

## **BAB V**

### **PEMBAHASAN**

Mikrobioma usus manusia mengandung kurang lebih 1000 spesies mikroba yang berbeda dan densitasnya bervariasi dari  $10^4$  sampai  $10^5$  bakteri per milimeter saluran pencernaan di usus kecil. Mikrobiota usus bekerja sebagai barrier penghalang dan membantu memodifikasi sistem kekebalan usus. Studi mengungkapkan bahwa kolonisasi mikroba yang dipercepat pada saluran pencernaan bayi memberikan peran penting dalam pertumbuhan sistem kekebalan tubuh. Mikrobioma usus menunjukkan kompetisi melalui pengikatan patogen, kolonisasi, pertahanan, dan membunuh secara langsung melalui metabolitnya (contoh: asam organik dan senyawa antimikroba), dan meningkatkan kekebalan kekebalan terkait usus (Sundararaman *et al.*, 2020).

Jenis bakteri pertama yang ditemukan di sebagian besar bayi sehat adalah bakteri anaerob fakultatif dan tetap dominan selama beberapa hari kehidupan bayi diantaranya adalah *Staphylococcus* sp., *Enterobacteriaceae*, dan *Streptococcus* sp. yang paling sering terisolasi dari feses bayi baru lahir (*newborn*) setelah dilahirkan. Kemudian akan diikuti oleh bakteri anaerob seperti kelompok *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, dan genus *Clostridium* (Di Gioia *et al.*, 2014). Akan tetapi, komposisi mikroba saluran pencernaan pada manusia dapat mengalami perubahan selama hidup. Pertama ketika mikrobiota mulai mengkolonisasi usus yang steril, kemudian masa penyapihan dimana pola makan yang berbeda akan menentukan adanya perubahan besar terkait stabilitas kolonisasi mikrobiota. Masa penyapihan ini sangat berpengaruh terhadap stabilitas mikrobiota bayi hingga dewasa (Sundararaman *et al.*, 2020).

Sistem imun, imunitas, dan respon imun merupakan hal yang berbeda. Sistem imun mengacu pada beberapa tipe sel, jaringan, dan molekul yang memediasi resistensi terhadap infeksi (Glick *et al.*, 2014). Imunitas dapat diartikan sebagai resistensi terhadap suatu penyakit terutama penyakit yang bersifat menular. Sedangkan respon imun merupakan reaksi terkoordinasi dari sel-sel dan molekul yang ada terhadap mikroba yang bersifat dapat menginfeksi (Abbas *et al.*, 2016). Respon imun diinisiasi oleh imunitas bawaan setelah

terpapar substansi asing atau terjadi luka pada jaringan. Respon imun yang tidak seimbang dapat mengarah pada peradangan parah serta kerusakan jaringan yang tidak terkontrol dan juga penyakit. Memberikan rangsangan pada mikrobiota usus melalui sistem imun mukosal *host* memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis usus dan menginduksi respon protektif sistemik. Manipulasi mikrobiota usus merupakan alternatif pendekatan yang potensial untuk menjaga kesehatan, mencegah, dan mengobati penyakit (Yan & D. B, 2011).

### **5.1. Pengaruh Pemberian Probiotik terhadap Level *Secretory Immunoglobulin A***

Menurut Mowat & Agace (2014), imunitas usus adalah penghalang yang sangat diperlukan untuk melindungi tubuh dari antigen dan patogen asing. Penghalang ini terdiri dari beberapa sel efektor *innate* dan *adaptive* yang disebut *gut associated lymphoid tissues* (GALT). Sel imun efektor GALT terdiri dari sel M, sel T, sel B, sel dendritik, dan makrofag yang dapat menjaga keseimbangan toleransi dan kekebalan tubuh untuk mencegah terjadinya inflamasi usus (Kamada *et al.*, 2013). Selain itu, pada usus terdapat mikrobiota yang dimana mikrobiota usus dan sel imun GALT dipisahkan secara fisik dengan lapisan epitel usus. Barrier usus menunjukkan fungsi perindungannya melalui produksi mukus dan *secretory immunoglobulin A*. Mukus bekerja sebagai penghalang fisik untuk mikrobiota usus dan antigen lain, sedangkan sIgA merupakan komponen fungsional utama dari sistem imun adaptif humoral mukosa. *Secretory immunoglobulin A* disumbangkan oleh sel plasma lamina propria kemudian diangkut ke lumen usus untuk mengikat patogen, toksin, dan antigen lain yang menghasilkan eksklusi imun melalui proses non-inflamasi (Galdeano *et al.*, 2019).

