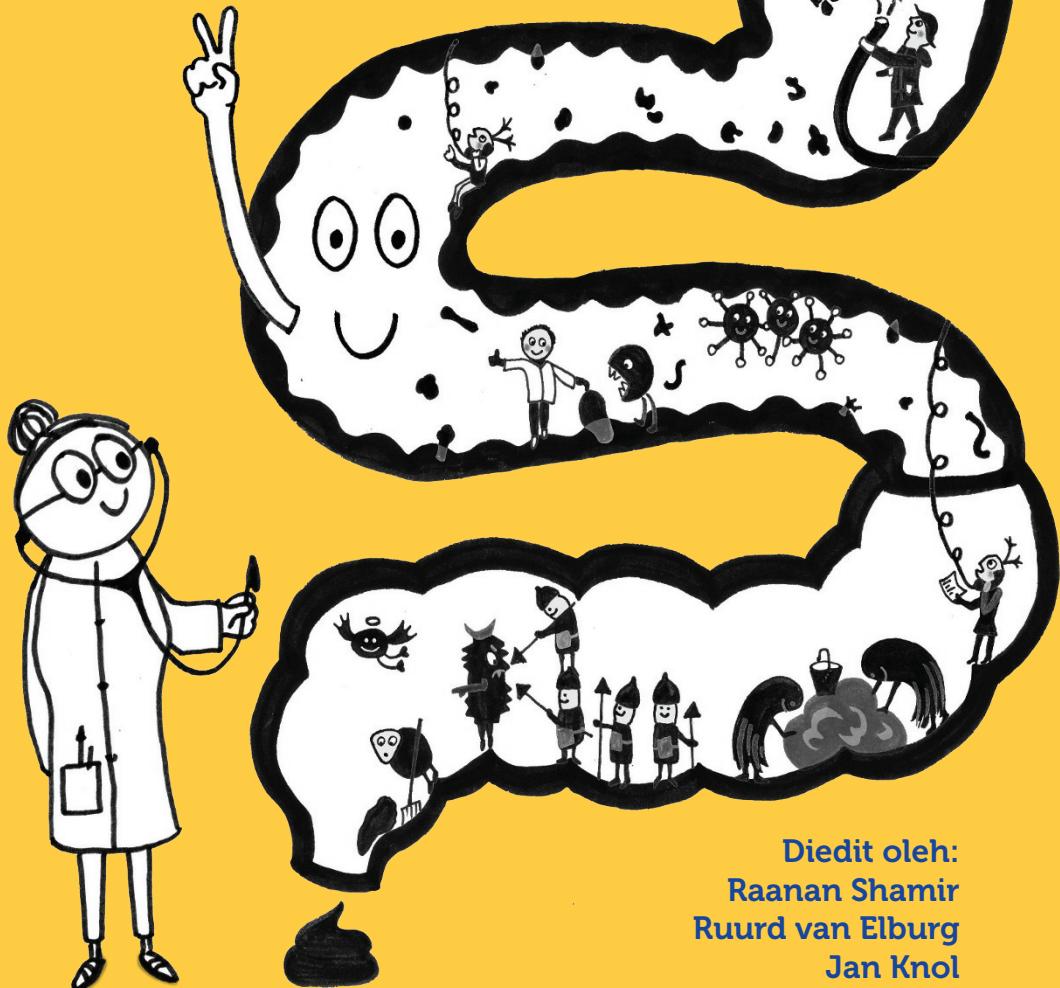


Kesehatan Saluran Cerna di Awal

Kehidupan:

Pentingnya Mikrobiota Usus dan Nutrisi untuk Perkembangan dan Kesehatan di Masa Depan



Diedit oleh:
Raanan Shamir
Ruurd van Elburg
Jan Knol
Christophe Dupont



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY

Editor:

Profesor Raanan Shamir

Ketua, Institut Gastroenterosaluran cerna, Nutrisi dan Penyakit Hati

Pusat Medis Anak-anak Schneider Israel

Profesor Pediatrik, Fakultas Kedokteran Sackler

Universitas Tel Aviv, Israel

Profesor Ruurd van Elburg

Profesor Nutrisi di Awal Kehidupan

Rumah Sakit Anak-anak Emma

Universitas Amsterdam

Kepala Bidang Ilmiah

Danone Nutrition Research, Belanda

Profesor Jan Knol

Profesor Mikrobiolosaluran cerna Intestinal di Awal Kehidupan

Universitas Wageningen

Direetur -Platform Biolosaluran cerna Usus&Platform Mikrobiolosaluran cerna

Danone Nutricia Research, Belanda

Profesor Christophe Dupont

Kepala Departemen Pediatrik - Gastroenterosaluran cerna

Service d'Explorations Fonctionnelles Digestives Pédiatriques

Hôpital Necker-Enfants Malades, Prancis

Kontributor:

Dr Bernd Stahl

Direktur Penelitian ASI

Danone Nutricia Research, Belanda

Dr Rocio Martin

Ahli Mikrobiologi Saluran Cerna Senior

Danone Nutricia Research, Singapura

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Ilustrasi Sampul © Jill Enders 2015. Direproduksi dengan izin.

Jill Enders adalah seorang desainer grafis berkebangsaan Jerman dengan spesialisasi dalam komunikasi sains, dan merupakan penerima beasiswa Heinrich Hertz Society.

Publikasi Essential Knowledge Briefing (Penjabaran Pengetahuan Dasar) ini hibah pendidikan tidak terbatas dari Danone Nutricia Research.

Glosarium

ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Perhimpunan Gastroenterolosaluran cerna, Hepatolosaluran cerna, dan Nutrisi Anak Eropa)
FOS	frukto-oligosakarida
GOS	galakto-oligosakarida
SALURAN CERNA	gastrointestinal
HMOS	human milk oligosaccharides (oligosakarida dalamASI)
IBD	inflammatory bowel disease (penyakit inflamasi usus)
IBS	irritable bowel syndrome (sindrom iritasi usus)
IgA	imunoglobulin A
IgE	imunoglobulin E
lcFOS	long chain fructo-oligosaccharides (frukto-oligosakarida rantai panjang)
NEC	necrotizing enterocolitis (enterokolitis nekrotikans)
OS	oligosakaridaa
SCFA	asam lemak rantai pendek
SCFA	short chain galacto-oligosaccharides (galakto-oligosakarida rantai pendek)
WHO	World Health Organization (Organisasi Kesehatan Dunia)

Daftar Isi

Glosarium	4
Bab 1: Sistem pencernaan bayi dan fungsi dinamisnya.....	6
Pendahuluan.....	7
Fungsi optimal usus.....	8
Fungsi dinamis sistem pencernaan.....	9
Materi sumber dan bacaan lebih lanjut.....	13
Bab 2: Kekuatan mikrobiota usus.....	14
Mikrobiota usus dan distribusinya.....	15
"Ciri khas" mikrobiota setiap orang	17
Fungsi yang bermanfaat dari mikrobiota usus.....	17
Peran mikrobiota usus bagi kesehatan dan kesejahteraan	22
Pendekatan terapeutik	26
Materi sumber dan bacaan lebih lanjut.....	29
Bab 3: Kolonisasi dini pada usus.....	34
Pentingnya kolonisasi usus secara dini pada bayi	35
Pembentukan mikrobiota usus di awal kehidupan.....	35
Faktor umum yang memengaruhi kolonisasi dini	40
Pengaruh kehamilan terhadap mikrobiota usus ibu	41
Efek antibiotik terhadap mikrobiota bayi	42
Bayi prematur dan berat lahir rendah.....	43
Materi sumber dan bacaan lebih lanjut.....	46
Bab 4: Nutrisi dan kesehatan usus di awal kehidupan.....	51
Komposisi ASI.....	52
Oligosakarida ASI.....	55
Manfaat asam lemak rantai pendek	56
Mikroba dalam ASI.....	57
Intervensi makanan dengan prebiotik, probiotik, dan sinbiotik	58
Materi sumber dan bacaan lebih lanjut.....	70
Bab 5: Gambaran umum dan potensi masa depan.....	76
Ringkasan.....	77
Potensi riset di masa depan	77
Materi sumber dan bacaan lebih lanjut.....	81

Bab 1

Sistem pencernaan bayi
dan fungsi dinamisnya

Pendahuluan

Periode sejak pembuahan hingga awal kehidupan merupakan periode pertumbuhan dan perkembangan yang unik dan menakjubkan yang menjadi fondasi bagi kesehatan di masa depan. Khususnya 1.000 hari pertama sejak terjadinya pembuahan hingga sekitar usia dua tahun, periode ini sering disebut sebagai periode kritis. Penelitian epidemiologi saluran cerna, klinis, dan non-klinis di seluruh dunia telah menemukan adanya hubungan antara pengaruh faktor-faktor lingkungan tertentu pada masa awal kehidupan dengan perbedaan ekspresi genetik dan karakteristik biologis , yang pada gilirannya akan memengaruhi pola kesehatan dan penyakit di kehidupan mendatang.¹

