

#### 4. PENGARUH PEMBERIAN MAKRONUTRIEN TERHADAP PARAMETER ANTROPOMETRI BAYI PREMATUR

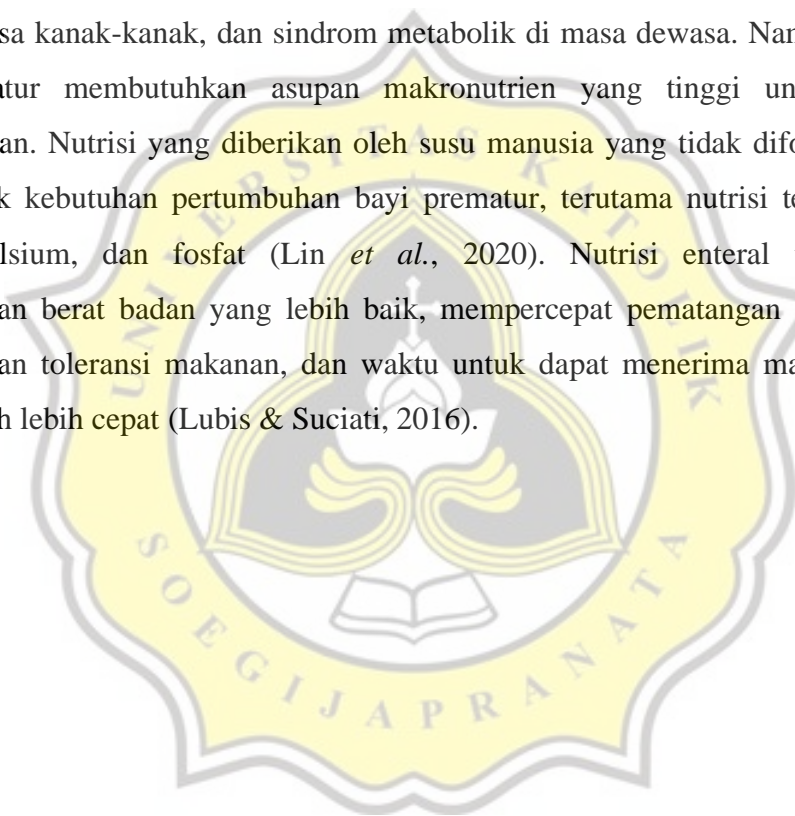
Makronutrien adalah zat makanan yang diperlukan tubuh dalam jumlah yang banyak. Protein, karbohidrat, dan lemak merupakan ketiga nutrisi penting dalam membangun tubuh manusia. Kesehatan gizi, fisiologis, dan pertumbuhan bayi bergantung pada keseimbangan yang tepat di antara tiga nutrisi ini. Energi dan protein dibutuhkan untuk pertumbuhan dan fungsi metabolisme. Asupan energi dipengaruhi oleh seberapa besar pengeluaran energi dan jenis pola makan. Pengeluaran energi yang lebih tinggi untuk pencernaan dan kehilangan nutrisi selama pemberian makanan enteral harus diseimbangi dengan asupan yang lebih tinggi. Asupan energi yang disarankan adalah 110 - 135 kkal/kg/hari selama nutrisi enteral. Sedangkan rekomendasi pemberian nutrisi secara parenteral berkisar 90 - 120 kkal/kg/hari. Asupan kalori lebih tinggi penting diberikan pada bayi prematur dengan penyakit kronis (Justyna, 2020).

Pengukuran antropometri merupakan studi tentang pengukuran tubuh manusia termasuk dimensi tulang, otot, dan jaringan adiposa (lemak). Berdasarkan *National Health and Nutrition Examination Survey* berat badan, tinggi badan, panjang berbaring, ketebalan lipatan kulit, lingkar (kepala, pinggang, anggota badan), anggota badan panjang, dan lebar (bahu, pergelangan tangan) adalah contoh ukuran antropometri (*Centers for Disease Control & Prevention*, 2007). Tinggi dan berat badan adalah langkah-langkah yang paling umum digunakan untuk pengukuran karena mudah, cepat, dan murah (Mei & Grummer-Strawn, 2007). Skor standar (*Z - score*) digunakan untuk menilai kualitas data antropometri. *Z - score* merupakan standar penyimpangan (SD) di bawah atau di atas referensi mean atau nilai median. Rata-rata nilai *Z -score* adalah 0 dan SD 1,0.

Nutrisi bayi prematur yang optimal mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan bayi prematur menuju masa kanak-kanak (Brumberg *et al.*, 2010). Memantau pertumbuhan membantu untuk meningkatkan nutrisi, perawatan, dan mendeteksi dini gangguan pertumbuhan. Pertumbuhan dinilai melalui parameter fisik berat badan, panjang badan atau tinggi badan, dan kepala lingkar dari waktu ke waktu (Rao & Tompkins, 2007). Didukung dengan Mc Guire (2017), berat badan lahir menjadi

parameter penting untuk menilai kesehatan dan kesejahteraan bayi. Kenaikan berat badan bayi yang tergolong rendah dikhawatirkan akan mengalami gagal tumbuh. Namun, kenaikan berat badan yang terlalu cepat dapat meningkatkan risiko infeksi kardiovaskuler yang lebih besar.

Pemberian ASI mempunyai banyak manfaat untuk bayi prematur seperti peningkatan toleransi makan, singkatnya waktu mencapai pemberian makanan enteral penuh, serta mengurangi risiko *necrotizing enterocolitis* (NEC) dan sepsis pada bayi prematur. ASI juga memberikan efek jangka panjang terhadap perkembangan saraf, kecacatan, obesitas masa kanak-kanak, dan sindrom metabolik di masa dewasa. Namun demikian, bayi prematur membutuhkan asupan makronutrien yang tinggi untuk mengejar ketertinggalan. Nutrisi yang diberikan oleh susu manusia yang tidak difortifikasi tidak cukup untuk kebutuhan pertumbuhan bayi prematur, terutama nutrisi tertentu seperti protein, kalsium, dan fosfat (Lin *et al.*, 2020). Nutrisi enteral telah terbukti meningkatkan berat badan yang lebih baik, mempercepat pematangan saluran cerna, meningkatkan toleransi makanan, dan waktu untuk dapat menerima makanan enteral secara penuh lebih cepat (Lubis & Suciati, 2016).



#### 4.1. PEMETAAN ARTIKEL JURNAL

##### 4.1.1. Pemetaan Parameter Pengukuran Antropometri, Morbiditas, dan Mortalitas

Pada 19 studi dilakukan penilaian suplementasi makronutrien dan mikronutrien terhadap pertumbuhan yang mengidentifikasi pemberian protein (n = 9), lemak (n = 2), vitamin & mineral (n = 4), dan probiotik (n = 4)

Tabel 6. Pemetaan Parameter Pengukuran Artikel (n = 19)

Referensi	Negara	Desain Penelitian	Populasi	Jumlah Bayi	Parameter pengukuran				
					BB Bayi	Panjang Bayi	Lingkar Kepala Bayi	Morbiditas	Mortalitas
<b>PROTEIN</b>									
Maas <i>et al.</i> , 2017	Jerman	RCT	<i>Preterm</i>	60	✓	✓	✓	✓	
Bellagamba <i>et al.</i> , 2016	Itali	RCT	<i>Preterm</i> (ELBW)	164	✓	✓	✓	✓	
Dogra <i>et al.</i> , 2017	India	RCT	<i>Preterm</i>	120	✓	✓	✓	✓	✓
Miller <i>et al.</i> , 2012	Australia	RCT	<i>Preterm</i>	92	✓	✓	✓	✓	
Ditzenberger <i>et al.</i> , 2013	Amerika	RCT	<i>Preterm</i> (VLBW)	64	✓		✓		
Bulut <i>et al.</i> , 2019	Turki	RCT	<i>Preterm</i> (VLBW)	49	✓	✓	✓		
Moya <i>et al.</i> , 2012	Amerika	RCT	<i>Preterm</i> (ELBW)	150	✓	✓	✓	✓	
Ergenekon <i>et al.</i> , 2013	Turki	RCT	<i>Preterm</i>	65	✓	✓	✓		
Barrus <i>et al.</i> , 2012	Amerika	RCT	<i>Preterm</i>	52	✓	✓	✓		
<b>LEMAK</b>									
Baack <i>et al.</i> , 2016	Amerika	RCT	<i>Preterm</i>	90	✓	✓	✓	✓	✓
Collins <i>et al.</i> , 2011	Australia	RCT	<i>Preterm</i>	657	✓	✓	✓		