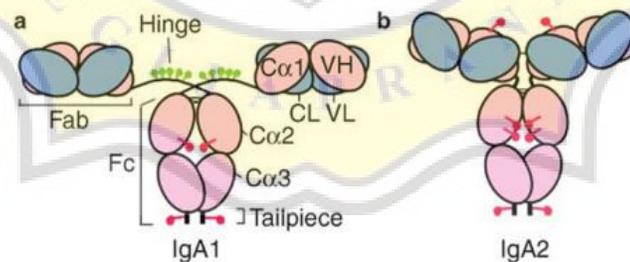
Menurut Ohland & Wallace (2010), sekitar 80% dari semua sel plasma ditemukan di mukosa usus, dimana IgA lebih banyak diproduksi daripada isotope lainnya (pada manusia umumnya sebanyak 40-60 mg per kg/hari). Pada bayi yang baru saja lahir tidak ditemukan sIgA tetapi selanjutnya sIgA dapat dideteksi pada air liur, air mata, dan mukosa usus dalam 2 minggu sampai 2 bulan (Blackburn, 2018). Berdasarkan data Buckley RH *et al.* (1968) dalam Martin *et al.* (2020), nilai normal untuk imunoglobulin pada beberapa tingkat usia adalah sebagai berikut:

Age	IgG (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)
Newborn	600-1670	0-5	5-15
1-3 mo	218-610	20-53	11-51
4-6 mo	228-636	27-72	25-60
7-9 mo	292-816	27-73	12-124
10-18 mo	383-1070	27-169	28-113
2 y	423-1184	35-222	32-131
3 y	477-1334	40-251	28-113
4-5 y	540-1500	48-336	20-106
6-8 y	571-1700	52-535	28-112
14 y	570-1570	86-544	33-135
Adult	635-1775	106-668	37-154

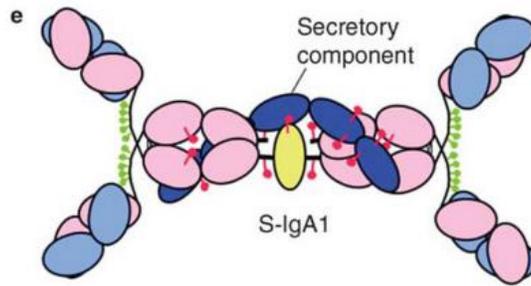
Data from Buckley RH, et al. Serum immunoglobulins, I: levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy. *Pediatrics*. 1968;41:600.

**Gambar 2. Nilai Normal Immunoglobulin pada Beberapa Tingkat Usia**

Immunoglobulin A ditemukan dalam jumlah besar pada sekresi mukosa saluran pencernaan, air liur, dan ASI, selain itu juga dapat ditemukan pada serum (darah) dalam konsentrasi rendah yaitu sekitar 2-3 mg per mL. IgA dalam bentuk monomer dapat ditemukan pada serum (darah) sedangkan pada sekresi mukosa dapat ditemukan IgA dalam bentuk *secretory immunoglobulin A* (sIgA). Pada darah, sebanyak 90% terdiri dari IgA1 dan 10% IgA2 (Woof & MW, 2004). Perbedaannya terletak pada struktur, sIgA umumnya berbentuk polimer yang stabil karena terdapat *J chain* pada pola dimer atau tetramer. sIgA mengandung komponen sekretori yang berasal dari reseptor Ig polimer (pIgR) digunakan untuk *transcytosis* melalui sel epitel (Woof & Michael, 2011).



**Gambar 3. Struktur IgA Monomer pada Darah**  
(Woof & MW, 2011)



**Gambar 4. Struktur *Secretory Immunoglobulin A***  
(Woof & MW, 2011)

Diketahui bahwa tingkat antibodi sIgA feses berhubungan dengan kapasitas netralisasi virus yang lebih tinggi dan peningkatan kemampuan dalam membersihkan virus. Defisiensi IgA pada manusia merupakan salah satu penyebab paling umum terjadinya imunodefisiensi dan juga berhubungan dengan seringnya kejadian infeksi saluran cerna. Terdapat beberapa bukti yang menyatakan bahwa produksi sIgA usus sangat dipengaruhi oleh mikroflora usus terutama perkembangan *plasmablast* penghasil IgA (tahap menengah perkembangan limfosit B menjadi sel plasma penghasil IgA) pada mukosa usus (Zierikzee *et al.*, 2006). Pengenalan probiotik secara oral telah terbukti memperkuat berbagai lini pertahanan usus termasuk eksklusi imun, eliminasi imun, dan regulasi imun. Probiotik juga merangsang resistensi *host* non-spesifik terhadap mikroba patogen dan dengan demikian membantu dalam pemberantasannya (Erika, 2007). Berdasarkan penelitian Caceres *et al.* (2010), ditemukan bahwa *secretory* IgA anak-anak usia di atas 3 tahun dapat ditingkatkan melalui asupan probiotik *Lactobacillus rhamnosus* HN001 secara teratur.

