 (Varadhachary *et al.*, 2020).

Pada bayi terutama *preterm infants*, dikarenakan pola perawatan terkait sterilisasi, penggunaan antibiotik, waktu yang terlalu terlambat dalam menerima susu, dan lain-lain menyebabkan kolonisasi mikroflora terganggu atau terlambat. Dilihat pada bayi yang diberi ASI, dapat diketahui bahwa level sIgA tertinggi terjadi pada hari pertama kehidupan dan mengalami penurunan secara perlahan. Konsentrasi sIgA rendah yang terjadi pada bayi yang tidak atau terlambat menerima ASI dikarenakan selain ASI mengandung sIgA, ASI juga mengandung faktor bifidus yang dapat memicu pertumbuhan bifidobakteria usus (Mayer *et al.*, 2005 dalam Retnaningtyas *et al.*, 2010). Salah satu alternatif yang dapat dilakukan untuk mempertahankan atau meningkatkan level sIgA adalah dengan suplementasi probiotik. Berdasarkan Kusumo *et al* (2019), suplementasi probiotik secara signifikan dapat meningkatkan level sIgA pada feses anak yang berusia lebih muda dari 2 tahun setelah dilakukannya 90 hari suplementasi dengan dosis  $2,3 \times 10^{10}$  CFU/g/d jika

dibandingkan dengan *placebo*. Diharapkan asupan probiotik pada bayi baik pada *preterm infants* atau *term infants* dapat menjadi alternatif solusi untuk meningkatkan level *secretory IgA* sehingga dapat mencegah kejadian COVID-19.

Jika membahas mengenai keamanan dalam mengonsumsi probiotik maka diketahui bahwa berdasarkan penelitian Xiao *et al.* (2019), tentang “*Probiotics Maintain Intestinal Secretory Immunoglobulin A Levels in Healthy*” subjek yang digunakan pada penelitian adalah bayi berusia sekitar 3,5 bulan sampai 6 bulan dalam keadaan sehat. Salah satu kriteria yang digunakan adalah bayi dilahirkan dengan usia gestasi normal (tidak prematur), berat lahir >2.500 g, dan tidak memiliki penyakit pencernaan dalam 1 bulan terakhir. Pada penelitian ini subjek diberi 1 *sachet* probiotik (1,5 g) yang mengandung  $1,425 \times 10^8$  CFU *B.infantis* R003 dan *B. bifidum* R007, dengan  $9,6 \times 10^9$  CFU *L. helveticus* R0052 diencerkan dalam botol susu pertama pada hari itu selama 4 minggu. Dalam penelitian ini juga dilakukan pengujian terhadap keamanan produk.

Kesimpulan mengenai keamanan produk didasarkan pada peserta apabila ada 1 kejadian buruk dilaporkan dan siapa yang telah mengonsumsi produk. Yang menjadi tolok ukur adalah pertumbuhan berat badan, tinggi badan, Indeks Massa Tubuh, dan lingkar kepala. Sebanyak 114 subjek diteliti di mana 55 subjek bayi merupakan grup yang diberi probiotik sedangkan 59 subjek bayi merupakan grup *placebo*. Sebanyak 23 bayi dari 55 bayi pada grup yang diberi probiotik mengalami paling tidak 1 kejadian buruk. Sedangkan sebanyak 29 bayi dari 55 bayi pada grup *placebo* mengalami paling tidak 1 kejadian buruk, Jika dilihat dari kejadian buruknya, terdapat 37 kejadian buruk yang dilaporkan pada kelompok probiotik dan 69 kejadian buruk pada kelompok *placebo*. Namun kejadian buruk yang terjadi dinyatakan ringan dan tidak terkait dengan produk/penelitian. Pada grup probiotik, 37 kejadian buruk yang terjadi dikelompokkan menjadi: 21 pernafasan, 12 pencernaan, 4 dermatologi. Laju pertumbuhan tergolong normal pada kedua grup. Dari penelitian ini, dapat diketahui bahwa pemberian probiotik pada bayi tergolong aman.