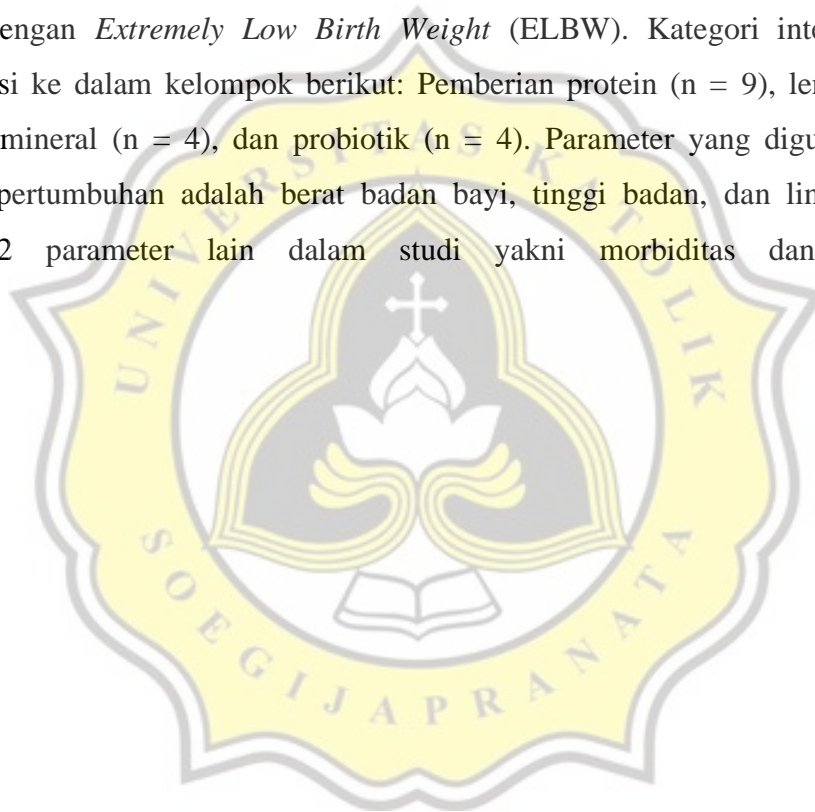
Referensi	Negara	Desain Penelitian	Populasi	Jumlah Bayi	Parameter pengukuran				
					BB Bayi	Panjang Bayi	Lingkar Kepala Bayi	Morbiditas	Mortalitas
<b>VITAMIN &amp; MINERAL</b>									
Torabi <i>et al.</i> , 2019	Iran	RCT	<i>Preterm</i>	40	✓	✓	✓		
Caroll <i>et al.</i> , 2011	Amerika	RCT	<i>Preterm (ELBW)</i>	99	✓		✓	✓	
Körnmann <i>et al.</i> , 2017	Belanda	RCT	<i>Preterm (VLBW &amp; ELBW)</i>	93	✓	✓			
Harris <i>et al.</i> , 2019	Amerika	Cohort	<i>Preterm</i>	105	✓		✓	✓	
<b>PROBIOTIK</b>									
Aslamzai <i>et al.</i> , 2020	Afghanistan	RCT	<i>Preterm</i>	84	✓				✓
Cui <i>et al.</i> , 2019	China	RCT	<i>Preterm</i>	114	✓	✓	✓		
Indrio <i>et al.</i> , 2017	Italia	RCT	<i>Preterm</i>	60	✓				
Wejryd <i>et al.</i> , 2019	Swedia	RCT	<i>Preterm (ELBW)</i>	134	✓	✓	✓		✓

Keterangan:

BB = Berat Badan, RCT = *Randomized Control Trial*, VLBW = *Very Low Birth Weight*, ELBW = *Extremely Low Birth Weight*

Morbiditas = derajat sakit, Mortalitas = tingkat kematian

Tabel 6. menunjukkan pemetaan pengukuran pertumbuhan bayi prematur yang diberi suplementasi protein, lemak, vitamin, mineral, dan probiotik dari berbagai literatur. Seluruh studi menggunakan desain penelitian yang sama yakni *Randomized Control Trial*, kecuali penelitian (Harris *et al.*, 2019) menggunakan *Cohort*. Studi tersebut diambil dari 12 negara berbeda dengan ukuran sampel penelitian berkisar antara 40 hingga 657 bayi prematur. Dalam penelitian bayi prematur mempunyai *gestational age* antara 24 minggu sampai dengan kurang dari 37 minggu. Mayoritas populasi adalah bayi prematur, bayi prematur dengan *Very Low Birth Weight* (VLBW), dan bayi prematur dengan *Extremely Low Birth Weight* (ELBW). Kategori intervensi yang diidentifikasi ke dalam kelompok berikut: Pemberian protein ( $n = 9$ ), lemak ( $n = 2$ ), vitamin & mineral ( $n = 4$ ), dan probiotik ( $n = 4$ ). Parameter yang digunakan untuk mengukur pertumbuhan adalah berat badan bayi, tinggi badan, dan lingkar kepala. Terdapat 2 parameter lain dalam studi yakni morbiditas dan mortalitas.



#### 4.1.2. Pemetaan Parameter Pengukuran Antropometri, Morbiditas, dan Mortalitas

Hasil pengukuran antropometri, morbiditas, dan mortalitas Suplementasi Makronutrien dan Mikronutrien

Tabel 7. Pemetaan Parameter Pengukuran Antropometri, Morbiditas, dan Mortalitas Bayi Prematur (n = 19)

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Studi				
			BB Bayi	Panjang Bayi	Lingkar Kepala Bayi	Morbiditas	Mortalitas
<b>PROTEIN</b>							
Maas <i>et al.</i> , 2017	Preterm GA: < 32 wk	Suplementasi Bovine Protein G1: <i>Lower-Protein</i> G2: <i>Higher-Protein Group</i>	NS	NS	NS	NS	-
Bellagamba <i>et al.</i> , 2016	Preterm (ELBW)	Suplementasi Protein G1: Protein Standar G2: <i>High Protein</i>	NS	NS	NS	NS	-
Dogra <i>et al.</i> , 2017	Preterm GA: < 32 wk	Suplementasi Protein G1: <i>Higher Enteral Protein</i> G2: <i>Lower Enteral Protein</i>	Sig	NS	Sig	<i>Mixed</i>	Ns
Miller <i>et al.</i> , 2012	Preterm GA: < 31 wk	Suplementasi Protein G1: <i>Higher Protein</i> G2: Standar Protein	<i>Mixed</i>	NS	NS	NS	-
Ditzenberger <i>et al.</i> , 2013	Preterm (VLBW)	Suplementasi Protein CG: <i>Control</i> G1: Enteral Protein	NS	-	NS	-	-
Bulut <i>et al.</i> , 2019	Preterm (VLBW) GA: ≤ 32 wk	<i>Human Milk Fortifier</i> G1: <i>Targeted fortification</i> G2: <i>Adjustable fortification</i>	Sig	NS	Sig	-	-
Moya <i>et al.</i> , 2012	Preterm (ELBW) GA: ≤ 31 wk	<i>Human Milk Fortifier</i> G1: <i>Liquid HMF</i>	<i>Mixed</i>	<i>Mixed</i>	NS	NS	-

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Studi				
			BB Bayi	Panjang Bayi	Lingkar Kepala Bayi	Morbiditas	Mortalitas
		<i>G2: Powdered HMF</i>					
Ergenekon <i>et al.</i> , 2013	Preterm GA: ≤ 32 wk	Suplementasi Protein G1: Tanpa Protein tambahan G2: Enteral Protein	Sig	NS	Sig	-	-
Barrus <i>et al.</i> , 2012	Preterm GA: < 33 wk	Suplementasi Protein CG: <i>Control</i> G2: Enteral Protein	Sig	NS	Sig	-	-
<b>LEMAK</b>							
Baack <i>et al.</i> , 2016	Preterm GA: 24–34 wk Term	Suplementasi DHA & AA CG: Plasebo G1: DHA + AA	NS	Sig	NS	NS	NS
Collins <i>et al.</i> , 2011	Preterm GA: < 33 wk	Suplementasi DHA G1: <i>Higher</i> DHA G2: Standar DHA	NS	Sig	NS	-	-
<b>VITAMIN &amp; MINERAL</b>							
Torabi <i>et al.</i> , 2019	Preterm GA: < 37 wk	Suplementasi Ca, P, Vit D CG: <i>Control</i> G1: Ca, P, Vit D	NS	NS	NS	-	-
Caroll <i>et al.</i> , 2011	Preterm (ELBW) GA: 26 wk	Suplementasi Ca CG: <i>Control</i> G1: Extra Ca	NS	-	NS	NS	-
Körnmann <i>et al.</i> , 2017	Preterm (VLBW & ELBW)	Suplementasi Ca & P G1: ASI tanpa fortifikasi & Donor G2: ASI tanpa fortifikasi & Formula Prematur G3: ASI dengan fortifikasi <50	NS	NS	-	-	-