#### **5.1.1. Term Infants**

Bayi dikatakan lahir dengan umur yang cukup atau biasa disebut *full-term infants* ketika bayi yang dilahirkan memiliki usia gestasi rata-rata 40 minggu dengan rentang 37 sampai 42 minggu. *Full-term infants* biasanya memiliki berat badan 2500-3800 gram dengan panjang tubuh 47-54 cm (Brown *et al.*, 2011). Dikarenakan manfaat kesehatan yang diakui, pemberian ASI eksklusif sangat direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) selama 6 bulan pertama kehidupan serta pemberian ASI tambahan hingga usia 2 tahun ke atas. Namun, berdasarkan data WHO tahun 2020 gambaran secara global belum memenuhi standar yang ada karena hanya sebanyak kurang lebih 40% bayi berusia 0-6

bulan yang diberikan ASI eksklusif. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Alexander *et al.* (2010) dengan cara survei kepada 186 wanita hamil yang menerima layanan asuhan kebidanan diketahui bahwa terdapat beberapa alasan mengapa memutuskan untuk berhenti memberikan ASI eksklusif, yaitu menghabiskan waktu, kebiasaan merokok, rasa sakit yang ditimbulkan dari proses menyusui, produksi ASI yang tidak mencukupi untuk bayi, masalah kesehatan yang menyebabkan ibu harus mengkonsumsi obat-obatan sehingga tidak bisa memberikan ASI, dan lain-lain.

Upaya yang cukup besar telah dilakukan untuk meniru komposisi ASI dengan cara melakukan penambahan pada susu formula seperti dengan bakteri hidup (probiotik), serat yang tidak dapat dicerna, nukleotida dan oligosakarida (prebiotik), dan laktoferin sapi dengan tujuan untuk menginduksi kolonisasi mikrobiota yang serupa dengan ASI pada bayi yang diberi susu formula dan tujuan akhirnya adalah merangsang pematangan dan fungsi sistem imun yang lebih memadai (Fanaro *et al.*, 2003; Rinne *et al.*, 2005; Singhal *et al.*, 2008; Vael and Desager, 2009 dalam Guaraldi & Guglielmo, 2012). Secara keseluruhan penerapan makanan formula dengan penambahan probiotik dan prebiotik memberikan hasil yang efektif dalam mengubah komposisi mikroflora sesuai yang diinginkan seperti bayi yang diberi ASI dan dapat menstimulasi respon imun (Rinne *et al.*, 2005; Sherman *et al.*, 2009 dalam Guaraldi & Guglielmo, 2012).

Berdasarkan Tabel 2., diketahui bahwa hampir semua penelitian menunjukkan pemberian probiotik pada *full term infants* mampu meningkatkan level *secretory* IgA. Pada penelitian Holscher *et al.* (2012), *breast-feeding infants* secara signifikan memiliki konsentrasi sIgA pada sampel tinja lebih tinggi dibanding bayi yang diberi susu formula. Setelah dilakukan intervensi berupa pemberian asupan susu formula whey yang terhidrolisis secara parsial dan dicampurkan dengan  $10^6$  CFU Bb12/g bentuk bubuk terjadi peningkatan signifikan ( $p = 0,046$ ) konsentrasi sIgA dari bayi berusia 6 minggu sampai bayi berusia 12 minggu jika dibandingkan dengan bayi yang dijadikan grup kontrol. Namun, intervensi yang diberikan tidak menghasilkan efek pada bayi yang dilahirkan secara *caesar*. Hal ini dapat disebabkan karena berhubungan dengan komposisi mikrobiota bayi. Variasi mikrobiota bayi salah satunya dipengaruhi oleh metode melahirkan (*normal/caesar*), bayi yang lahir secara

normal (*vaginal delivery*) memiliki jumlah bifidobacteria yang lebih tinggi daripada bayi yang melahirkan secara *caesar* sedangkan Bifidobacteria merangsang produksi sIgA. Penambahan Bb12 untuk bayi yang memiliki mikrobiota dominan bifidobacteria (dilahirkan secara normal atau *vaginally delivered*) akan meningkatkan efek dari keberadaan probiotik karena tubuh bayi akan semakin memiliki banyak bifidobacteria dan dengan demikian produksi sIgA akan semakin banyak yang menyebabkan peningkatan konsentrasi sIgA terlihat lebih pesat selama perlakuan daripada pada bayi yang dilahirkan dengan metode *caesar*.

Pada penelitian Terahara *et al.* (2021) yang dilakukan di Jepang pada 100 bayi berusia gestasi 37-42 minggu dengan melakukan pemberian susu formula ditambah dengan probiotik mati (*non-live Bifidobacterium bifidum* OLB6378) dan sebagai grup kontrol bayi hanya diberikan susu formula bubuk sampai usia bayi mencapai 2 bulan, didapati bahwa di minggu ke-4 konsentrasi IgA yang terkandung dalam feses kelompok bayi yang diberi susu formula ditambah dengan *non-live Bifidobacterium bifidum* OLB6378 lebih tinggi daripada kelompok bayi yang hanya diberi susu formula bubuk dilarutkan dalam 100 mL air mendidih. Namun perbedaan konsentrasi IgA yang dihasilkan tidak terlalu besar yaitu 1,04 mg/g untuk grup BbF (*Bifidobacterium bifidum* Formula) dan 0,85 mg/g untuk grup PF (*Placebo Formula*).