Kebutuhan nutrisi mengalami perubahan yang signifikan di masa awal kehidupan dimulai sejak dalam kandungan, masa menyusui kemudian masa penyapihan dengan pemberian makanan padat, merupakan sebagian dari mekanisme terpenting yang memengaruhi perkembangan sistem biologis tubuh selama periode ini.¹ Pentingnya pemberian ASI di awal kehidupan secara khusus telah berhasil dibuktikan.¹

Perkembangan saluran cerna yang sehat merupakan faktor yang paling penting karena berbagai alasan. Usus berkontribusi pada kesehatan secara keseluruhan dengan menjamin pencernaan dan penyerapan nutrisi dan cairan guna mencegah kekurangan nutrisi dan dehidrasi; usus juga menjadi penghalang agen penginfeksi, memicu toleransi mukosa dan sistemik untuk mencegah alergi, dan memberikan sinyal ke otak untuk mempertahankan homeostasis.²

Buku ini “*Essential Knowledge Briefing*” ini merupakan bagian pertama dari satu seri yang mengkaji kesehatan dan perkembangan saluran cerna di awal kehidupan. Buku ini ditujukan sebagai panduan praktis bagi tenaga kesehatan profesional yang memiliki minat khusus terhadap kesehatan bayi. Buku Essential Knowledge

Briefing yang pertama ini membahas tentang peran mikrobiota usus yang berkembang bagi kesehatan dan penyakit manusia, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang, serta memuat informasi terkini mengenai jenis-jenis mikroba yang umumnya terdapat dalam usus, serangkaian fungsi yang dikerjakannya, dan faktor-faktor yang memengaruhi kolonisasi dan bentuk perkembangan mikrobiota usus selama awal kehidupan. Buku ini juga menyelidiki potensi untuk meningkatkan kesehatan usus dengan memodifikasi secara hati-hati komposisi mikrobiota usus pada bayi. Buku kedua dari Essential Knowledge Briefing ini membahas diagnosis dan pengobatan untuk berbagai masalah pencernaan yang umum pada ibu hamil dan bayi.

Sekilas tentang usus orang dewasa

- **70-80% sel imun tubuh** terkonsentrasi di usus, sehingga membentuk sistem imun spesifik usus³
- Terdapat **100 juta sel saraf** yang berada di sepanjang usus yang menghasilkan berbagai neurotransmitter pengatur suasana hati dan rasa kenyang⁴
- **95% total serotonin tubuh** berada di dalam usus⁵
- Sekitar **100 triliun bakteri** ada di dalam usus⁶

Fungsi optimal usus

Istilah “kesehatan saluran cerna” mencakup beberapa aspek, di antaranya pencernaan dan penyerapan nutrisi yang efektif, fungsi pertahanan usus yang optimal, komposisi mikrobiota usus yang normal dan stabil, status imun yang efektif, dan status kesehatan secara umum² (**Gambar 1**). Dari sudut pandang medis, sulit untuk menentukan dan mengukur kesehatan usus secara akurat. Kesehatan usus didefinisikan sebagai “kondisi kesehatan fisik dan mental tanpa adanya keluhan gastrointestinal (SALURAN CERNA) yang mengharuskan konsultasi dengan dokter, tanpa adanya indikasi



SALURAN CERNA, gastrointestinal; IgA, imunoglobulin A.

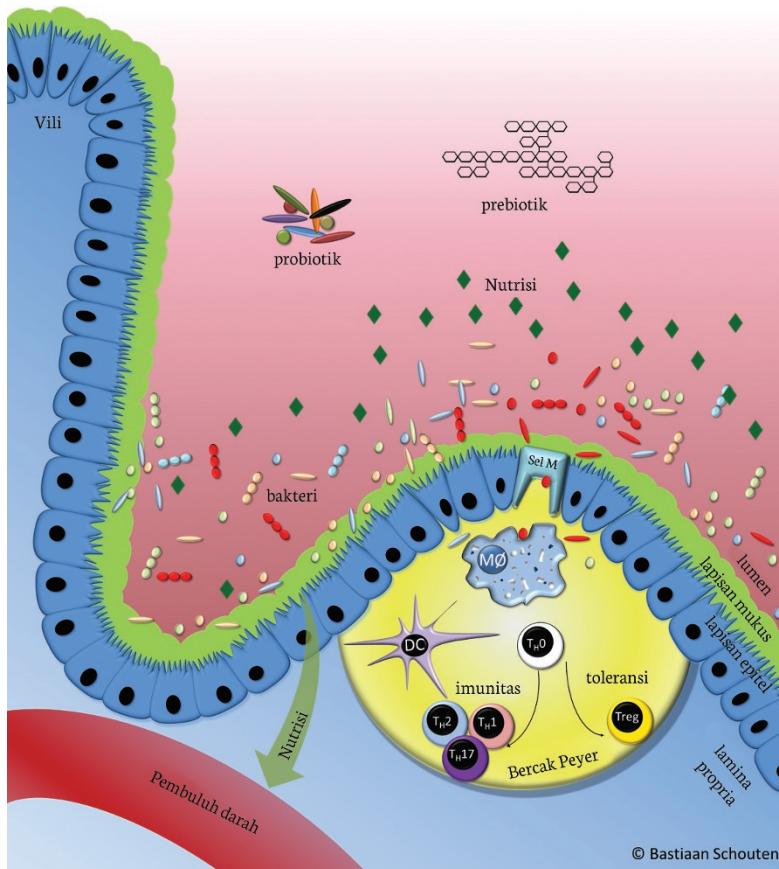
Gambar 1. Indikator potensial basalurans cerna usus yang sehat.*2

* Ini merupakan indikator umum yang tidak spesifik basalurans cerna bayi

atau risiko penyakit pencernaan, dan tanpa adanya diagnosis penyakit pencernaan yang sudah ditegakkan”.²

Fungsi dinamis sistem pencernaan

Sistem saluran cerna yang berfungsi normal dapat mencerna makanan dan menyerap nutrisi secara efektif, sehingga memenuhi semua kebutuhan energi dan nutrisi bagi tubuh, sambil membuang sisa bahan yang tidak diperlukan secara teratur. Setelah pencernaan awal berlangsung di dalam lambung, penyerapan selanjutnya dilakukan di usus halus dan usus besar dengan bantuan penonjolan pada lapisan usus yang disebut vili usus (**Gambar 2**), yang meningkatkan bidang permukaan efektif usus halus untuk penyerapan. Usus halus menyerap nutrisi yang dilepaskan dari bahan makanan; makanan yang tidak dapat dicerna oleh enzim



Gambar 2. Gambaran skematis dari basalur cernaan usus halus, termasuk vili usus.

Nutrisi dicerna dan diserap oleh saluran SALURAN CERNA ke dalam aliran darah. Terdapat interaksi dengan prebiotik dan probiotik di dalam lumen usus halus. Selama proses ini, terdapat pemantauan sistem imun, termasuk sel dendritik (SD), makrofag (M \circ), dan sel T pembantu multipel (T H 0, T H 1, T H 2, T H 17, dan T R g) dalam berak Peyer.

Gambar digunakan seizin Bastian Schouten, Riset Nutricia Danone, Belanda

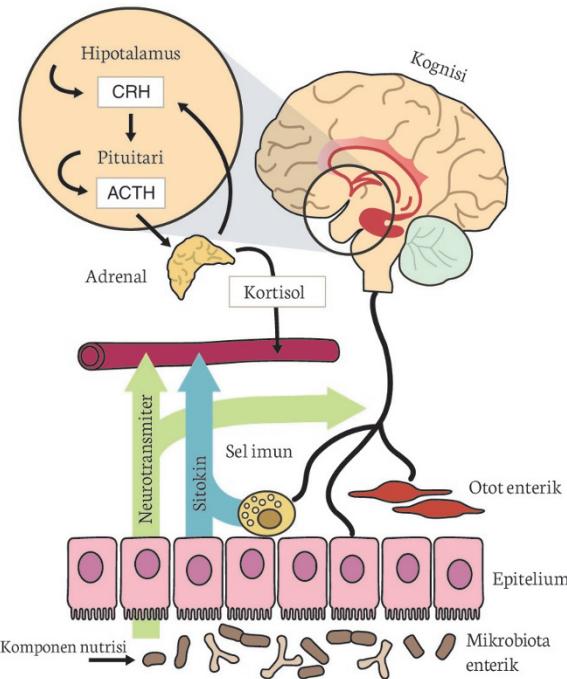
ini kemudian akan bergerak menuju usus besar, yang kemudian sebagian besar akan diuraikan oleh enzim yang dilepaskan oleh mikroorganisme di dalam usus (mikrobiota usus - lihat **Bab 2** dan **Bab 3**).