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Studi				
			BB Bayi	Panjang Bayi	Lingkar Kepala Bayi	Morbiditas	Mortalitas
		mL/hari & Formula Prematur					
Harris <i>et al.</i> , 2019	Preterm GA: 26–37 wk	Suplementasi Enteral Seng CG: Tanpa Fortifikasi G1: Grup <i>HMF</i> Seng [ 5,08, 5,08, 8,9, dan 9.6 mg/L]	Sig* (+)	-	Sig* (+)	-	-
<b>PROBIOTIK</b>							
Aslamzai <i>et al.</i> , 2020	Preterm GA: ≥ 28 wk	Formula prematur & strain ganda probiotik CG: <i>Control</i> G1: Grup Probiotik	Sig	-	-	-	NS
Cui <i>et al.</i> , 2019	Preterm GA: 30–37 wk	Suplementasi Probiotik <i>L. reuteri</i> CG: <i>Control</i> G1: Grup Probiotik	Sig	Sig	Sig	-	-
Indrio <i>et al.</i> , 2017	Preterm	Suplementasi Probiotik <i>L. reuteri</i> CG: Plasebo G1: Grup Probiotik	Sig	-	-	-	-
Wejryd <i>et al.</i> , 2019	Preterm (ELBW)	Suplementasi Probiotik <i>L. reuteri</i> CG: Plasebo G1: Grup Probiotik	-	-	Sig	-	NS

Keterangan:

Seluruh hasil studi diatas diuji menggunakan uji beda, kecuali yang diberi tanda bintang (\*); (\*) tanda bintang menunjukkan hasil studi diuji dengan uji regresi

Sig = Signifikan; NS = Tidak signifikan; *Mixed* = Bukti campuran (signifikan dan tidak signifikan)

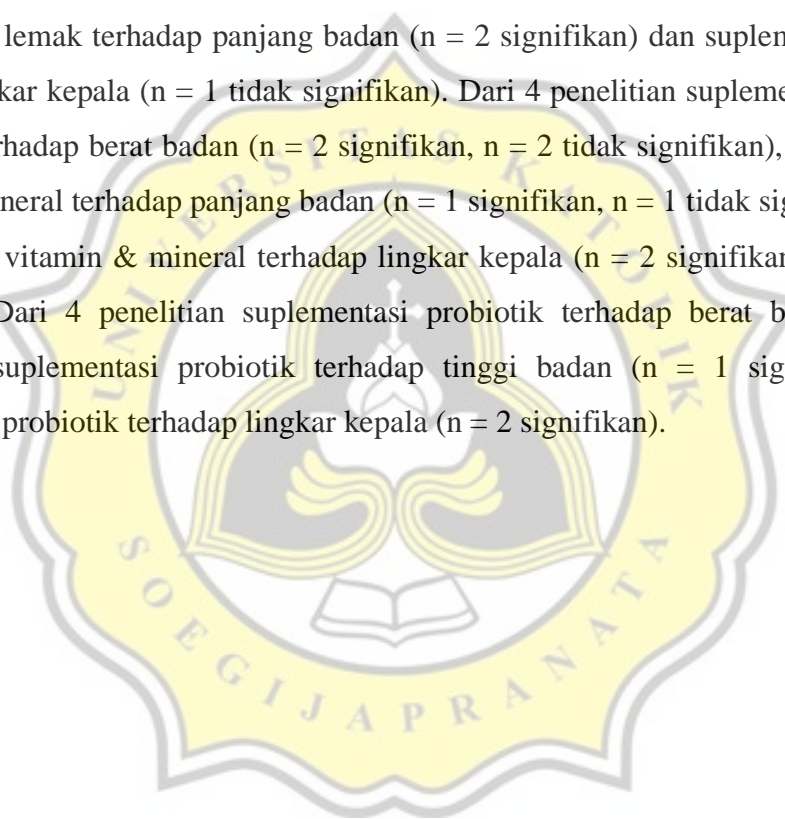
GA = *Gestational Age*, BBL = berat badan lahir, wk = minggu, g = gram, BB = Berat Badan,

VLBW = *Very Low Birth Weight*, ELBW = *Extremely Low Birth Weight*, CG = *Control Group*, G1 = Grup 1, G2 = Grup 2, G3 = Grup 3

Morbiditas = derajat sakit, Mortalitas = tingkat kematian



Tabel 7. menunjukkan ringkasan bayi prematur yang diberi suplementasi protein, lemak, vitamin, mineral, dan probiotik terhadap setiap parameter pertumbuhan. Dari 19 studi menilai intervensi makronutrien dan mikronutrien terhadap pertumbuhan yang diidentifikasi sebagai berikut: pemberian protein (n = 9), lemak (n = 2), vitamin & mineral (n = 4), dan probiotik (n = 4). Dari 9 penelitian suplementasi protein terhadap berat badan (n = 5 signifikan, n = 2 tidak signifikan, n = 2 campuran), suplementasi protein terhadap panjang badan (n = 7 tidak signifikan, n = 1 campuran), dan suplementasi protein terhadap lingkaran kepala (n = 4 signifikan, n = 5 tidak signifikan). Dari 2 penelitian suplementasi lemak terhadap berat badan (n = 1 tidak signifikan), suplementasi lemak terhadap panjang badan (n = 2 signifikan) dan suplementasi lemak terhadap lingkaran kepala (n = 1 tidak signifikan). Dari 4 penelitian suplementasi vitamin & mineral terhadap berat badan (n = 2 signifikan, n = 2 tidak signifikan), suplementasi vitamin & mineral terhadap panjang badan (n = 1 signifikan, n = 1 tidak signifikan), dan suplementasi vitamin & mineral terhadap lingkaran kepala (n = 2 signifikan, n = 1 tidak signifikan). Dari 4 penelitian suplementasi probiotik terhadap berat badan (n = 3 signifikan), suplementasi probiotik terhadap tinggi badan (n = 1 signifikan), dan suplementasi probiotik terhadap lingkaran kepala (n = 2 signifikan).



## 4.2. Protein

Menurut Embleton (2019), protein merupakan komponen struktural sel kunci yang berperan dalam berbagai proses fisiologis termasuk pertahanan kekebalan, transportasi, enzim, hormon dan reseptor fungsi yang penting untuk kesehatan. Protein manusia adalah polimer yang terdiri dari lebih 20 asam amino yang berbeda, dimana molekul tersebut mengandung nitrogen. Protein diperlukan untuk sintesis tubuh protein, enzim, dan hormon dan sangat penting untuk pertumbuhan, perkembangan, dan perbaikan jaringan (Gregory, 2005). Peningkatan asupan protein enteral dikaitkan dengan kinerja pertumbuhan yang lebih baik. Protein yang ditingkatkan dari 3 menjadi 3,5 g/kg/hari ditemukan hanya memiliki sedikit keuntungan pertumbuhan jangka pendek (Bellagamba *et al.*, 2016). Menurut Justyna (2020), asupan protein enteral yang disarankan untuk mencapai pertumbuhan bayi cukup bulan ialah 4,0 – 4,5 g/kg/hari untuk bayi prematur dengan berat <1000 g dan 3,5 – 4,0 g/kg/hari untuk bayi dengan berat badan 1000-1800 g.

Kandungan protein ASI manusia tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan bayi prematur. Dalam rangka memenuhi asupan protein bayi prematur direkomendasikan penggunaan penguat ASI multi komponen yang mengandung makronutrien dan mikronutrien. Dosis suplementasi sekitar 0,8 - 1,5 g protein per 100 ml susu. Didukung oleh penelitian Kuschel & Harding (2000), bayi prematur yang diberi ASI saja menunjukkan pertumbuhan yang lebih lambat dibandingkan dengan bayi prematur yang diberi ASI protein tambahan. Suplementasi protein ASI pada bayi prematur relatif baik menghasilkan peningkatan berat badan jangka pendek, pertumbuhan linier dan kepala (Amisah *et al.*, 2018). Suplementasi protein dapat meningkatkan laju pertumbuhan selama tinggal di rumah sakit (Justyna, 2020). Selain itu, asupan protein enteral yang lebih tinggi terbukti meningkatkan pertumbuhan kepala dan berat badan bayi saat berusia 40 minggu (Dogra *et al.*, 2017).