Alasan yang mendasari hal tersebut dapat dikaitkan dengan lamanya waktu intervensi sehingga kerja dari probiotik belum maksimal. Penelitian dilakukan hanya sampai bayi berusia 2 bulan sedangkan pada penelitian Tanaka *et al.* (2017), salah satu intervensi yang dilakukan adalah memberi asupan berupa campuran dekstrin ditambah *non-live Bifidobacterium bifidum* OLB6378 kemudian dilarutkan menggunakan air hangat sebelum dicampurkan dalam susu formula/ASI. Subjek yang diberikan intervensi adalah *low birth weight infants* dengan rentang waktu dimulai dari awal kelahiran hingga usia bayi mencapai 6 bulan. Hasilnya, *non-live Bifidobacterium bifidum* OLB6378 dapat meningkatkan kadar sIgA lebih signifikan daripada *Bifidobacterium bifidum* OLB6378 yang hidup. *Non-live Bifidobacterium bifidum* OLB6378 dipilih karena merupakan bahan makanan yang lebih aman dan nyaman dikonsumsi daripada probiotik hidup sehingga efek samping dapat lebih

diminimalisir.

### **5.1.2. Preterm Infants**

*Preterm infants* menunjukkan perubahan komposisi mikrobiota usus dengan peningkatan *Enterobacteriaceae* dan patogen yang lebih tinggi seperti *Klebsiella* atau *Escherichia coli* dan risiko *Necrotizing Enterocolitis* (NEC) yang lebih tinggi. Bakteri seperti *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus* yang memiliki peran melindungi dari berbagai patogen dapat diidentifikasi pada tubuh bayi yang sehat dan jumlahnya lebih sedikit pada *preterm infants* (Tapia *et al.*, 2020). Selama masa bayi awal, interaksi antara *host* dan mikroba yang seimbang sangat penting untuk perkembangan usus yang sehat dan perkembangan imunologi (Partty *et al.*, 2013). *Preterm infants* juga memiliki karakteristik jalur kekebalan tubuh yang belum matang sehingga kurang mampu mengontrol perluasan bakteri patogen. Selain itu, fungsi pencernaan pada *preterm infants* belum matang terutama motilitas usus, regulasi sirkulasi, permeabilitas lapisan usus, dan mekanisme pertahanan imun humoral yang menyebabkan terjadinya peningkatan kerentanan terhadap penyakit parah. Suplementasi dengan probiotik dapat mengatur mikrobiota usus, menguatkan usus dengan bakteri bermanfaat sehingga dapat mencegah terjadinya NEC. Probiotik dapat bekerja pada permeabilitas usus, memicu respon IgA mukosa, dan meningkatkan sitokin anti- inflamasi (Tapia *et al.*, 2020).

Berdasarkan tabel 3., dari keempat penelitian didapati bahwa pemberian asupan probiotik selama jangka waktu tertentu memberikan pengaruh signifikan dalam meningkatkan konsentrasi *secretory IgA preterm infants* ( $P < 0,05$ ). Pada salah satu penelitian yaitu Mohan *et al.* (2008), diketahui konsentrasi sIgA pada feses *preterm infants* yang diberi susu formula ditambah  $2 \times 10^9$  sel *Bifidobacterium lactis* (Grup PRO) mengalami peningkatan signifikan ( $p = 0,021$ ) sebesar 44% lebih tinggi jika dibandingkan dengan *preterm infants* pada grup *placebo*. Dalam Retnaningtyas *et al.* (2010), dijelaskan bahwa probiotik dapat meningkatkan konsentrasi *secretory immunoglobulin A* karena dinding sel peptidoglikan probiotik yang berperan sebagai antigen di lumen usus kemudian akan menstimulasi respon imun mukosa usus. Meskipun respon tersebut juga dapat dilakukan oleh bakteri patogen akan tetapi bakteri patogen dapat menyebabkan infeksi sedangkan probiotik tidak.

Peptidoglikan yang menyusun dinding sel bakteri gram positif bertindak sebagai *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) atau antigen yang dapat ditangkap secara spesifik oleh sel dendritik pada mukosa usus melalui reseptor permukaannya yaitu *Pattern Recognition Receptors* (PRR) atau *Toll-like Receptors* (TLRs) untuk kemudian diteruskan pada sel T. Sinyal dari TLR yang berbeda akan menghasilkan respon biologi yang berbeda. TLR2 dan TLR4 pada manusia bekerja dalam mengenali PAMPs dari bakteri gram positif termasuk bakteri yang bekerja sebagai probiotik. Berdasarkan penelitian Li *et al.* (2019) yang dilakukan secara *in vitro* menggunakan tikus dalam bentuk kokultur sel didapati bahwa *M. hyopneumoniae* mampu menstimulasi respon imun IgA melalui TLR2 dan TLR4.