## **1.2. Publikasi *Review* Sebelumnya**

Pemberian probiotik pada bayi untuk meningkatkan kekebalan tubuh menjadi topik

menarik untuk dipelajari lebih dalam. Dilihat dari *review-review* sebelumnya yang dikaitkan dengan probiotik dan imunitas, belum ada yang membandingkan secara spesifik pengaruh pemberian probiotik terhadap level antibodi terutama *secretory* Immunoglobulin A, yang berperan penting dalam menjaga kekebalan tubuh dari patogen. Beberapa *review* yang sudah ada, sebagian besar membahas mengenai hubungan probiotik terhadap kejadian NEC (*Necrotizing Enterocolitis*), hubungan probiotik terhadap kejadian *short bowel syndrome* bayi, gejala kolik, pertumbuhan anak, infeksi pernafasan, dan nutrisi enteral *preterm infants*.

**Tabel 1. Tabel Review Sebelumnya**

No.	Penulis (Tahun) & Identitas Jurnal	Judul Artikel	Isi
1.	Bird, Anna Schrek, Philip J. Gregory, Mohamed A. Jalloh, Zara Risoldi Cochrane, Darren J. Hein. (2016). <i>Journal of Pharmacy Practice</i> , 30(3), 366-374. doi:10.1177/0897190016634516.	Probiotics for the Treatment of Infantile Colic: A Systematic Review.	Suplementasi dengan probiotik <i>L. reuteri</i> dengan dosis $10^8$ CFU sehari sekali untuk bayi menyusui berusia kurang dari 6 bulan memberikan hasil peningkatan signifikan terhadap gejala kolik pada akhir pengobatan (21 atau 28 hari) jika dibandingkan dengan kontrol. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mengetahui manfaat probiotik pada gejala kolik bayi yang mengkonsumsi susu formula.
2.	K, Alfaleh, dan Anabrees J. (2014). <i>Evidence-based Child Health: A Cochrane Review Journal</i> , 9(3), 584-671.	Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants	Suplementasi probiotik secara enteral dapat mencegah kejadian NEC dan semua

(Review).

penyebab kematian pada *preterm infants*. Diperlukan banyak penelitian untuk menyelidiki formulasi dan dosis yang paling efektif untuk digunakan.

3. Onubi, Ojochenemi, Amudha S. Poobalan, Brendan Dineen, Debbi Marais, dan Geraldine McNeill. (2015). *Journal of Health, Population, and Nutrition*, 34(8), 1-15. Effects of Probiotics on Child Growth: a Systematic Review. Asupan makanan berbasis probiotik memiliki manfaat terkait penambahan berat badan dan tinggi badan pada anak kurang gizi. Makanan mengandung probiotik dapat menjadi intervensi efektif untuk meningkatkan pertumbuhan anak terutama dalam mengembangkan negara.
4. Marina Azambuja Amaral, Gabriela Helena Barbosa Ferreira Guedes, Matias Epifanio, Mario Bernardes Wagner, Marcus Herbert Jones, and Rita Mattiello. (2017). *Pediatric Pulmonology*, 52(6), 833-843. Network Meta-Analysis of Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Children and Adolescents. Pada *review* ini menemukan kurangnya bukti untuk mendukung efek probiotik terhadap tingkat insiden infeksi pernafasan pada anak-anak dan remaja.
5. Gayatri Athalye-Jape, Girish Deshpande, Shripada Rao, and Sanjay Patole. (2014). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(6), 1508-1519. Benefits of Probiotics on Enteral Nutrition in Preterm Neonates: A Systematic Review. Probiotik mengurangi waktu menuju *full enteral feeding* pada *preterm infants*. Penelitian lebih lanjut diperlukan

untuk menguji dosis optimal, durasi, *strain* probiotik untuk memfasilitasi nutrisi enteral pada populasi ini.

6. Vudum S. Reddy, Sanjay K. Patole, and Shripada Rao. (2013). *Nutrients*, 5(3), 679-699. Role of Probiotics in Short Bowel Syndrome in Infants and Children—A Systematic Review.
- Terdapat kekurangan studi klinis suplementasi probiotik pada anak-anak dengan *short bowel syndrome*. Bukti melalui studi hewan dan kasus klinikal menginformasikan indikasi bahwa probiotik memiliki potensi dalam memberikan manfaat terhadap pasien populasi ini serta membutuhkan evaluasi dalam RCT (*randomized controlled trial*) yang besar.
-