#### 4.2.1. Pengaruh Pemberian Protein pada Hasil Pengukuran Berat Badan

Tabel 8. Pengaruh Pemberian Protein pada Hasil Pengukuran Berat Badan

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Berat Badan	Penafsiran Penulis
Maas <i>et al.</i> , 2017	<i>Preterm</i> GA: < 32 wk BBL: <1500 g	Suplementasi Bovine Protein G1: <i>Lower-Protein</i> 3,5 g / kg / hari protein (1 g bovine protein/100ml ASI melalui <i>fortifier</i> ASI komersial) G2: <i>Higher-Protein Group</i> 4,1 g / kg / hari protein (1,8 g bovine protein/100ml ASI melalui <i>fortifier</i> ASI komersial)	Pertambahan BB sejak lahir sampai akhir suplementasi (g/kg/hari) <sup>1</sup> 16,3 (2,2) vs. 16,0 (2,5) $p = 0,7$	☒
Bellagamba <i>et al.</i> , 2016	<i>Preterm</i> (ELBW) BBL: 500 – 1249 g	Suplementasi Protein G1: Standar Protein PN 2,5 AA EN 3,6 protein g / kg / hari	Pertambahan BB sejak lahir sampai BB 1800 g (g/kg/hari) <sup>1</sup> 12,3 ± 1,6 vs. 12,6 ± 1,7, $p = 0,29$	☒
		G2: <i>High Protein</i> PN 3,5 AA EN 4,6 protein g / kg / hari	BB saat umur 2 tahun (g) <sup>1</sup> 11722 ± 1786 vs. 11613 ± 1366 $p = 0,68$	☒
Dogra <i>et al.</i> , 2017	<i>Preterm</i> GA: < 32 wk BBL: <1500 g	Suplementasi Protein G1: <i>Higher Enteral Protein</i> ASI yang mengandung multi nutrisi tambahan (FM 85, Nestle, Vevey, Swiss), yang meningkatkan asupan protein sebesar 1 g/100ml	Pertambahan BB bayi selama perawatan di rumah sakit (g/kg/hari) <sup>2</sup> 13,66 (3,8) vs. 11,98 (3,3) g/kg/ hari $p = <0,001$  Pertambahan BB saat 40 minggu	↑***  ↑*

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Berat Badan	Penafsiran Penulis
		G2: <i>Lower Enteral Protein</i> HMF (Lactodex HMF; Rapta kos Brett and Co, Ltd, Mumbai, India), yang meningkatkan protein asupan sebesar 0,4 g/100 ml	(g/kg/hari) <sup>1</sup> 11,95 (2,2) vs. 10,78 (2,6) $p = 0,01$	
Miller <i>et al.</i> , 2012	<i>Preterm</i> GA: < 31 wk	Suplementasi Protein G1: <i>Higher Protein</i> 1,4 g protein /100 ml G2: Standar Protein 1 g protein /100 ml	Pertambahan BB (g/hari) <sup>2</sup> 24 (20 - 28) vs. 26 (24 - 28) $p = 0,33$ BB setelah suplementasi (g) <sup>2</sup> 2760 ± 498 vs. 2539 ± 494 $p = 0,03$	☒    ↑*
Ditzenberger <i>et al.</i> , 2013	<i>Preterm</i> (VLBW) BBL: ≤1000 g	Suplementasi Protein CG: <i>Control</i> G1: Enteral Protein	Pertambahan BB (g/kg/hari) <sup>1</sup> 15,7 ± 4,8 vs. 14,07 ± 4,3 $p < 0,05$	↑*
Bulut <i>et al.</i> , 2019	<i>Preterm</i> (VLBW) GA: ≤ 32 wk	<i>Human Milk Fortifier</i> G1: <i>Targeted fortification</i> Fortifikasi untuk bayi yang tidak menerima cukup protein (< 4,5 g / kg / hari protein)	Pertambahan BB (g/hari) <sup>1</sup> 25,7 ± 3,9 vs. 22,2 ± 6,4 $p = 0,048$	↑*
		G2: <i>Adjustable fortification</i> Fortifikasi protein berdasarkan nilai <i>Blood Urine Nitrogen</i> (< 5 mg/dl)	Pertambahan BB (g/kg/hari) <sup>1</sup> 23,1 ± 4,3 vs. 18,7 ± 4,3 $p = 0,014$	↑*
Moya <i>et al.</i> , 2012	<i>Preterm</i> (ELBW) GA: ≤ 31 wk	<i>Human Milk Fortifier</i> Dari lahir – hari ke-28 G1: <i>Powdered HMF</i>	BB Hari ke-1 suplementasi (g) <sup>1</sup> 1124,3 ± 20,3 vs. 1159,5 ± 20,3 g	☒

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Berat Badan	Penafsiran Penulis
	BBL: 1000 g NICU	G2: <i>Liquid HMF</i>	$p = 0,222$ BB Hari ke-14 suplementasi (g) <sup>1</sup> 1351,0 ± 27,0 vs. 1391,0 ± 28,0 g $p = 0,3$ BB Hari ke-28 suplementasi (g) <sup>1</sup> 1670,0 ± 33,0 vs. 1770,0 ± 35,0 g $p = 0,038$	☒  ↑*
Ergenekon <i>et al.</i> , 2013	<i>Preterm</i> GA: ≤ 32 wk NICU	Suplementasi Protein G1: Tanpa Protein tambahan 3,5 g / kg / hari protein dengan 160 ml / kg / hari <i>fortified breast milk</i> (FBM) atau <i>preterm formula</i> G2: Enteral Protein 4 - 5 g / kg / hari protein	Pertambahan BB (g/kg/hari) <sup>1</sup> 11,5 (9,4 - 23) vs. 17 (11 - 31) $p = 0,0001$	↑***
Barrus <i>et al.</i> , 2012	<i>Preterm</i> GA: < 33 wk BBL: < 1500 g	Suplementasi Protein CG: <i>Control</i> 3,5 g / kg / hari protein G2: Enteral Protein 4 g / kg / hari protein	Pertambahan BB (g/kg/hari) <sup>1</sup> 16,2 ± 1,0 vs. 18,2 ± 0,7 $p < 0,05$	↑*

Keterangan:

<sup>1</sup>Mean ± Standar Deviasi; <sup>2</sup>Median (range antar kuartil); ☒ = tidak ada efek; ↑ = positif; ↓ = negatif

↑\* baik ( $p < 0,05$ ), ↑\*\* kuat ( $p < 0,01$ ), ↑\*\*\* bukti sangat kuat ( $p < 0,001$ ); CG = *Control Group*, G1 = Grup 1, G2 = Grup 2

GA = *Gestational Age*, wk = minggu, g = gram, kg = kilogram, dl = desiliter, ml = mililiter, mg = miligram, BB = Berat Badan, BBL = Berat Badan Lahir

HMF = *Human Milk Fortifier*, VLBW = *Very Low Birth Weight*, ELBW = *Extremely Low Birth Weight*, NICU = *Neonatal intensive care unit*

Tabel 8. tabel ini menunjukkan bayi prematur yang diberi *low protein - high protein*, tanpa penambahan protein – protein enteral tambahan, dan jenis fortifikasi menghasilkan pertambahan berat badan yang berbeda-beda. Pada penelitian Maas *et al.* (2017), Bellagamba *et al.* (2016), Miller *et al.* (2012), dan Dogra *et al.*, (2017) dibahas mengenai pemberian *low protein - high protein*. Pada penelitian Ergenekon *et al.* (2013), Ditzenberger *et al.* (2013), dan Barrus *et al.* (2019) dibahas mengenai ada dan tidaknya pemberian protein enteral tambahan. Penelitian Moya *et al.* (2012), membahas fortifikasi *Liquid Human Milk Fortifier – Powdered Human Milk Fortifier*, sementara Bulut *et al.* (2019), *Targeted fortification - Adjustable fortification*.

Proses pertambahan berat badan bayi tidak terjadi secara instan, melainkan meningkat bertahap sesuai dengan bertambahnya umur bayi. Peningkatan berat badan bayi prematur yang memadai akan membantu pertumbuhan dan perkembangan seperti bayi cukup bulan di masa mendatang. Berat badan bayi saat lahir akan menurun 10% dibawah berat badan lahir pada minggu pertama. Hal ini disebabkan oleh ekskresi cairan ekstrasvaskular yang berlebihan dan asupan makanan yang tidak tercukupi. Berat badan bayi ditargetkan dapat melebihi berat badan saat bayi berumur 2 minggu (Anggraini & Septiria, 2016).

Pada penelitian Maas *et al.* (2017), Bellagamba *et al.* (2016), dan Miller *et al.* (2012), pemberian *low protein - high protein* tidak signifikan mempengaruhi berat badan. Protein tambahan sebanyak 0,6 g/kg/hari selama kurang lebih 6 minggu tidak signifikan meningkatkan penambahan berat badan bayi prematur (Maas *et al.*, 2017). Didukung oleh penelitian Miller *et al.* (2012), dalam studinya tidak ditemukan pengaruh peningkatan asupan protein enteral 4,2 g/kg/hari dan 3,6 g/kg/hari terhadap penambahan berat badan harian. Hasil berat badan pasca suplementasi yang lebih tinggi pada kelompok bayi dengan suplementasi protein disebabkan oleh durasi rawat inap yang lebih panjang. Penelitian Bellagamba *et al.* (2016), dibuktikan bahwa peningkatan Asam amino >2,5 g/kg/hari dan protein 3,6 g/kg/hari selama *parenteral nutrition* maupun *enteral nutrition* tidak memberikan manfaat dalam hal pertambahan berat badan. Sedangkan bayi prematur yang menerima protein hingga 4 g/kg/hari selama minggu pertama juga tidak menunjukkan peningkatan berat badan (Blanco *et al.*, 2012).

Sebaliknya, berat badan bayi selama dirawat dan berat badan bayi saat 40 minggu signifikan pada kelompok yang menerima protein tinggi (Dogra *et al.*, 2017).