## **5.2. Risiko Kejadian Infeksi Pernafasan *Term & Preterm Infants***

Saluran pernafasan merupakan sistem kompleks yang berfungsi pada fisiologi manusia dalam melakukan pertukaran antara oksigen dan karbondioksida. Saluran pernafasan dibagi menjadi *upper respiratory tract* dan *lower respiratory tract*. *Upper respiratory tract* berperan dalam melindungi *lower respiratory tract* dengan cara menyaring, melembabkan, dan memanaskan udara yang dihirup sebelum mencapai paru-paru. Bagian yang termasuk dalam *upper respiratory tract* adalah lubang hidung, saluran hidung, sinus paranasal, nasofaring, orofaring, dan bagian laring di atas pita suara. Sedangkan yang termasuk dalam *lower respiratory tract* adalah laring di bawah pita suara, trakea, dan alveoli. Struktur ini mengambil udara dari *upper respiratory tract* kemudian menyerap oksigennya dan melepas karbondioksida. Infeksi saluran pernafasan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.

Virus merupakan agen umum yang menyebabkan penyakit pernafasan akut pada manusia. Terdapat beberapa virus yang menyebabkan terjadinya infeksi pernafasan, *Human Rhinovirus* (HRV) merupakan grup terbesar dari virus pernafasan dengan kurang lebih 150 serotipe. Penyakit dominan yang disebabkan oleh HRV adalah infeksi saluran nafas bagian atas akut yang umumnya dikenal sebagai flu. Virus kedua yang banyak menginfeksi manusia adalah *Human Enteroviruses* (HEV) yang berhubungan dengan manifestasi klinis mulai dari gejala ringan sampai berat. Terdapat virus lain juga seperti *Respiratory Syncytial*

*Viruses* (RSV), adenovirus, parainfluenza dan coronavirus yang dapat menyebabkan infeksi pernafasan bagian atas ringan hingga *pneumonia*.

Berdasarkan tabel 4., dapat disimpulkan bahwa pemberian probiotik pada *term infants* maupun *preterm infants* memiliki pengaruh dalam menekan kejadian infeksi pernafasan dan memiliki peluang dalam pencegahan COVID-19 pada bayi. Dari 6 penelitian, 3 penelitian memberikan hasil signifikan sedangkan 3 penelitian memberikan hasil non-signifikan. Aryayev *et al.* (2018), di Ukraina terhadap 62 *late preterm newborns* melakukan penelitian melalui *controlled pilot trial* untuk meneliti hubungan antara pemberian asupan probiotik terhadap rata-rata dan risiko kejadian penyakit pernafasan akut. Intervensi dilakukan selama 28 hari dengan cara membagi bayi menjadi 2 grup yaitu grup yang diberi  $10^8$  CFU *E. coli* strain Nissle 1917 per ml setiap hari dalam bentuk suspensi di hari ke-1 sampai hari ke-7 kemudian dosis diturunkan menjadi 3 kali per minggu di hari ke-8 sampai hari ke-21. Lalu dilakukan *follow-up* saat 28 hari kehidupan bayi, 6 bulan kehidupan, dan 12 bulan kehidupan. Diperoleh data di 28 hari kehidupan bayi rata-rata kejadian penyakit pernafasan akut lebih kecil (0,10) dengan 95% CI -0,01-0,21 daripada grup kontrol dan hasil yang ditunjukkan bersifat signifikan ( $p = 0,02$ ). Dari penelitian juga dapat dilihat bahwa kejadian *pneumonia* tidak ditemukan pada bayi yang diberi probiotik sedangkan pada grup kontrol ditemukan 2 kejadian.

Hasil yang sama juga ditunjukkan pada bulan ke-6 dan bulan ke-12 kehidupan bayi dimana rata-rata kejadian penyakit pernafasan akut dan jumlah kejadian *pneumonia* lebih rendah pada kelompok yang diberi probiotik (Tabel 4). Penelitian ini sejalan dengan teori dalam Mahooti *et al.* (2020), sel imun di saluran nafas seperti sel dendritik dan makrofag mengeluarkan sitokin untuk bertahan melawan virus. Pada subjek penerima probiotik, konsentrasi sitokin yang tinggi menyebabkan terjadinya migrasi sel imun ke paru-paru melalui *gut-lung axis* yang kemudian mengakibatkan aktivasi sel T dan sel B lebih cepat di paru-paru sehingga terjadi peningkatan regulasi imunoglobulin dan sitokin karena dengan kurangnya respon imun yang cepat maka virus saluran pernafasan dapat menyebabkan kerusakan paru-paru yang parah. Dari beberapa data penelitian yang ada terhadap virus maupun penyakit pernafasan pada anak maka dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian

probiotik pada anak memiliki harapan menjadi *nutraceutical* dan agen imuno biotik yang baik untuk perawatan ataupun pencegahan terhadap Sars-CoV-2.