Motilitas merupakan aspek penting bagi fungsi usus, dan dikendalikan oleh keberadaan makanan, oleh fungsi saraf otonom, dan oleh input hormon yang di produksi dalam saluran cerna. Proses makan akan menstimulasi kontraksi dinding lambung, diikuti dengan pengosongan lambung, peristalsis, dan pola motilitas lainnya.⁷ Motilitas usus juga tampaknya dipengaruhi oleh komposisi mikrobiota usus.⁸

Usus memiliki sejumlah fungsi penting selain pencernaan dan penyerapan. Lapisan epitel usus, bersama dengan lapisan pelindung berupa lapisan mukus pada lumen usus halus, bersama-sama disebut sebagai “*barier* saluran cerna” *Barier* saluran cerna lebih dari sekadar pelindung mekanis; karena pelindung ini merupakan kesatuan fungsional kompleks yang memberikan pertahanan melalui sistem imun dinamis, menjalankan fungsi metabolismik, dan mengaktifkan komunikasi antara mikrobiota usus dan otak melalui jalur imunologi, endokrin, dan sistem saraf enterik - disebut sebagai “sumbu usus-otak/*gut-brain axis*”.⁹ Dengan demikian, sistem saraf enterik kadang-kadang disebut sebagai “otak kedua/*second brain*”¹⁰ (**Gambar 3**). Sumbu usus-otak juga dimediasi oleh kemosensor epitel luminal, yang dapat merespons dan mentransmisikan sinyal terkait metabolit bakteri yang terdapat di ruang luminal.¹¹

Proses kompleks yang saling memengaruhi antara semua faktor-faktor ini merupakan aspek penting bagi perkembangan dan fungsi yang tepat dari sistem imun, dan perkembangan otak sejak bayi dilahirkan.¹¹

Pemahaman yang lebih baik terhadap perkembangan usus selama masa bayi adalah penting baik jangka pendek dan atau jangka



Gambar 3. Hubungan timbal balik antara mikrobiota usus dan otak.

Hubungan timbal balik antara mikrobiota usus dan otak. Mikrobiota usus dapat memodulasi fungsi dan perkembangan otak melalui jalur sinyal imun (misalnya sitokin pro- dan anti-inflamasi, kemokin, dan sel imun), endokrin, dan saraf. Sebaliknya, otak dapat memengaruhi usus melalui neurotransmitter yang berdampak terhadap fungsi imun dan melalui perubahan kadar kortisol, motilitas dan permeabilitas usus. Komponen nutrisi dapat memengaruhi masing-masing jalur komunikasi ini. ACTH, adrenocorticotrophic hormone (hormon adenokortikotropik); CRH, corticotropin-releasing hormone (hormon pelepas kortikotropin).

Dicetak ulang seizin Macmillan Publishers Ltd: [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Binders MJ. Pediatr Res. 2015 Jan;77(1-2):148-155), hak cipta 2015.

panjang yang bertujuan untuk memelihara kesehatan. Dengan demikian, riset klinis, khususnya yang menyangkut perkembangan, pembentukan, dan fungsi dinamis mikrobiota usus halus dalam bulan-bulan dan tahun-tahun pertama kehidupan, merupakan bidang yang berkembang pesat dan berpotensi memengaruhi kesehatan selama hidup.

Materi sumber dan bacaan lebih lanjut

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494-504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922-G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;334:1106-1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48-63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50: 438-446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481-503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277-2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148-155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003726.

Bab 2

Pentingnya
mikrobiota usus

Mikrobiota usus dan distribusinya

Mikroba, khususnya bakteri, mendiami setiap permukaan tubuh yang terpapar lingkungan luar, termasuk kulit, rongga mulut/hidung, dan saluran urogenital serta saluran cerna khususnya usus.¹ Tidak hanya itu, beberapa organ tubuh yang dianggap steril, termasuk paru-paru,² kelenjar payudara,³ dan plasenta,⁴ telah terbukti didiami pula oleh komunitas mikroba yang unik dan dinamis.

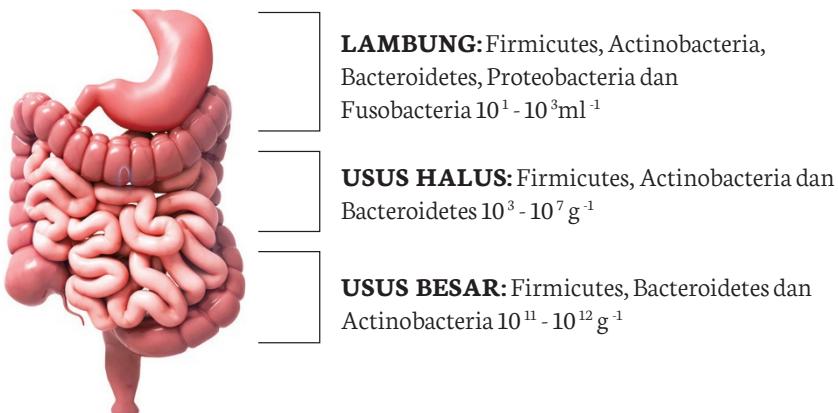
Dari semua lokasi, usus, khususnya usus besar, adalah bagian dengan populasi terbanyak,^{1,5} dengan kurang lebih 1.000 spesies berbeda dari bakteri prevalen yang diketahui.^{6,7} Di dalam usus setiap individu, dapat ditemukan sekelompok bakteri yang terdiri dari kurang lebih 160 spesies.⁸ Bakteri usus meliputi bakteri “komensal” (menetap) dan bakteri yang tinggal sementara serta hidup berdampingan dalam simbiosis dan kesetimbangan yang kompleks.⁹ Usus besar manusia dihuni kurang lebih 10^{14} sel bakteri – sepuluh kali jumlah sel yang membentuk seluruh tubuh manusia^{1,3,10} – dan menaungi ekosistem mikroba yang beragam dan dinamis yang penting bagi fungsi usus.³ Susunan kompleks dari mikroba komensal di dalam usus ini disebut sebagai “mikrobiota usus”.

Mikroba usus yang dominan terbagi menjadi empat filum utama: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, dan *Actinobacteria*. Komposisi mikrobiota usus dipengaruhi oleh beragam faktor fisiologis, kultural, dan lingkungan yang kompleks, di antaranya:^{5,9,11-13}

- Cara persalinan
- Stres
- Usia gestasional saat persalinan
- Gaya hidup
- Penyakit
- Lingkungan keluarga

- Makanan
- Penggunaan antibiotik
- Kebersihan

Distribusi mikrobiota usus bervariasi sesuai dengan lokasi saluran cerna¹ (**Gambar 4**).¹⁵ Kondisi yang memengaruhi distribusi ini di antaranya motilitas usus halus, pH, asupan dan komposisi nutrisi, serta sekresi pada saluran cerna seperti asam, enzim, dan mukus.¹ Populasi mikroba meningkat kepadatannya dari lambung ke usus halus, dan dari usus halus ke usus besar, yang mencerminkan peningkatan pH secara progresif serta fungsi pencernaan yang berbeda dalam urutan organ ini. Misalnya, ekosistem mikroba yang padat dan beragam ditemukan di dalam usus besar, di mana mikroba memfermentasi makanan yang belum dicerna.^{1,14}



Gambar 4. Distribusi filum bakteri utama dalam sistem gastrointestinal manusia.¹⁵

“Ciri khas” mikrobiota setiap orang

Meskipun beberapa filum dan genus bakteri yang umum membentuk mikrobiota usus, komposisinya di tingkat spesies sangat bervariasi pada setiap individu,^{5,11} dan juga khas bagi masing-masing individu.^{6,16} Hal yang menarik adalah bahwa, meskipun genotip inang memainkan peran penting dalam menentukan komposisi bakteri di dalam usus,¹⁷ individu kembar identik hanya memiliki 50%-80% kesamaan spesies dalam mikrobiota usus mereka.^{5,17} Komposisi mikrobiota juga bervariasi pada individu yang sama seiring dengan waktu,^{5,9} sebagian besar disebabkan oleh faktor lingkungan yang bersifat insidental.¹⁸ Namun demikian, komposisi tersebut biasanya akan kembali ke komposisi asal apabila terjadi gangguan jangka pendek yang disebabkan oleh, misalnya penyakit atau antibiotik.¹⁹ Dengan demikian, menentukan standar universal dalam komposisi mikrobiota usus merupakan hal yang hampir tidak mungkin.¹¹

Namun demikian, meskipun terdapat perbedaan yang besar antar-individu dalam hal komposisi komunitas mikroba, fungsionalitas muatan gen dalam “mikrobioma” usus (genom mikroorganisme kolektif) dapat dibandingkan secara luas di seluruh populasi manusia dan merupakan mikrobioma inti di tingkat fungsional.⁵ Tidak hanya difokuskan pada kelompok spesies inti, pemikiran saat ini juga difokuskan pada penentuan fungsi inti yang dilakukan oleh mikroba di dalam usus yang sehat.