Ketiga penelitian Ergenekon *et al.* (2013), Ditzenberger *et al.* (2013), dan Barrus *et al.* (2019), protein enteral tambahan telah ditoleransi dengan baik oleh semua bayi dan menghasilkan pertambahan berat badan yang lebih baik. Hasil kecepatan pertambahan berat badan 12% lebih tinggi pada bayi yang menerima protein tinggi 4 g/kg/hari protein. Perbedaan kenaikan berat badan antara asupan protein 3,5 dan 4,0 g/kg/hari lebih besar pada bayi prematur dengan berat lahir kurang dari 1000 g (peningkatan 20%). Sebaliknya untuk bayi prematur dengan berat lahir antara 1000 dan 1500 g mengalami peningkatan berat badan sebesar 5% (Barrus *et al.*, 2019). Kenaikan berat badan dengan rata-rata bayi adalah 15 g/kg/hari sampai 20 g/kg/hari (Ditzenberger *et al.*, 2013). Hal ini berarti kecepatan berat badan telah memenuhi dan melebihi standar untuk pertumbuhan yaitu 14 hingga 16 g/kg/hari.

Penelitian Moya *et al.* (2012) & Bulut *et al.* (2019), fortifikasi dengan *Liquid Human Milk Fortifier & Targeted fortification* menunjukkan peningkatan berat badan yang lebih baik. Protein tambahan sebesar 0,6 g dalam 100 mL *Human Milk Fortifier* (HMF), tidak signifikan mempengaruhi berat badan di hari pertama dan ke-14, namun signifikan pada hari ke-28 (Moya *et al.*, 2012). Sementara pada penelitian Bulut *et al.* (2019), kenaikan berat badan lebih baik dengan *Targeted fortification* dibandingkan fortifikasi standar. Asupan protein 3,5 g/kg/hari dikaitkan dengan kadar protein yang lebih stabil dan penambahan *fortifier* yang lebih sedikit berguna dalam menurunkan risiko kelebihan tekanan osmotik dan intoleransi makan. Pertambahan berat badan lebih besar ketika tingkat protein yang ditargetkan meningkat menjadi 4,3 g/kg/hari.

Hasil penelitian menunjukkan pengaruh positif dari asupan protein yang lebih tinggi terhadap hasil penambahan berat badan (Dogra *et al.*, 2017, Ergenekon *et al.*, 2013, Ditzenberger *et al.*, 2013, Barrus *et al.*, 2019, Moya *et al.*, 2012, Bulut *et al.*, 2019). Sementara penelitian Maas *et al.* (2017), Bellagamba *et al.* (2016), dan Miller *et al.* (2012), pemberian *low protein - high protein* tidak signifikan mempengaruhi parameter berat badan. Suplementasi protein enteral memberikan hasil berat badan yang berbeda,

karena terdapat faktor – faktor yang mempengaruhi pertumbuhan yaitu jumlah serta durasi pemberian protein enteral.





#### 4.2.2. Pengaruh Pemberian Protein pada Hasil Pengukuran Panjang Badan

Tabel 9. Pengaruh Pemberian Protein pada Hasil Pengukuran Panjang Badan

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Panjang Badan	Penafsiran Penulis
Maas <i>et al.</i> , 2017	<i>Preterm</i> GA: < 32 wk BBL: <1500 g	Suplementasi Bovine Protein G1: <i>Lower-Protein</i> 3,5 g / kg / hari protein  G2: <i>Higher-Protein Group</i> 4,1 g / kg / hari protein	Panjang badan saat di rumah sakit (cm) <sup>2</sup> 45,9 (2,7) vs. 46,9 (2,5) <i>p</i> = 0,17	☒
Bellagamba <i>et al.</i> , 2016	<i>Preterm</i> (ELBW) BBL: 500 – 1249 g	Suplementasi Protein G1: Standar Protein PN 2,5 AA EN 3,6 protein g / kg / hari  G2: <i>High Protein</i> PN 3,5 AA EN 4,6 protein g / kg / hari	Panjang badan saat 36 minggu (cm) <sup>1</sup> 42,8 ± 2,0 vs. 42,7 ± 2,3 <i>p</i> = 0,66  Tinggi badan saat 2 tahun (cm) <sup>1</sup> 87,4 ± 4,4 vs. 86,8 ± 3,4 <i>p</i> = 0,38	☒  ☒
Dogra <i>et al.</i> , 2017	<i>Preterm</i> GA: < 32 wk BBL: <1500 g	Suplementasi Protein G1: <i>Higher Enteral Protein</i> Asupan protein ditingkatkan 1 g/100ml  G2: <i>Lower Enteral Protein</i> Asupan protein ditingkatkan 0,4 g/100 ml	Pertambahan panjang badan selama perawatan (cm/minggu) <sup>2</sup> 0,94 (0,8) vs. 0,78 (0,26) <i>p</i> = 0,16  Pertambahan panjang badan 40 minggu (cm/minggu) <sup>2</sup> 0,77 (0,22) vs. 0,70 (0,24)	☒  ☒

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Panjang Badan	Penafsiran Penulis
			$p = 0,09$	
Miller <i>et al.</i> , 2012	<i>Preterm</i> GA: < 31 wk	Suplementasi Protein G1: <i>Higher Protein</i> ASI dengan <i>HMF</i> yang mengandung 1,4 g protein /100 ml G2: Standar Protein ASI dengan <i>HMF</i> yang mengandung 1 g protein /100 ml	Pertambahan panjang badan (cm/minggu) <sup>2</sup> 1,15 (1,10 - 1,19) vs. 1,09 (1,05 - 1,13) $p = 0,08$ Panjang badan bayi pasca intervensi (cm) <sup>1</sup> 46,3 ± 2,1 vs. 45,5 ± 3,0 $p = 0,14$	☒       ☒
Bulut <i>et al.</i> , 2019	<i>Preterm</i> (VLBW) GA: ≤ 32 wk	<i>Human Milk Fortifier</i> G1: <i>Targeted fortification</i> Fortifikasi untuk bayi yang tidak menerima cukup protein (< 4,5 g / kg / hari protein) G2: <i>Adjustable fortification</i> Fortifikasi protein berdasarkan nilai <i>Blood Urine Nitrogen</i> (< 5 mg/dl)	Pertambahan panjang badan (mm/minggu) <sup>1</sup> 10,4 ± 1,7 vs. 9,3 ± 2,1 $p = 0,168$	☒
Moya <i>et al.</i> , 2012	<i>Preterm</i> (ELBW) GA: ≤ 31 wk BBL: 1000 g NICU	<i>Human Milk Fortifier</i> Dari lahir – hari ke-28 G1: <i>Powdered HMF</i> G2: <i>Liquid HMF</i>	Panjang badan hari ke-1 suplementasi (cm) <sup>1</sup> 37,2 ± 0,2 vs. 37,5 ± 0,2 $p = 0,34$ Panjang badan hari ke-14 (cm) <sup>1</sup> 39,0 ± 0,2 vs. 39,5 ± 0,2 $p = 0,144$	☒       ☒

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Panjang Badan	Penafsiran Penulis
			Panjang badan hari ke-28 (cm) <sup>1</sup> 40,9 ± 0,2 vs. 41,8 ± 0,2 p = 0,01	↑*
Ergenekon et al., 2013	<i>Preterm</i> GA: ≤ 32 wk NICU	Suplementasi Protein G1: Tanpa Protein tambahan 3,5 g / kg / hari protein dengan 160 ml / kg / hari <i>fortified breast milk</i> (FBM) atau <i>preterm formula</i> G2: Enteral Protein 4 - 5 g / kg / hari protein	Pertambahan panjang badan (cm/minggu) <sup>2</sup> 0,7 (0 - 1,3) vs. 0,9 (0,5 - 1,5) p = 0,085	☒
Barrus et al., 2012	<i>Preterm</i> GA: < 33 wk BBL: < 1500 g	Suplementasi Protein CG: <i>Control</i> 3,5 g / kg / hari protein G2: Enteral Protein 4 g / kg / hari protein	Pertambahan panjang badan (cm/kg/minggu) <sup>1</sup> 0,92 ± 0,14 vs. 1,06 ± 0,13 p > 0,05	☒

Keterangan:

<sup>1</sup>Mean ± Standar Deviasi; <sup>2</sup>Median (range antar kuartil); ☒ = tidak ada efek; ↑ = positif; ↓ = negatif

↑\* baik (p < 0,05), ↑\*\* kuat (p < 0,01), ↑\*\*\* bukti sangat kuat (p < 0,001); CG = *Control Group*, G1 = Grup 1, G2 = Grup 2

GA = *Gestational Age*, wk = minggu, g = gram, kg = kilogram, dl = desiliter, ml = mililiter, mg = miligram, BB = Berat Badan, BBL = Berat Badan Lahir

HMF = *Human Milk Fortifier*, VLBW = *Very Low Birth Weight*, ELBW = *Extremely Low Birth Weight*, NICU = *Neonatal intensive care unit*

Tabel 9. tabel ini menunjukkan bayi prematur yang diberi *low protein - high protein*, tanpa penambahan protein – protein enteral tambahan, dan jenis fortifikasi menghasilkan pertambahan panjang badan yang berbeda-beda. Pada penelitian Maas *et al.* (2017), Bellagamba *et al.* (2016), Miller *et al.* (2012), dan Dogra *et al.*, (2017) dibahas mengenai pemberian *low protein - high protein*. Pada penelitian Ergenekon *et al.* (2013) dan Barrus *et al.* (2019) dibahas mengenai ada dan tidaknya pemberian protein enteral tambahan. Penelitian Moya *et al.* (2012), membahas fortifikasi *Liquid Human Milk Fortifier – Powdered Human Milk Fortifier*, sementara Bulut *et al.* (2019), *Targeted fortification - Adjustable fortification*.