Potensi regulasi mikrobiota usus tidak hanya terbatas pada usus tetapi juga bisa mencapai organ lain seperti otak, hati, ginjal, dan paru-paru. *Gut-lung axis* dapat menjadi strategi potensial untuk mencegah, mengontrol, dan merawat infeksi pernapasan terutama COVID-19. Mikrobiota usus telah ditunjukkan dapat mempengaruhi imunitas paru-paru, perpindahan sel imun antara usus dan paru-paru dapat terjadi melalui sistem limfatik dan aliran darah (Zhao *et al.*, 2022).

Namun pada penelitian Maldonado *et al.* (2011) di Spanyol, *term infants* yang memperoleh perlakuan diberi campuran *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (*L. fermentum*) dan galakto oligosakarida hingga bayi berusia 6 bulan menunjukkan hasil *incidence rate* (IR) lebih rendah (0,124(0,33)) daripada grup kontrol (0,143(0,35)). Selain itu, juga dapat diketahui dari grup eksperimen bahwa pemberian campuran probiotik dan prebiotik mampu menurunkan risiko terjadinya *lower respiratory infection* namun tidak signifikan (0,87(0,40-1,90))( $p = 0,719$ ).

Penelitian Weizman *et al.* (2005) di Israel meneliti 201 *term infants* dengan membaginya menjadi 3 kelompok yaitu kelompok bayi yang diberi campuran susu formula ditambah  $1 \times 10^7$  CFU/g susu bubuk BB-12 (Grup PRO 1), bayi diberi susu formula ditambah dengan  $1 \times 10^7$  CFU/g susu bubuk *Lactobacillus reuteri* (Grup PRO 2), dan bayi yang hanya diberi susu formula sebagai grup kontrol selama 12 minggu. Setelah data dari ketiga kelompok dibandingkan dengan uji Tukey dan *p value* yang ditampilkan dalam bentuk *2-sided* dimana perbedaan dianggap signifikan apabila  $p < 0,05$ , diketahui bahwa *p value* terkait hari dengan kejadian penyakit pernafasan pada *term infants* dilihat dari parameter morbiditasnya tidak signifikan ( $p = 0,169$ ). Data disajikan dalam bentuk rata-rata (95% *confidence interval*) dengan grup kontrol 0,60(0,31-0,89), grup PRO 1 = 0,68(0,17-0,19), dan grup PRO 2 = 0,38(0,10-0,66).

Rhinovirus (HRV) merupakan virus yang termasuk dalam *family Picornaviridae*. Virus ini merupakan agen etiologi infeksi saluran pernapasan bawah (*lower respiratory infection*)

yang terkait erat dengan masalah klinis yang serius termasuk asma, *chronic obstructive pulmonary disease*, pneumonia fatal, dan bronkiolitis (Milanoi *et al.*, 2016). Rata-rata durasi ketika terjangkit virus ini adalah 7,5 hari. Beberapa gejala yang akan dirasakan ketika terinfeksi antara lain bersin-bersin, hidung tersumbat, sakit tenggorokan, tenggorokan gatal, batuk, sakit kepala, demam, *myalgia*, *malaise*, dan kedinginan (Gwaltney, 2002). Layaknya Rhinovirus, virus COVID-19 juga menunjukkan beberapa spektrum klinis seperti tanpa gejala, gejala ringan (pilek), gejala seperti penyakit influenza (demam, *malaise*, *myalgia*), penyakit pernafasan bagian bawah parah dengan sesak napas dan pneumonia (Yun Lan *et al.*, 2020). Hal ini yang dijadikan pertimbangan untuk menjadikan virus rhinovirus sebagai pendekatan terkait penelitian dalam mencegah COVID-19.

Sebuah penelitian *randomized, double-blind, placebo-controlled Trial* dilakukan oleh Luoto *et al.* (2013) di Finland dengan sampel sebanyak 94 *preterm infants* (usia gestasi  $\geq$  32 minggu sampai  $\leq$  36,6 minggu) untuk membandingkan insiden Rhinovirus antar subjek diberi perlakuan dan placebo. Jenis probiotik yang digunakan adalah strain dari *Lactobacillus rhamnosus* GG, ATCC 53103 yang dicampurkan dalam susu formula/ASI bayi dan diberikan selama 60 hari berdosis  $10^9$  CFU/hari dimana pada hari ke-31 sampai hari ke-60 dosis ditingkatkan menjadi 2 kalinya. Ketika dibandingkan dengan *placebo*, grup prebiotik memberikan hasil signifikan ( $p = 0,003$ ) dengan RR(95% CI) = 0,31(0,14-0,66). Sedangkan hasil tidak signifikan ( $p = 0,051$ ) ditampilkan pada grup probiotik dengan RR(95% CI) = 0,49(0,24-1,00). Hal ini menandakan bahwa pemberian asupan probiotik dapat menurunkan risiko terinfeksi rhinovirus namun tidak signifikan. *Human Rhinovirus* (HRV) memiliki beberapa kesamaan lain dengan Sars-CoV-2 diantaranya adalah keduanya merupakan *positive-sense single stranded RNA virus*, dapat ditularkan secara langsung, melalui *droplets* pernapasan yang dihirup, maupun melalui kontak langsung antara orang ke orang. *Rhinovirus* (HRV) memiliki ketahanan yang sedang terhadap alkohol dan desinfektan lain (Vandini *et al.*, 2019).