Fungsi yang bermanfaat dari mikrobiota usus

Mikrobiota usus memiliki beberapa fungsi di antaranya adalah fungsi nutrisional, fisiologis, metabolik, dan imunologis (**Gambar 5**).¹

1. Pencernaan nutrisi

Mikrobiota usus bersama-sama terlibat dalam pemrosesan nutrisi yang efektif, termasuk beberapa nutrisi yang usus sendiri

kekurangan enzim yang diperlukan untuk mencernanya, seperti pati dan serat makanan.¹ Hubungan antara inang dengan mikroba merupakan hubungan simbiosis; mikroba di dalam usus, khususnya usus besar, dapat memanfaatkan nutrisi yang tidak dapat dicerna ini sebagai sumber makanan yang siap difermentasi untuk pertumbuhan mereka sambil meningkatkan ketersediaan hayati dan penyerapan nutrisi dengan menghasilkan produk sampingan yang bermanfaat bagi inang manusia.^{3,20,21}

Produk sampingannya meliputi senyawa seperti asam lemak rantai pendek (SCFA), dan asam butirat, dari degradasi poli- dan oligo-sakarida (OS) yang tidak terserap, yang diserap dalam usus besar dan digunakan sebagai sumber energi oleh tubuh.^{1,14,20-22} Diperkirakan SCFA ini memenuhi kurang lebih 10% dari kebutuhan energi manusia.²⁰

Di samping itu, mikroba usus menyintesis berbagai nutrisi mikro esensial seperti vitamin B12, vitamin K, dan folat yang tidak dapat disintesis sendiri oleh manusia.^{1,20,23} Beberapa mikroba usus tertentu juga mampu memetabolisme asam empedu, yang merupakan langkah penting dalam daur ulang dan homeostasis asam empedu.²⁴

2. Pertahanan terhadap patogen

Mikrobiota usus berpartisipasi dalam pertahanan tubuh terhadap patogen dengan membatasi secara aktif kolonisasi patogen di dalam usus. Hal ini dilakukan melalui beberapa cara, antara lain:

- Bersaing memperoleh nutrisi (dan lokasi pelekat) untuk menghambat secara kompetitif pertumbuhan mikroorganisme lain⁶

- Memproduksi peptida antimikroba (bakteriosin)^{1,3,6}
- Memfasilitasi pertumbuhan dan perubahan permukaan epitel,²⁰ kemudian memengaruhi perkembangan, struktur, dan fungsi pelindung epitel^{3,25}
- Menstimulasi sistem imun (misalnya, produksi imunoglobulin A [IgA]) untuk mengelola komposisi mikroba usus³
- Memengaruhi motilitas usus²⁴

Selain sebagai pertahanan mikroba terhadap patogen, sifat mekanis dari pelindung epitel juga penting. Lapisan epitel usus dilapisi oleh lapisan mukus pelindung yang menangkap patogen dan meminimalkan kontak langsung antara mikroba dengan epitelium,²⁵ meningkatkan pembuangan patogen dari usus,²² dan menyediakan media tempat bakteri usus dapat tumbuh, berkoloni, dan berinteraksi dengan sel sistem imun.^{20,26,27} Pelindung epitel tidak sepenuhnya berkembang pada bayi baru lahir, dan mengalami periode perkembangan yang sangat penting selama masa bayi.³

3. Perkembangan sistem imun

Homeostasis imunologis bergantung pada mikrobiota usus endogen yang seimbang serta waktu dan dosis yang tepat terkait dengan masuknya antigen makanan. Mikrobiota usus berperan penting dalam mendukung dan memandu perkembangan sistem imun mukosa dan bawaan selama masa bayi,^{3,6,9,28} yang mencakup pembentukan dan pengaturan *barier* permukaan usus.³

Mikrobiota usus juga berperan penting dalam perkembangan sistem imun adaptif, khususnya:³

- mengisyaratkan perkembangan subset limfosit usus utama seperti sel B, sel efektor T pembantu (Th) dan sel T pengatur (Treg)
- menetapkan rasio sel efektor Th1 dan Th2 yang menentukan respons imun sistemik

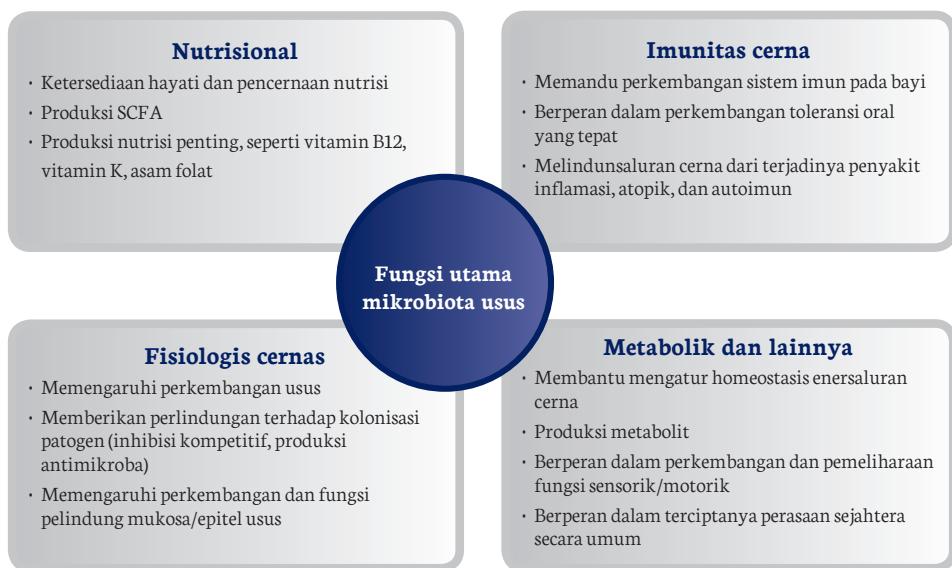
Hewan penelitian menunjukkan keterkaitan antara kemunculan dan migrasi sel goblet yang berisi masing dengan aktivasi sistem imun oleh mikroba yang mengkolonisasi; usus yang sehat memiliki pelindung mukosa dengan ketebalan dua kali lipat dibandingkan pelindung mukosa pada usus tanpa mikroba.²⁹ Tidak hanya itu, mikroba usus juga memengaruhi perkembangan usus, yaitu melalui perannya dalam perkembangan jaringan kapiler bervilli yang kuat dan, selanjutnya, jaringan pembuluh darah usus yang sehat.¹⁴

Sistem imun bayi belum matang dan cenderung memberi respons yang didominasi Th2 untuk menjaga keutuhan kehamilan selama gestasi. Beberapa bulan pertama sejak kelahiran merupakan periode meningkatnya kerentanan terhadap infeksi, sebelum terjadi pematangan sistem imun yang bergantung pada usia.³ Paparan terhadap berbagai komponen mikroba lingkungan dianggap berperan penting dalam proses pematangan ini, dan literatur menunjukkan bahwa paparan dini beragam jenis mikroorganisme spesifik terhadap usus menurunkan risiko berkembangnya penyakit inflamasi, autoimun, dan atopi, seperti eksim dan asma pada anak usia dini.³

4. Efek lainnya

Mikrobiota usus terlibat dalam perkembangan dan pemeliharaan homeostasis usus,¹⁰ homeostasis energi,²⁶ serta fungsi sensorik dan motorik usus.¹

Semakin banyak pula bukti yang menunjukkan keterkaitan antara mikrobiota usus dengan kesehatan psikologis dan perilaku, termasuk suasana hati dan respons stres, melalui sumbu usus-otak.^{26,30} Beberapa penelitian menunjukkan adanya keterkaitan antara patologi yang terkait dengan usus dengan gangguan psikologis seperti depresi.³⁰