Parameter panjang badan digunakan sebagai indikator pertumbuhan fisik anak dan berguna dalam menilai status perbaikan gizi. Panjang badan bayi selama 28 hari pertama cenderung stabil. Pengukuran panjang badan bayi mencerminkan pola makan serta kondisi kesehatan. Asupan makanan bayi akan mempengaruhi hasil pengukuran panjang tungkai. Tungkai bawah bayi tumbuh lebih cepat dibandingkan bagian tubuh lainnya oleh sebab itu pemberian nutrisi terbaik dimulai sejak dini (Devriany *et al.*, 2018).

Panjang badan bayi prematur yang diberi protein tinggi dan rendah tidak menunjukkan bukti yang signifikan (Maas *et al.*, 2017, Bellagamba *et al.*, 2016, Miller *et al.*, 2012, Dogra *et al.*, 2017). Penambahan protein sebanyak 0,6 g/kg/hari tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap panjang badan (Maas *et al.*, 2017). Pada penelitian Bellagamba *et al.* (2016), dibuktikan bahwa peningkatan AA dan protein > 2,5 dan 3,6 g/kg/hari selama *Parenteral Nutrition* maupun *Enteral Nutrition*, tidak memberikan manfaat dalam hal panjang badan. Didukung dengan penelitian Dogra *et al.* (2016) & Miller *et al.* (2012), panjang tubuh bayi bertambah lebih tinggi pada kelompok protein tinggi namun hasilnya tidak signifikan. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan asupan protein antara 2 kelompok tidak cukup untuk membuat perbedaan panjang terlihat dalam rentang waktu yang singkat.

Penelitian Ergenekon *et al.* (2013) dan Barrus *et al.* (2019), tidak ada hasil yang berbeda nyata antara kelompok kontrol dan kelompok protein enteral tambahan. Dalam

penelitian Moya *et al.* (2012) & Bulut *et al.* (2019), keduanya tidak menghasilkan pertambahan panjang yang signifikan antar 2 kelompok fortifikasi. Peningkatan berat badan lebih baik dengan *Targeted fortification* (Bulut *et al.*, 2019). Panjang badan diukur secara berkala mulai dari hari pertama, hari ke-14, sampai hari ke-28 pemberian *Human Milk Fortifier* (HMF). Panjang badan bayi yang diberi *Powder* dan *Liquid* HMF pada hari pertama dan hari ke-14 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Sebaliknya pada hari ke-28 intervensi ditemukan hasil yang signifikan pada bayi yang menerima *Liquid* HMF (Moya *et al.*, 2012). Hal ini disebabkan *Liquid* HMF mengandung protein 20% lebih tinggi daripada *Powder* HMF serta dosis fortifikasi yang ditingkatkan pada hari ke-14. Diperkuat oleh penelitian Olsen *et al.* (2014), bahwa fortifikasi protein menunjukkan panjang skor z yang lebih baik dalam bayi prematur yang menerima protein lebih tinggi sebanyak 4,6 - 5,5 g/kg/hari.

Hasil penelitian ini tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan dari asupan protein yang lebih tinggi terhadap hasil pertumbuhan panjang badan (Maas *et al.*, 2017, Bellagamba *et al.*, 2016, Miller *et al.*, 2012, Dogra *et al.*, 2017, Ergenekon *et al.*, 2013, Barrus *et al.*, 2019, Moya *et al.*, 2012, Bulut *et al.*, 2019). Sementara itu, ditemukan penelitian pemberian *Powder* dan *Liquid* HMF pada hari ke-28 mempengaruhi parameter panjang badan. Suplementasi protein enteral memberikan hasil panjang badan yang berbeda-beda, terdapat faktor – faktor yang mempengaruhi pertumbuhan yaitu jumlah dan durasi pemberian protein enteral.

### 4.2.3. Pengaruh Pemberian Protein pada Hasil Pengukuran Lingkar Kepala

Tabel 10. Pengaruh Intervensi Pemberian Protein pada Hasil Pengukuran Lingkar Kepala

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Lingkar Kepala	Penafsiran Penulis
Maas <i>et al.</i> , 2017	<i>Preterm</i> GA: < 32 wk BBL: <1500 g	Suplementasi Bovine Protein G1: <i>Lower-Protein</i> (1 g bovine protein /100 ml) G2: <i>Higher-Protein Group</i> (1,8 g bovine protein /100 ml)	Lingkar Kepala bayi saat di rumah sakit (cm) <sup>2</sup> 32,9 (1,3) vs. 32,9 (1,4) $p = 0,98$	☒
Bellagamba <i>et al.</i> , 2016	<i>Preterm</i> (ELBW) BBL: 500 – 1249 g	Suplementasi Protein G1: Standar Protein PN 2,5 AA EN 3,6 protein g/kg/hari	Lingkar Kepala saat 36 minggu (cm) <sup>1</sup> 30,8 ± 1,6 vs. 30,6 ± 1,2 $p = 0,38$	☒
		G2: <i>High Protein</i> PN 3,5 AA EN 4,6 protein g/kg/hari	Lingkar Kepala saat 2 tahun (cm) <sup>1</sup> 47,9 ± 1,77 vs. 47,6 ± 1,94 cm $p = 0,39$	☒
Dogra <i>et al.</i> , 2017	<i>Preterm</i> GA: < 32 wk BBL: <1500 g	Suplementasi Protein G1: <i>Higher Enteral Protein</i> Asupan protein ditingkatkan 1 g/100 ml	Lingkar kepala saat di Rumah sakit (cm/minggu) <sup>2</sup> 0,72 (0,2) vs. 0,64 (0,16) $p = 0,02$	↑*
		G2 : <i>Lower Enteral Protein</i> Asupan protein ditingkatkan 0,4 g/100 ml	Saat 40 minggu (cm/minggu) <sup>2</sup> 0,66 (0,16) vs. 0,60 (0,15) $p = 0,04$	↑*
Miller <i>et al.</i> , 2012	<i>Preterm</i> GA: < 31 wk	Suplementasi Protein G1: <i>Higher Protein</i> 1,4 g protein /100 ml	Pertambahan Lingkar Kepala (cm/minggu) <sup>2</sup> 0,94 (0,9–0,98) vs. 0,95 (0,92–0,99)	☒

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Lingkar Kepala	Penafsiran Penulis
		G2: Standar Protein 1 g protein /100 ml	$p = 0,56$ Lingkar Kepala pasca intervensi (cm) <sup>1</sup> $33,5 \pm 1,8$ vs. $33,8 \pm 1,8$ $p = 0,33$	⊗
Ditzenberger <i>et al.</i> , 2013	<i>Preterm</i> (VLBW) BBL: $\leq 1000$ g	Suplementasi Protein CG: <i>Control</i> G1: Enteral Protein	Lingkar Kepala Bayi <sup>1</sup> 1000– 1500 g (cm) <sup>1</sup> $25,4 \pm 1,7$ vs. $25,1 \pm 1,8$  Lingkar Kepala Bayi < 1000 g (cm) <sup>1</sup> $24 \pm 1,4$ vs. $23,5 \pm 1,5$	⊗
Bulut <i>et al.</i> , 2019	<i>Preterm</i> (VLBW) GA: $\leq 32$ wk	<i>Human Milk Fortifier</i> G1: <i>Targeted fortification</i> G2: <i>Adjustable fortification</i>	Pertambahan Lingkar Kepala (mm/minggu) <sup>1</sup> $9,8 \pm 1,5$ vs. $8,4 \pm 2,1$ $p = 0,04$	↑*
Moya <i>et al.</i> , 2012	<i>Preterm</i> (ELBW) GA: $\leq 31$ wk BBL: 1000 g NICU	<i>Human Milk Fortifier</i> Dari lahir – hari ke-28 G1: <i>Powdered HMF</i> G2: <i>Liquid HMF</i>	Hari ke-1 intervensi (cm) <sup>1</sup> $26,1 \pm 0,2$ vs. $26,3 \pm 0,2$ $p = 0,456$  Hari ke-14 intervensi (cm) <sup>1</sup> $28,0 \pm 0,2$ vs. $28,1 \pm 0,2$ $p = 0,675$  Hari ke-28 intervensi (cm) <sup>1</sup> $29,8 \pm 0,2$ vs. $30,2 \pm 0,2$ $p = 0,226$	⊗  ⊗  ⊗