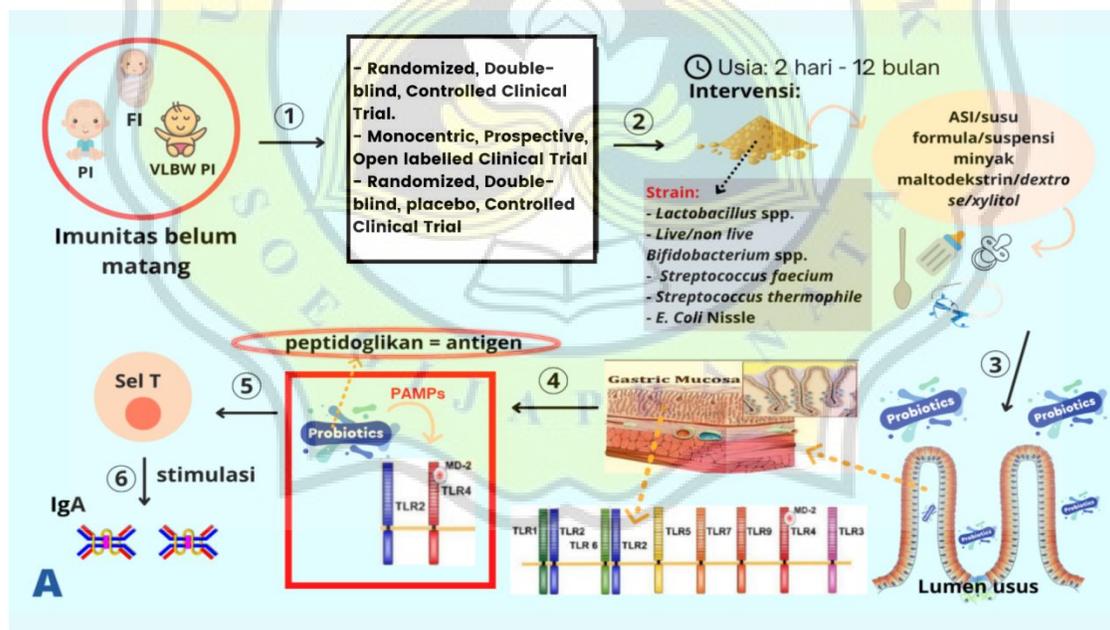
### **5.3. Probiotik dalam Dunia Pangan**

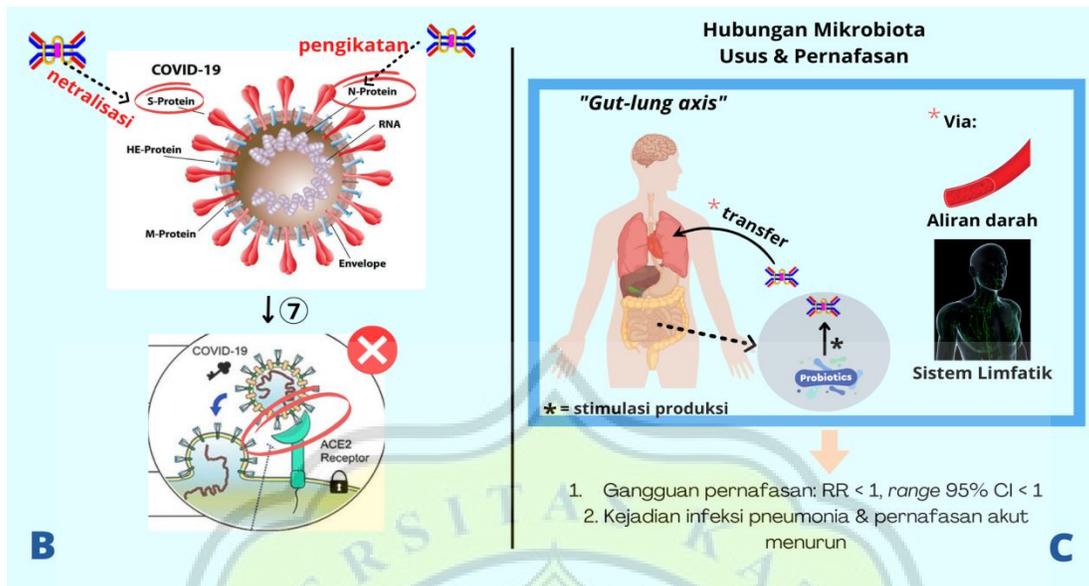
Seringkali manusia berpikir bahwa bakteri merupakan sesuatu yang menyebabkan penyakit,