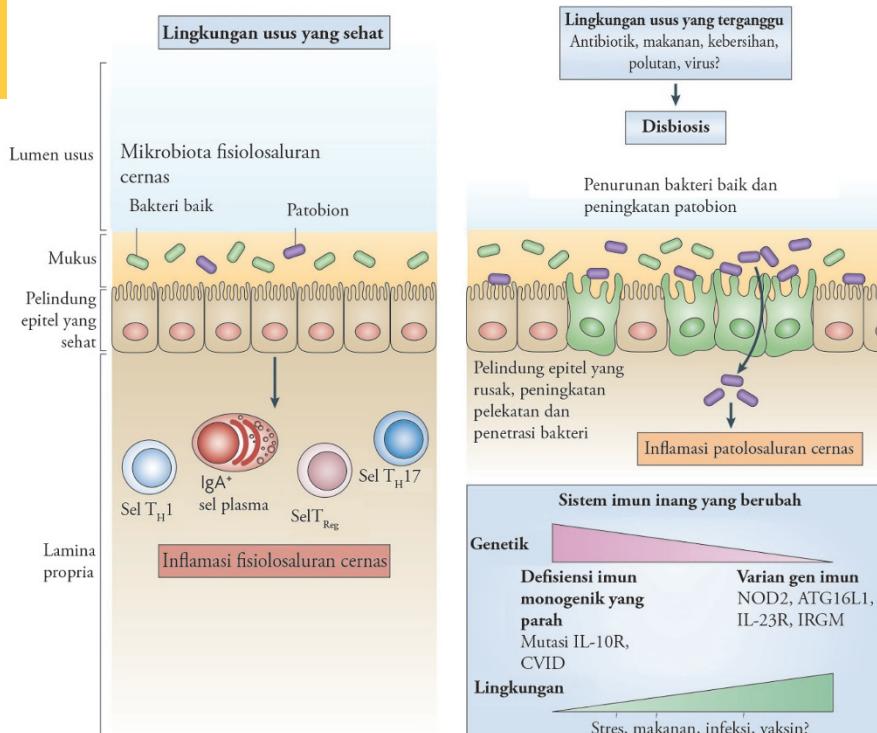
Gambar 5. Fungsi yang bermanfaat dari mikrobiota usus.^{1,3,6,9,20,26,30}

Peran mikrobiota usus bagi kesehatan

Hubungan antara mikrobiota usus dengan kesehatan dan penyakit terlihat jelas sejak tahap kehidupan yang paling awal, dan berlanjut seiring pertumbuhan dan perkembangan bayi.^{3,20}

Usus yang sehat berkaitan dengan ekosistem mikroba yang beragam dan seimbang, stabil, serta berfungsi dengan baik (**Gambar 6**), dan telah diketahui secara luas bahwa gangguan keseimbangan kompleks pada mikrobiota usus berkaitan dengan terjadinya berbagai gangguan, di antaranya gangguan metabolismik, imunologi, dan bahkan /perilaku.²⁰ Gangguan atau

Bab 2



Gambar 6. Perbandingan antara lingkungan mikro usus yang sehat dan yang mengalami gangguan.

Dicetak ulang seizin Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010;10:735-744, hak cipta 2010).

ketidakseimbangan dalam komunitas mikroorganisme usus sering disebut sebagai “disbiosis” - sebuah istilah lama yang kembali menjadi perhatian dengan semakin banyaknya riset yang meneliti pengaruh mikrobiota usus terhadap kesehatan dan penyakit.

Kerentanan kesehatan langsung akibat disbiosis pada pertumbuhan bayi di antaranya dapat berupa infeksi, kolik, dan gangguan pencernaan umum; namun demikian disbiosis juga dapat meningkatkan risiko berkembangnya berbagai penyakit dan kondisi medis lainnya, antara lain alergi, penyakit autoimun, intoleransi makanan, gangguan pencernaan seperti *Inflammatory Bowel Disease* (IBS), autisme, dan dalam jangka panjang, menimbulkan kondisi seperti obesitas, diabetes, dan gangguan psikologis seperti kecemasan dan depresi.^{1,7,12,20,22,24,31-33} Pengaruh penting ini mencerminkan spektrum yang luas dari fungsi mikrobiota usus.

Dalam kebanyakan kasus, keakuratan dari hubungan antara disbiosis dengan terjadinya kondisi patologis, dan apakah disbiosis merupakan penyebab atau efek, masih belum dijelaskan sepenuhnya.^{3,24} Namun demikian, semakin banyak literatur yang mendukung hubungan langsung, sehingga menekankan pentingnya pembentukan dan pemeliharaan usus yang sehat selama masa bayi untuk membantu menjamin kesehatan dan kesejahteraan secara umum.

1. Alergi

Prevalensi alergi pada bayi tanpa riwayat alergi pada keluarga mencapai kurang lebih 10%, meningkat 20%-30% pada kelompok bayi yang memiliki kerabat tingkat pertama yang menderita alergi.³⁴ Bayi baru lahir, dengan sistem imun bawaan dan adaptif mereka, mungkin tidak dapat selalu memberikan respon imun yang tepat. Pada bulan-bulan dan tahun-tahun pertama sejak kelahiran, sistem imun mukosa mengalami pematangan secara bertahap seiring

perkembangan mikrobiota usus bayi,²⁰ dan hal ini tampaknya memodulasi respon sistemik imunologi dan inflamasi,³⁴ sehingga memberikan perlindungan yang lebih kuat terhadap antigen di lingkungan.²⁰

Sistem imun hipersensitif menimbulkan reaksi alergi, di mana zat yang biasanya tidak berbahaya di lingkungan, dianggap sebagai alergen, sehingga memicu sistem imun. Reaksi ini merupakan reaksi yang didapat, dan menyebabkan aktivasi berlebihan sel mast dan basofil oleh imunoglobulin E (IgE).³

Studi menunjukkan bahwa bayi dan anak-anak yang menderita alergi memiliki profil mikrobiota usus yang berbeda dibandingkan mereka yang tidak menderita alergi, khususnya jumlah yang berbeda dari spesies *Bifidobacterium*.^{6,28} Di negara-negara Barat, di mana kesadaran akan kebersihan semakin meningkat, tampaknya telah mengubah mikrobiota usus pada bayi, prevalensi kondisi alergi telah mengalami peningkatan secara drastis di tahun-tahun terakhir,³⁵ hal ini lebih lanjut mendukung teori bahwa mikrobiota usus terlibat dalam perkembangan sistem imun.

2. Terjadinya gangguan metabolismik

Seperti yang telah dijelaskan di atas, mikrobiota usus halus berperan penting dalam pencernaan makanan dan pemrosesan nutrisi. Apabila mikrobiota terganggu, jalur metabolismik, termasuk jalur yang terlibat dalam pengambilan nutrisi, juga memperlihatkan adanya gangguan, dan gangguan semacam ini telah terbukti berhubungan dengan obesitas dan resistansi insulin.^{1,36,37} Beberapa studi menunjukkan bahwa perubahan komposisi mikroba di dalam usus dapat meningkatkan efisiensi konversi makanan, sehingga memberikan alergi yang dapat dimanfaatkan dalam jumlah yang lebih besar kepada inang dalam bentuk SCFA dan gula, yang disimpan secara efisien sebagai lemak.¹ Sebuah studi mengenai transplantasi mikrobiota usus dari orang yang kurus

ke resipien yang mengalami sindrom metabolik menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan dalam sensitivitas insulin 6 pekansetelah pemberian infus.³⁷ Namun demikian, apakah komposisi mikroba yang berubah merupakan penyebab langsung dari obesitas atau resistansi insulin, atau dampak dari perubahan pola makan yang tidak sehat, masih belum diketahui dengan jelas.¹

Hubungan antara kurangnya keragaman mikrobiota usus dan berkembangnya gangguan metabolismik seperti obesitas dan diabetes tipe II juga telah terbukti, dan perubahan rasio mikroba telah terbukti berhubungan dengan resistansi insulin.³⁶ Selanjutnya, baru-baru ini telah dibuktikan bahwa obat-obatan tertentu yang digunakan pada pasien penderita diabetes tipe II bekerja melalui efeknya terhadap mikrobiota usus.³⁸ Disbiosis juga telah dihubungkan dengan penyakit perlemakan hati non-alkoholik dan sindrom metabolik; studi pada hewan dan studi percontohan pada manusia dengan menggunakan probiotik untuk memodulasi mikrobiota usus telah menunjukkan bahwa pendekatan ini dapat menjadi metode terapeutik tambahan yang menjanjikan.³⁹

3. Perkembangan otak, perilaku, dan suasana hati

Kolonisasi mikroba pada bayi telah terbukti bertepatan dengan periode perkembangan saraf utama, dan beberapa bukti menunjukkan adanya hubungan antara gangguan dalam proses kolonisasi ini dengan disfungsi sistem saraf pusat, yang berpotensi menyebabkan dampak psikologis yang merugikan dalam kehidupan mendatang.³²

Di samping itu, semakin banyak data yang menunjukkan bahwa mikroorganisme usus dapat secara langsung berinteraksi dengan elemen sistem neurofisiologi tubuh untuk memengaruhi perilaku, suasana hati, respons stres, dan kesehatan psikologis inang, termasuk perkembangan kecemasan dan depresi, melalui sumbu

usus-otak. Hal ini tampaknya melibatkan proses kompleks yang saling berhubungan dari efek imun dan non-imun.³⁰