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Lingkar Kepala	Penafsiran Penulis
Ergenekon <i>et al.</i> , 2013	<i>Preterm</i> GA: ≤ 32 wk NICU	Suplementasi Protein G1: Tanpa Protein tambahan 3,5 g / kg / hari protein dengan 160 ml / kg / hari <i>fortified breast milk</i> (FBM) atau <i>preterm formula</i> G2: Enteral Protein 4 - 5 g / kg / hari protein	Pertambahan Lingkar Kepala (cm/minggu) <sup>2</sup> 0,6 (0,25-1,25) vs. 0,75 (0,5-1,25) <i>p</i> = 0,007	↑**
Barrus <i>et al.</i> , 2012	<i>Preterm</i> GA: < 33 wk BBL: <1500 g	Suplementasi Protein CG: <i>Control</i> 3,5 g / kg / hari protein G2: Enteral Protein 4 g / kg / hari protein	Kecepatan Pertambahan Lingkar Kepala (cm / kg / minggu) <sup>1</sup> 0,62 ± 0,07 vs. 0,87 ± 0,08 <i>p</i> < 0,05	↑*

Keterangan:

<sup>1</sup>Mean ± Standar Deviasi; <sup>2</sup>Median (range antar kuartil); ☒ = tidak ada efek; ↑ = positif; ↓ = negatif

↑\* baik (*p* < 0,05), ↑\*\* kuat (*p* < 0,01), ↑\*\*\* bukti sangat kuat (*p* < 0,001); CG = *Control Group*, G1 = Grup 1, G2 = Grup 2

GA = *Gestational Age*, wk = minggu, g = gram, kg = kilogram, dl = desiliter, ml = mililiter, mg = miligram, BB = Berat Badan, BBL = Berat Badan Lahir

HMF = *Human Milk Fortifier*, VLBW = *Very Low Birth Weight*, ELBW = *Extremely Low Birth Weight*, NICU = *Neonatal intensive care unit*



Tabel 10. tabel ini menunjukkan bayi prematur yang diberi *low protein - high protein*, tanpa penambahan protein – protein enteral tambahan, dan jenis fortifikasi menghasilkan pertambahan lingkaran kepala yang berbeda-beda. Pada penelitian Maas *et al.* (2017), Bellagamba *et al.* (2016), Miller *et al.* (2012), dan Dogra *et al.*, (2017) dibahas mengenai pemberian *low protein - high protein*. Pada penelitian Ergenekon *et al.* (2013), Ditzemberger *et al.* (2013), dan Barrus *et al.* (2019) dibahas mengenai ada dan tidaknya pemberian protein enteral tambahan. Penelitian Moya *et al.* (2012), membahas fortifikasi *Liquid Human Milk Fortifier – Powdered Human Milk Fortifier*, sementara Bulut *et al.* (2019), *Targeted fortification - Adjustable fortification*.

Lingkar Kepala diukur setiap minggu dengan menggunakan pita kertas yang ditempatkan di bagian depan tulang di atas alis dan di atas tonjolan oksipital di belakang kepala. Pertambahan ukuran lingkaran kepala pada bayi relatif konstan dan tidak dipengaruhi oleh faktor ras, bangsa, dan letak geografis. Lingkaran kepala pada awal kehidupan berkisar antara 34 - 35 cm. Selanjutnya lingkaran kepala akan bertambah sebesar  $\pm 0,5$  cm/bulan pada bulan pertama. Pertumbuhan kepala saat 6 bulan pertama paling cepat dibandingkan dengan tahap berikutnya, lalu lingkaran kepala tidak bertambah lebih dari 5cm/tahun pada tahun-tahun pertama (Ribek *et al.*, 2013).

Penelitian Dogra *et al.* (2017), Ergenekon *et al.* (2013), Barrus *et al.* (2019), dan Bulut *et al.* (2019), protein enteral tambahan menghasilkan pertambahan lingkaran kepala yang signifikan pada kelompok protein tinggi. Studi oleh Dogra *et al.* (2017), diperoleh data pertumbuhan kepala yang jauh lebih baik di kelompok protein yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok protein standar pada usia 40 minggu. Terdapat efek positif dari pemberian protein tinggi terhadap pertumbuhan kepala. Bayi dalam kelompok protein tinggi mengalami peningkatan pertumbuhan kepala, tetapi hasilnya masih jauh berbeda apabila dibandingkan dengan rekomendasi pertumbuhan yaitu 0,9 hingga 1,1 cm per minggu.

Berdasarkan studi Barrus *et al.* (2019), hasil pertambahan lingkaran kepala bayi prematur yang menerima protein 4 g/kg/hari protein 40% lebih tinggi dibandingkan bayi kelompok kontrol. Hasil yang sama dalam penelitian Ergenekon *et al.* (2013),

suplementasi protein enteral tambahan (4-5 g/kg/hari protein) memberikan efek perkembangan saraf yang lebih baik serta meningkatkan hasil perkembangan saraf pada usia bayi 18 bulan dibandingkan dengan kelompok non-suplemen. Hal ini menunjukkan bahwa asupan protein yang lebih tinggi menghasilkan pengembangan otak yang lebih baik. Diperkuat oleh teori Ribek *et al.* (2013), umumnya pertumbuhan lingkaran kepala akan mengikuti pertumbuhan otak, apabila ada gangguan pertumbuhan di lingkaran kepala maka pertumbuhan otak juga akan terhambat. Dalam penelitian Ergenekon *et al.* (2013), tidak ada korelasi yang signifikan antara tingkat pertumbuhan fisik dengan hasil perkembangan saraf. Hal ini disebabkan oleh jumlah bayi prematur dalam penelitian yang terlalu sedikit.

Rata-rata pertambahan lingkaran kepala mingguan lebih tinggi pada kelompok *Targeted fortification* daripada kelompok *Adjustable fortification*. Didukung dengan hasil *z-score* lingkaran kepala yang juga meningkat. Perubahan positif dalam *z-score* dari awal penelitian sampai akhir penelitian untuk lingkaran kepala adalah secara signifikan lebih tinggi pada kelompok *Targeted fortification* daripada *Adjustable fortification*. Asupan protein yang lebih tinggi (4 - 4,5 g/kg/hari) memiliki pengaruh positif pada pertumbuhan lingkaran kepala pada bayi prematur. Pertumbuhan kepala pasca kelahiran merupakan gejala klinis yang penting sebagai indikator pertumbuhan otak (Bulut *et al.*, 2019).

Ada berbagai penelitian lain yang menunjukkan bahwa asupan protein yang lebih tinggi tidak memberikan efek signifikan pada pertumbuhan kepala (Maas *et al.*, 2017, Bellagamba *et al.*, 2016, Ditzenberger *et al.*, 2013, Miller *et al.*, 2012, dan Moya *et al.*, 2012). Dalam penelitian oleh Moya *et al.* (2012), *Liquid Human Milk Fortifier* yang mengandung 20% protein lebih tinggi menghasilkan pertumbuhan lingkaran kepala yang lebih baik pada hari ke-28. Pemberian protein tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara pertumbuhan kepala pada bayi yang menerima protein tinggi 1,4 g protein/100 mL dengan kelompok protein standar 1,0 g protein/100 ml (Miller *et al.*, 2012). Rata-rata lingkaran kepala bayi lebih besar pada kelompok protein rendah (Ditzenberger *et al.*, 2013 & Bellagamba *et al.*, 2016). Studi oleh Maas *et al.* (2017), tidak ditemukan juga perbedaan perubahan lingkaran kepala selama tinggal di rumah sakit.

Sebagai tambahan, tidak ada perbedaan antara pertumbuhan lingkaran kepala pasca suplementasi pada kelompok protein rendah dan kelompok protein tinggi.



### 4.3. Lemak

Lemak adalah sumber energi utama dalam ASI yang mengandung 40 - 55% dari total energi. Kandungan lemak rata-rata sekitar 3,8 g/100 ml dan memberikan kepadatan energi yang tinggi per satuan volume. Variabilitas kandungan lemak ASI sangat besar, meskipun kandungan lemak susu meningkat seiring dengan durasi laktasi. Sebagian besar lemak dalam ASI ditemukan dalam bentuk trigliserida (98% berat dari total lemak susu), fosfolipid (0,7%) dan kolesterol (0,5%) hanya berkontribusi sebagian kecil dari total lemak. Sifatnya yang non-polar, lipid ada dalam ASI dalam bentuk gumpalan lemak susu (Lapillonne, 2014).

Asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang (LCPUFA), termasuk mengandung asam dokosaheksaenoat (DHA 22:6, n-3) dan asam arakidonat (AA 20:4, n-6) penting untuk kesehatan normal dan perkembangan saraf (Baack *et al.*, 2016). DHA dan AA merupakan LCPUFA utama di membran non myelin otak dan retina. Kedua asam lemak ini terakumulasi dalam jumlah besar selama trimester terakhir (Innis *et al.*, 2002). Sebagian besar AA dan DHA disimpan dalam jaringan adiposa (44% dan 50%, masing-masing), sejumlah besar AA berada di kerangka otot (40%) dan otak (11%) sementara untuk DHA, otak (23%) dan otot rangka (21%).

*The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) merekomendasikan 0,25 - 0,45 g% DHA dan 0,38 - 0,64 g% AA untuk formula prematur di rumah sakit, tetapi tidak ada rekomendasi khusus untuk kandungan LCPUFA yang merupakan formula untuk bayi prematur setelah perawatan rumah sakit (Van de Lagemaat *et al.*, 2011). *Food and Drug Administration* menyebutkan batas aman suplementasi minyak ikan / DHA tanpa efek samping pada manusia dimulai dari dosis 25 menjadi 5900 mg/kg/hari (Lien & Clandinin, 2009). Batas aman suplementasi DHA pada bayi prematur disebutkan adalah 32 mg/hari tanpa menyebabkan efek samping dan dapat meningkatkan hasil perkembangan saraf. Efek suplementasi enteral LCPUFA adalah peningkatan perkembangan neurologis, pertumbuhan, serta fungsi kekebalan tubuh (Lapillonne, 2014). Banyak faktor yang mempengaruhi pertumbuhan termasuk potensi genetik penting dari setiap bayi, lingkungan termasuk asupan makanan, infeksi dan perawatan medis (Collins *et al.*, 2011).

Asupan makanan *Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids* (LC-PUFA) yang cukup untuk bayi prematur penting dalam mencegah rendahnya status LC-PUFA dan efek negatif pada pertumbuhan serta perkembangan sistem saraf pusat. Asam Arakidonat (AA) berperan sebagai pengatur dalam pertumbuhan janin, tetapi selama trimester ketiga kehamilan DHA menjadi semakin banyak. Bayi prematur kekurangan asupan DHA dan AA janin selama trimester terakhir menghasilkan DHA dan AA yang lebih rendah saat lahir dan titik nadi yang lebih rendah dibandingkan dengan bayi lahir cukup bulan. Suplementasi DHA dalam jumlah yang lebih besar menghasilkan perkembangan saraf bayi yang lebih baik.

Tabel 11 menunjukkan bahwa pemberian DHA standar maupun DHA yang lebih tinggi tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap penambahan berat badan dan lingkar kepala bayi prematur. Suplementasi enteral DHA harian (50 mg/hari) selama tinggal di NICU ditoleransi dengan baik dan sebagian besar mengurangi kekurangan DHA. Bayi prematur dengan yang diberi DHA melalui susu ibu atau susu formula menggunakan standar (plasebo) tidak meningkatkan kadar DHA darah selama di rawat di NICU. Pemberian tambahan pada bayi prematur DHA enteral harian secara signifikan meningkatkan kadar darah DHA. DHA yang lebih tinggi bayi prematur tidak memiliki efek negatif pada berat badan, panjang badan, dan lingkar kepala selama 18 bulan pertama kehidupan (Baack *et al.*, 2016). Studi Collins *et al.* (2011), membandingkan 40, 80, dan 120 mg/kg/hari DHA diberikan kepada bayi prematur yang dirawat di NICU selama 28 hari pertama.

Kedua penelitian ini memiliki persamaan karakteristik bayi prematur yaitu usia prematur 29 minggu dan 30 minggu, waktu memulai enteral pada minggu pertama kehidupan dan memberikan DHA enteral harian (tambahan makanan dan DHA standar). Perbedaan antara penelitian Baack *et al.* (2016) dan penelitian Collins *et al.* (2011), ada pada sumber minyak omega-3 (minyak DHA sumber alga vs minyak tuna dengan tambahan seperti EPA dan lemak vitamin larut), lama perawatan (sampai selesai dirawat dirumah sakit vs 28 hari) dan tingkat DHA awal. Tabel 11 menunjukkan DHA dari 1% total asam lemak makanan tidak signifikan berbeda pada parameter berat badan serta

lingkar kepala. Hal ini sesuai dengan studi literatur Kuschel *et al.* (2000), yang menyatakan bahwa suplementasi lemak tidak menunjukkan efek pada pertumbuhan.

Tabel 11 dibahas mengenai pemberian DHA standar - *higher* DHA dan plasebo – DHA + AA tambahan memberikan hasil pertambahan panjang badan yang baik. Bayi prematur yang mendapat DHA lebih tinggi pada usia 18 bulan memiliki pertambahan panjang tubuh sebesar 0,7 cm. Asupan DHA yang tinggi memiliki pengaruh yang positif terhadap panjang tubuh bayi prematur (Collins *et al.*, 2011). Pada tabel 11 bayi yang diberi suplemen DHA & AA mengalami peningkatan pertumbuhan linier dibandingkan dengan bayi yang diberi plasebo. Hasil panjang badan pada suplementasi DHA yang lebih tinggi disebabkan karena bayi prematur berasal dari penelitian sebelumnya yang menerima DHA ibu dosis tinggi (Baack *et al.*, 2016). Menurut Tangkilisan & Lestari (2016), kadar DHA dalam ASI antara 0,1 - 1% tergantung pada asupan nutrisi ibu. Suplemen minyak ikan (DHA 47 gram/hari) yang dikonsumsi ibu dapat meningkatkan kadar DHA dalam ASI sebesar 4,8%.

Menurut Ingol *et al.* (2019), beberapa faktor dapat mempengaruhi hasil pertumbuhan dan kegemukan antara balita yang lahir prematur yaitu pola makan, aktivitas fisik, status kesehatan terkini, perawatan medis, dan proporsi anak-anak yang diberi ASI. Sementara itu, faktor yang mempengaruhi pada awal kelahiran adalah durasi pemberian ASI sebelum uji coba, perkiraan asupan makanan *docosahexaenoic acid* (DHA) & *eicosapentaenoic acid* (EPA), makronutrien dan total energi, jenis kelamin, dan berat badan lahir yang seimbang antar kelompok. Suplementasi lemak menunjukkan peningkatan berat badan, panjang badan, dan lingkar kepala namun hasilnya tidak signifikan. Penelitian gabungan menyarankan pemberian DHA enteral harian 50-100 mg/hari sebagai tambahan dengan ketentuan standar dapat secara signifikan mengurangi defisiensi DHA pada bayi prematur (Baack *et al.*, 2016)

### 4.3.1. Pengaruh Pemberian Lemak pada Hasil Pengukuran Berat Badan, Tinggi Badan, dan Lingkar Kepala

Tabel 11. Pengaruh Pemberian Lemak pada Hasil Pengukuran Berat Badan, Tinggi Badan, dan Lingkar Kepala

Referensi	Karakteristik Populasi	Intervensi	Hasil Panjang Badan	Penafsiran Penulis
Baack <i>et al.</i> , 2016	<i>Preterm</i> GA: 24–34 wk <i>Early preterm</i> 24 - 28 wk <i>Late preterm</i> 29 - 34 wk	Suplementasi DHA & AA CG: Plasebo <i>Medium Chain Triglyceride - MCT<sup>®</sup></i> oil G1: DHA + AA 50 mg/hari (0,18 ml) cairan DHA	Pertambahan Panjang badan $p = 0,04$	↑*
Collins <i>et al.</i> , 2011	<i>Preterm</i> GA: < 33 wk BBL: < 1250 ≥1250 g	Suplementasi DHA G1: <i>Higher DHA</i> 1 % <i>dietary fatty acids</i>  G2: Standar DHA 0,2 - 0,3% DHA	Nilai Z BB saat usia 18 bulan <sup>1</sup> 0,13 ± 1,26 vs. -0,06 ± 1,21 $p = 0,23$ Nilai Z panjang badan saat usia 18 bulan <sup>1</sup> 0,20 ± 1,35 vs. -0,10 ± 1,33 $p = 0,04$ Nilai Z lingkar kepala saat usia 18 bulan <sup>1</sup> 0,66 ± 1,26 vs. 0,62 ± 1,21 $p = 0,86$	⊗  ↑*  ⊗

Keterangan:

<sup>1</sup>Mean ± Standar Deviasi

⊗ = tidak ada efek ↑ = positif ↑\* baik ( $p < 0,05$ ), ↑\*\* kuat ( $p < 0,01$ ), ↑\*\*\* bukti sangat kuat ( $p < 0,001$ ), ↓ = negatif

CG = *Control Group*, G1 = Grup 1, G2 = Grup 2; GA = *Gestational Age*, BBL = berat badan lahir

wk = minggu, g = gram, mg = miligram, ml = mililiter, BB = Berat Badan, DHA = asam dokosaheksanoat, AA = asam arakidonat