akan tetapi tubuh manusia dipenuhi dengan bakteri yang baik maupun yang buruk. Probiotik sering disebut sebagai bakteri baik karena dapat membantu kesehatan usus. Mikroba yang sering digunakan sebagai probiotik adalah *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria* (gram positif) dalam bentuk makanan fermentasi seperti yogurt dan suplemen. Akan tetapi, juga terdapat bakteri gram negatif yang digunakan sebagai probiotik seperti *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) juga dikenal sebagai Mutaflor. EcN banyak digunakan di Jerman bertahun-tahun dalam mengobati penyakit kronis, konstipasi, dan kolitis (Arora *et al.*, 2020). Dosis dimana probiotik digunakan karena memiliki efek klinis potensial sangat bervariasi namun secara umum berada di kisaran  $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{11}$  CFU diberikan secara oral. Namun spektrum subjek yang digunakan dalam penentuan dosis ini luas mulai dari relawan yang sehat, *preterm infants* hingga anak-anak dengan enteritis akut. Jangka waktu perawatan dalam studi yang dilakukan secara umum bersifat singkat yaitu sekitar 2 minggu (Saavedra *et al.*, 2004). Di Jepang, makanan dapat dikategorikan mengandung probiotik apabila mengandung paling tidak  $10^7$  CFU/mL atau  $10^7$  CFU/g, sedangkan standar minimal probiotik dikatakan dapat memberikan manfaat adalah  $10^5$  CFU per mL atau per gram. Standar konsentrasi probiotik yang paling banyak diterima dan ditetapkan sebagai standar industri adalah apabila makanan mengandung  $10^6$  CFU per mL atau per gram (Plessas *et al.*, 2012).

Selain dapat diberikan secara langsung dengan dicampur dalam susu formula ketika baru lahir, probiotik juga dapat diberikan pada bayi ketika pengenalan terhadap makanan padat atau disebut dengan masa MPASI (*weaning*). Biasanya masa penyapihan atau MPASI dimulai ketika bayi berusia 6 bulan, bayi mulai diperkenalkan dengan karbohidrat yang lebih kompleks dan nutrisi selain yang ada di ASI dan susu formula. Substrat baru ini mendorong pengembangan mikrobiota seperti orang dewasa (Di Gioia *et al.*, 2014). Di Asia, probiotik yang biasanya ditambahkan dalam MPASI adalah *Bifidobacterium* (Bb12) dalam bentuk ASI yang dicampurkan dalam makanan bayi dengan tujuan meningkatkan resistensi patogenesis usus seperti meningkatkan waktu transit dan konsistensi feses bayi (Gibson, 2005). Beberapa studi juga mendemonstrasikan bahwa konsumsi susu fermentasi yang mengandung *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 dan *L. bulgaricus* serta *S.*

*thermophilus* dapat memperbaiki transit pencernaan maupun gejala masalah pencernaan ringan seperti perut kembung, begah, sakit perut, dan sebagainya. Sebuah penelitian secara *randomized clinical trial* terhadap 78 anak-anak berusia 3-36 bulan yang dikonfirmasi mengalami diare persisten untuk mengevaluasi efek dari substitusi yogurt dalam menggantikan susu formula pada makanan mereka. Yogurt yang diberikan terbuat dari susu formula yang difermentasi dengan *L. bulgaricus* dan *S. thermophilus*, didapati diare persisten secara signifikan menurun pada anak-anak yang mengonsumsi yogurt (Floch *et al.*, 2017). Salah satu bahan pangan lain yang digunakan sebagai campuran MPASI adalah keju. Bakteri probiotik dalam pembuatan keju adalah anggota dari *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Selain itu, juga ditemukan sifat probiotik pada genus *Propionibacterium* dan genus *Enterococcus* dalam keju. Beberapa manfaat yang diperoleh dari mengonsumsi bahan pangan mengandung probiotik selain dapat membantu menyeimbangkan mikrobiota usus adalah menurunkan keparahan alergi makanan dan intoleransi, serta dapat mengurangi risiko penyakit *atopic eczema* (Plessas *et al.*, 2012).





**Gambar 5. Graphical Summary.** A. Hubungan Probiotik terhadap produksi IgA, B. Hubungan IgA terhadap Sars-CoV-2, C. Hubungan Mikrobiota Usus dan Pernafasan (*Gut-lung axis*). FI: *Full-term Infants*, PI: *Preterm Infants*, VLBW: *Very Low Birth Weight*, ASI: *Air Susu Ibu*, TLR: *Toll Like Receptor*, PAMPs: *Pathogen Associated Molecular Patterns*, RR: *Risk Ratio*, 95% CI: *95% Confidence Interval*.