Telah dijelaskan bahwa mikrobiota usus dapat memengaruhi kecenderungan berkembangnya autisme pada anak-anak. Meskipun keterkaitan ini cukup spekulatif, keluhan saluran cerna banyak dialami oleh anak-anak yang menunjukkan gejala autisme, dan anak-anak penderita autis menunjukkan komposisi bakteri usus yang berubah secara signifikan dibandingkan anak-anak yang bukan penderita autis.³³ Riwayat pemberian antibiotik berkali-kali yang mengganggu keseimbangan bakteri komensal usus merupakan hal yang banyak dialami anak-anak dengan gangguan spektrum autistik.³³

Pendekatan terapeutik

Semakin meningkatnya pemahaman terhadap peran mikrobiota usus dalam kesehatan dan penyakit membuka peluang target terapeutik yang rasional untuk intervensi.²⁰ Bukti menunjukkan bahwa riset medis seharusnya tidak sepenuhnya difokuskan pada pengobatan gangguan usus, tetapi harus beralih menuju upaya memelihara kesehatan usus, baik melalui langkah-langkah pencegahan primer atau sekunder.¹ Oleh karena itu, salah satu pendekatan yang semakin banyak dilakukan dalam penatalaksanaan kondisi di atas melibatkan modulasi yang disengaja terhadap komposisi mikrobiota usus dengan menggunakan prosedur probiotik, prebiotik, antimikroba, atau transplantasi feses untuk menciptakan komposisi mikrobiota yang lebih sehat^{5,12,40} (lihat **Bab 4**).

Kondisi medis yang dapat dihubungkan dengan mikrobiota usus yang terganggu^{1,7,12,20,22,24,31-33}

Awal kehidupan:

- Enterokolitis nekrotikans (NEC)
- Kolik
- Infeksi Saluran Cerna
- Konstipasi/diare
- Penyakit seliak
- Diare yang berhubungan dengan antibiotik
- Alergi

Setelah masa bayi dan usia dewasa:

- Atopi (alergi) dan asma
- Penyakit seliak
- Kanker usus besar
- Diabetes (tipe I dan tipe II)
- Infeksi Saluran Cerna
- Penyakit perlemakan hati non-alkoholik
- Obesitas
- Gangguan psikologis
- Artritis reumatoid
- Inflammatory Bowel Disease (IBD)
- Irritable Bowel Syndrome (IBS)

Intisari bab

1. Mikroba berkoloni hampir di setiap permukaan tubuh. Usus adalah bagian dengan populasi paling padat.
2. Salah satu fungsi utama mikrobiota usus adalah meningkatkan pencernaan makanan, yang dibantu dengan produksi nutrisi penting seperti SCFA dan berbagai vitamin serta asam amino.
3. Mikrobiota usus melakukan fungsi nutrisional, metabolismik, fisiologis, imunologis, dan fungsi lainnya, serta terlibat dalam perkembangan dan pemeliharaan pelindung usus.
4. Keragaman dan komposisi mikrobiota usus yang tepat sangat penting bagi pemeliharaan kesehatan dan kebugaran.
5. Mikrobiota usus berperan penting dalam perkembangan awal sistem imun usus, dengan melatihnya untuk membedakan antara mikroba komensal dan mikroba patogen.
6. Mikrobiota usus abnormal memengaruhi perkembangan respons imun dini dan meningkatkan risiko gangguan alergi
7. Disbiosis juga dapat dikaitkan dengan gangguan pada bayi seperti kolik, infeksi usus, konstipasi, diare, dan NEC.
8. Konsekuensi disbiosis bayi pada kehidupan selanjutnya dapat meliputi gangguan atopi, penyakit seliak, obesitas, diabetes, dan gangguan autoimun.

Materi sumber dan bacaan lebih lanjut

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3–S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886–8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–333.
10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109.

11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295-308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol.* 2011;13:3088-3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E2329-E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13:129-134.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24:160-168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242-9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24-31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;14:9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174-180.

28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S–1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305–12.
32. Borre Y, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509–518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987–991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56:661–667.

36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-546.
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913-916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098-1105.

Bab 3

Kolonisasi dini pada usus

Pentingnya kolonisasi usus secara dini pada bayi

Pengaruh pola kolonisasi dini terhadap komposisi mikrobiota di usia dewasa masih belum dipahami sepenuhnya. Namun demikian, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa proses kolonisasi mikroba dan pembentukan simbiosis inang-mikroba yang optimal selama masa bayi berdampak besar terhadap kesehatan di awal kehidupan dan seterusnya, dengan memengaruhi secara positif pematangan usus, perkembangan imun, fungsifisiologis, dan metabolisme.¹

Sebaliknya, sebagaimana dijelaskan pada **Bab 2**, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa ketidakseimbangan atau gangguan dalam jumlah dan keragaman mikrobiota usus bayi karena alasan apa pun dapat berkaitan dengan berbagai jenis penyakit dan gangguan baik jangka pendek maupun jangka panjang, termasuk gangguan imun dan metabolik serta penyakit atopi.² Dengan demikian, pemahaman yang lebih baik terhadap proses kolonisasi usus dan susunan mikrobiota bukan merupakan teori akademik semata melainkan juga berpotensi penting untuk diperaktikkan,³ serta menyoroti pentingnya pembentukan dan pemeliharaan mikrobiota usus yang sehat pada masa bayi.

Pembentukan mikrobiota usus di awal kehidupan

1. Kehamilan

Saluran cerna mengalami periode perkembangan yang pesat *di dalam uterus*, dipengaruhi oleh faktor genetik, serta faktor maternal termasuk status nutrisi dan kesehatan.^{1,4}

Hingga belakangan ini, sistem saluran cerna dari janin yang berkembang dianggap steril; namun demikian, dalam dasawarsa terakhir, beberapa spesies bakteri komensal telah terdeteksi dalam jumlah rendah di dalam darah tali pusat, cairan amnion, plasenta, dan mekonium bayi.^{5,6} Hal ini menunjukkan adanya sedikit paparan mikroba *di dalam uterus*.^{5,7} Akan tetapi, beberapa studi telah secara khusus menunjukkan kolonisasi mikroba yang lebih besar dalam cairan amnion wanita yang mengalami persalinan prematur, hal ini menunjukkan adanya hubungan antara jumlah bakteri amnion dan usia gestasional saat persalinan.⁸

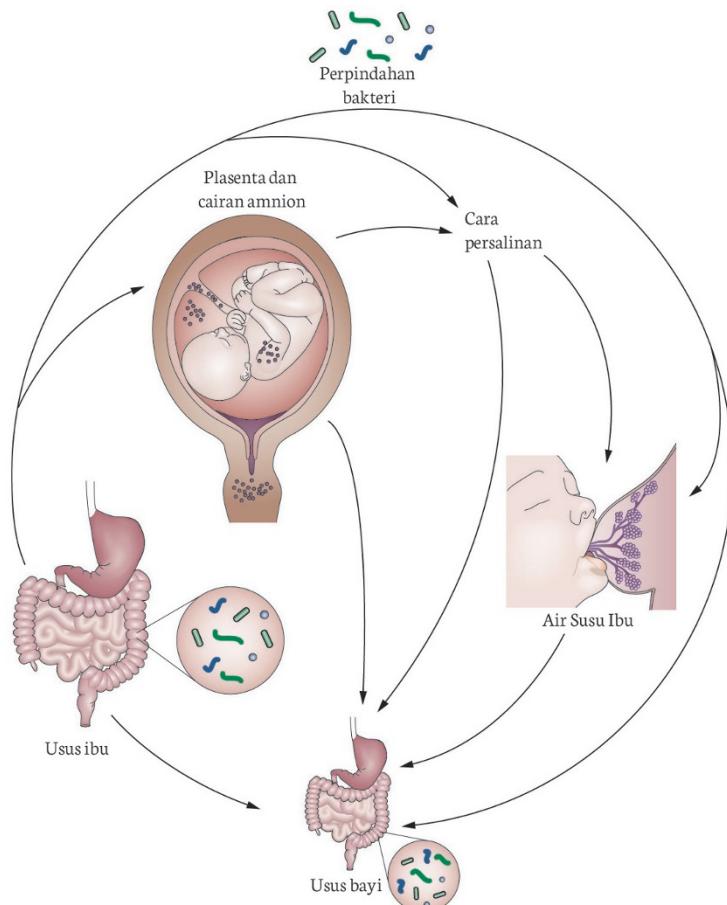
Faktor maternal pada masa prakehamilan yang dapat memengaruhi perkembangan pascakelahiran pada mikrobiota dan sistem imun bayi di antara adalah stres, makanan (termasuk suplemen makanan) di akhir masa kehamilan, indeks massa tubuh ibu, status merokok, dan status sosioekonomi.^{2,7}

2. Kelahiran

Selama dan segera setelah bayi dilahirkan, bakteri perintis akan masuk ke dalam tubuh bayi dan ekosistem mikroba baru mulai terbentuk di dalam usus⁴ (**Gambar 7** dan **Gambar 8**). Tampaknya kolonisasi awal di dalam usus bayi sebagian besar merupakan hasil dari paparan terhadap mikroba di lingkungan termasuk mikrobiotavaginal, feses, dan kulit ibu.^{1,7,9,10}

Cara persalinan memengaruhi komposisi mikrobiota usus bayi; di antara bayi-bayi yang dilahirkan melalui vagina, cenderung teramat komposisi mikroba yang serupa dengan komposisi yang ditemukan dalam jalan lahir dan usus, sementara bayi yang dilahirkan melalui bedah caesar maka komposisi mikrobiotanya cenderung lebih menyerupai mikrobiota pada kulit ibu dan lingkungan rumah sakit.^{2,9-12} Bayi yang dilahirkan melalui bedah

caesar memiliki jumlah total bakteri yang lebih sedikit dan kurang beragam dibandingkan dengan bayi yang dilahirkan melalui vagina, dengan komposisi spesies *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, dan *Propionibacterium* yang lebih tinggi dan jumlah *Bifidobacterium* yang rendah atau bahkan tidak ada.¹¹



Gambar 7. Warisan mikroba dari ibu yang ditransmisikan selama kehamilan, saat persalinan, dan selama menyusui.

Dicetak ulang seizin Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] (Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565-576.

Antibiotik profilaksis - standar perawatan di banyak negara di seluruh dunia serta di begitu banyak panduan persalinan secara caesar - dan juga kemungkinan rendah untuk mendapatkan ASI juga berperan dalam perubahan komposisi mikroba pada bayi yang dilahirkan melalui bedah caesar,⁶ yang menyebabkan rendahnya jumlah *Bifidobacteria*. Penundaan pemberian ASI juga dapat berperan dalam terbentuknya pola kolonisasi yang menyimpang.⁶

Mikrobiota usus bayi yang dilahirkan melalui bedah caesar telah terbukti pada akhirnya “menyusul” komposisi mikrobiota bayi yang dilahirkan melalui vagina, baik dalam aspek stabilitas maupun keragaman.¹¹ Namun demikian, pola kolonisasi yang menyimpang ini terjadi selama periode kritis perkembangan imun dan metabolismik. Oleh sebab itu, dapat terjadi konsekuensi jangka panjang bagi yang dilahirkan melalui bedah caesar. Beberapa studi telah menyoroti bahwa perubahan mikroba yang teramati pada bayi yang dilahirkan melalui bedah caesar berhubungan dengan peningkatan risiko berkembangnya berbagai penyakit, seperti asma, eksim, alergi, obesitas, penyakit inflamasi kronis terkait sistem imun, dan diabetes tipe I.^{2,13}

3. Masa bayi: 0-12 bulan

Segera setelah dilahirkan, bayi akan terpapar mikrobiota kulit dan oral ibu selama proses pembentukan ikatan (bonding).² Patogen lingkungan yang ada di lingkungan persalinan di rumah sakit juga telah terbukti memengaruhi kolonisasi usus,¹⁴ dan bahkan mikroba yang terhirup, yang kemudian terbawa ke dalam usus melalui rongga nasofaring dan saluran pernapasan atas juga memberikan kontribusi terhadap komposisi mikrobiota usus.¹⁵

Paparan makanan di usia dini melalui pemberian ASI atau susu formula adalah pendorong utama yang memengaruhi komposisi mikrobiota usus^{1,6,9} (lihat **Bab 4**). ASI mengandung

oligosakarida “prebiotik” - karbohidrat dapat larut tetapi tidak dapat dicerna yang mencapai usus besar dalam kondisi utuh dan diketahui menstimulasi secara selektif pertumbuhan bakteri usus yang dapat berdampak positif bagi kesehatan bayi.⁶

Bakteri yang ditemukan di dalam ASI antara lain *Bifidobacterium*, staphylococci, streptococci dan bakteri asam laktat juga memiliki peran penting.^{6,16} Diperkirakan mikroba masuk ke dalam ASI melalui rute endogen dan/atau melalui proses pengenalan puting oleh bayi setelah terpapar mikrobiota jalan lahir dan feses selama persalinan.⁶ Dibandingkan dengan bayi yang menerima ASI eksklusif, mikrobiota feses pada bayi yang menerima susu formula memiliki populasi *Bifidobacterium* yang kurang beragam.¹⁷

Setelah inokulasi dan kolonisasi bakteri awal, perubahan pesat dan signifikan terhadap jumlah dan keragaman mikroba mulai terjadi karena bayi memperoleh jenis spesies mikroba yang lebih banyak dari lingkungannya, yang pada akhirnya menciptakan ekosistem mikroba yang unik dan stabil di dalam usus^{1,18} (lihat **Bab 4**).

Tahap besar selanjutnya dalam perkembangan mikrobiota usus bayi adalah pemberian makanan padat.¹¹ Umumnya di negara-negara maju, dalam 4 hingga 6 bulan setelah pemberian susu secara eksklusif, makanan padat termasuk buah-buahan, sayuran, danereal, yang semuanya mengandung karbohidrat *tidak larut* dan tidak dapat dicerna, diberikan secara bertahap ke dalam makanan bayi.⁶ Pemberian makanan yang lebih kompleks ini mendorong kolonisasi pada usus bayi yang disertai dengan semakin meningkatnya jumlah dan keragaman bakteri.⁶

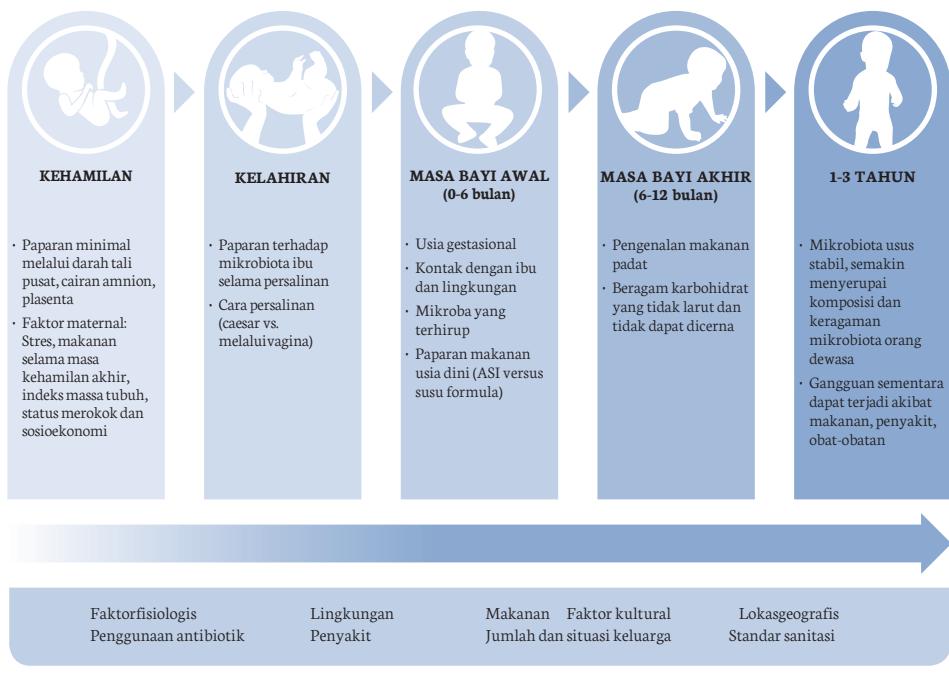
4. Batita: 1-3 tahun

Mikrobiota usus terus terbentuk selama periode ini, selaras dengan pemberian makanan padat yang beragam.¹⁹ Pada usia

kurang lebih 3 tahun, keragaman dan kompleksitas mikrobiota usus semakin stabil dan menyerupai mikrobiota usus orang dewasa.^{4,6,9,20,21} Setelah tahap ini, mikrobiota usus masih dapat mengalami gangguan sementara - misalnya akibat makanan, penyakit, atau obat-obatan.¹⁹

Faktor umum yang memengaruhi kolonisasi dini

Selama tahap perkembangan yang dipaparkan di atas, berbagai faktor fisiologis, lingkungan, dan kultural telah dihubungkan dengan kolonisasi usus dan perkembangan mikrobiota usus di awal kehidupan (**Gambar 8**).^{1,18} Hal ini meliputi disposisi genetik, jumlah keluarga (saudara kandung lainnya), kultur, lokasi geografis (negara maju versus negara berkembang; kehidupan perkotaan versus pedesaan), paparan dini terhadap hewan, standar sanitasi, infeksi dan penggunaan antibiotik, serta usia gestasional.^{2,6,7,11,19,22}



Gambar 8. Sumber kolonisasi mikroba dan faktor-faktor yang memengaruhi perkembangan mikrobiota usus di awal kehidupan.

Pengaruh kehamilan terhadap mikrobiota usus ibu

Selama masa kehamilan, tubuh ibu mengalami perubahan hormonal, imunologis, dan metabolismik yang signifikan. Peningkatan lemak tubuh ibu terjadi pada trimester pertama, dan diperkirakan membantu mempersiapkan ibu untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat selama kehamilan dan menyusui. Di samping itu, menurunnya sensitivitas insulin juga terjadi selama tahap-tahap gestasi berikutnya, yang dapat dihubungkan dengan perubahan status imun.²³ Seiring dengan hal tersebut, terjadi pula peningkatan jumlah bakteri di dalam usus ibu antara trimester pertama dan ketiga, dengan pemodelan ulang yang drastis terhadap komposisi mikrobiota sehingga menurunkan keragaman mikroba di dalam

usus wanita hamil tersebut. Pada trimester ketiga, komposisi mikrobiota usus pada wanita hamil sangat bervariasi.²³

Pada wanita yang tidak hamil, bukti terbaru menunjukkan bahwa gangguan dalam mikrobiota usus berperan penting dalam perkembangan penyakit metabolik, termasuk memicu inflamasi, penambahan berat badan, dan menurunnya sensitivitas insulin. Dalam konteks kehamilan, meskipun beberapa bukti praklinis menunjukkan adanya keterkaitan antara perubahan mikrobiota usus ibu dan status metabolik/imunologis, hubungan dan mekanisme yang akurat masih tetap belum jelas.²³

Efek antibiotik terhadap mikrobiota bayi

Penggunaan antibiotik pada bayi telah dikaitkan secara erat dengan gangguan mikrobiota usus.^{2,6,24} Namun demikian, perbedaan dalam spesifisitas, dosis, lama pengobatan, dan rute pemberian antibiotik menjadikan perubahan tersebut sulit untuk diprediksi atau diinterpretasi.⁶

Studi menunjukkan bahwa sekitar sepertiga spesies bakteri dalam mikrobiota dapat terganggu akibat pemberian antibiotik tertentu, dan bahwa perubahan besar ini dapat berlangsung pada bayi selama beberapa pekan atau bulan.^{24,25} Secara umum, pengobatan dengan antibiotik tampaknya menyebabkan penundaan dan gangguan pola kolonisasi dini spesies *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, serta mendorong pertumbuhan spesies lain secara berlebihan seperti *Proteobacteria*.^{2,6,26} Bukti terbaru menunjukkan bahwa tidak ada pemulihan komposisi mikrobiota dalam 4 pekan, dan hanya pemulihan sebagian dalam 8 pekan, serta efek jangka panjang yang tidak diketahui.²⁶

Penundaan kolonisasi usus dan perubahan komposisi mikrobiota juga telah diamati terjadi pada bayi yang ibunya menerima pengobatan antibiotik saat persalinan dan/atau selama menyusui,^{2,6}

meskipun secara umum, perubahan ini tampaknya tidak berlanjut setelah pemberian makanan padat.⁶

Namun demikian, sebagaimana telah didiskusikan dalam **Bab 2**, meskipun perubahan mikrobiota yang dipengaruhi oleh antibiotik cenderung bersifat sementara, namun terdapat bukti yang menunjukkan bahwa perubahan sementara ini berhubungan dengan perkembangan gangguan terkait imun dan gangguan lainnya untuk jangka panjang.⁶

Bayi prematur dan berat lahir rendah

Usia gestasional yang lebih singkat tampaknya berhubungan dengan penundaan kolonisasi usus dan rendahnya keragaman mikroba setelah persalinan - terutama rendahnya proporsi *Bifidobacteria* - yang bermanfaat dibandingkan bayi dengan usia gestasional normal. Hal ini dapat menjadi penyebab atau efek dari persalinan prematur.^{2,6,11,27,28}

Jika dikombinasikan dengan struktur usus dan fungsi imun mukosa yang belum matang,²⁷ faktor-faktor yang dapat menyebabkan penundaan atau gangguan kolonisasi bakteri pada bayi prematur meliputi penggunaan nutrisi parenteral total yang sering,²⁷ penundaan pemberian makanan melalui saluran pencernaan,²⁹ lingkungan unit perawatan intensif yang aseptik bagi bayi baru lahir,^{6,27,30} pemberian antibiotik pascakelahiran yang sering,^{6,29,30} dan faktor-faktor lainnya seperti ketuban pecah dini yang berlangsung lama dan paparan patogen sekitar.²⁹ Di samping itu, pemberian antibiotik selama persalinan dan proses bedah caesar lebih banyak dilakukan pada ibu-ibu dengan bayi prematur, sehingga dapat memengaruhi kolonisasi pada saat kelahiran.^{3,31} Telah terbukti bahwa efek dari satu dosis tunggal antibiotik yang diberikan kepada ibu selama proses persalinan tampaknya memiliki efek yang setara dengan berkali-kali dosis antibiotik yang diberikan pascakelahiran kepada bayinya berkenaan dengan gangguan kolonisasi mikroba dalam usus bayi.^{3,31}

Mikrobiota usus abnormal berkaitan dengan terjadinya sepsis neonatal dan juga serangkaian gangguan saluran cerna pada bayi, termasuk NEC.^{6,32-38} Secara khusus, penggunaan empirik antibiotik di usia dini yang menyebabkan tertekannya keragaman mikroba dan meningkatkan risiko pertumbuhan bakteri patogen secara berlebihan, ditambah dengan respons berlebihan dan tidak terkendali dari sistem imun yang belum matang, tampaknya menjadi kontributor utama.^{27,33,34} Tidak hanya itu, lamanya durasi pengobatan antibiotik pascakelahiran pada bayi prematur juga telah dihubungkan dengan peningkatan risiko NEC.³⁹ Prevalensi tinggi bakteri patogen tertentu telah diamati terjadi pada bayi prematur yang mengalami sepsis atau NEC.^{27,34,37,38}

Di samping berpotensi mendorong morbiditas dan mortalitas pada bayi prematur,³⁶ tertundanya pembentukan mikrobiota usus dapat dikaitkan dengan efek jangka panjang, seperti gangguan imun dan alergi, serta terlambatnya perkembangan saraf.²¹ Tidak hanya itu, bayi dengan berat badan lahir rendah dapat berisiko lebih tinggi mengalami obesitas dan gangguan metabolismik di kehidupan mendatang, yang tampaknya berkaitan dengan mikrobiota usus bayi.²¹

Studi meta-analisis skala besar pada bayi prematur menunjukkan bahwa dukungan pembentukan mikrobiota usus dengan probiotik mengurangi risiko intoleransi makanan, NEC, lamanya rawat inap, dan mortalitas dengan berbagai penyebab.²⁹ Berbagai studi telah membuktikan adanya hubungan positif antara keragaman mikrobiota usus dengan pertambahan berat badan bayi yang sehat, dan hal ini menunjukkan bahwa mendukung perkembangan mikrobiota usus dapat membantu mengejar ketertinggalan pertumbuhan pada bayi prematur, namun hal ini masih belum dibuktikan secara pasti.⁶

Intisari bab

1. Bagaimana perkembangan mikrobiota usus bayi selama awal kehidupan dapat berdampak signifikan terhadap kesehatan dan kesejahteraan bayi. Disbiosis pada masa bayi telah dikaitkan dengan berbagai gangguan jangka pendek, di antaranya infeksi saluran cerna, kolik, konstipasi, dan gangguan pencernaan umum.
2. Bukti menunjukkan bahwa sejumlah kecil paparan bakteri dapat terjadi sebelum kelahiran melalui cairan amnion dan plasenta, tetapi mayoritas proses kolonisasi terjadi selama dan sesudah kelahiran melalui kontak dengan ibu dan lingkungan.
3. Pemberian ASI berperan penting dalam perkembangan mikrobiota usus.
4. *Bifidobacterium* adalah spesies utama pada bayi yang diberi ASI. Dalam kebanyakan kasus, penyimpangan mikrobiota usus yang normal dan stabil pada bayi melibatkan penurunan jumlah *Bifidobacterium*.
5. Pemberian makanan padat pada usia sekitar 4 hingga 6 bulan merupakan tahap pencapaian utama kedua dalam perkembangan mikrobiota usus, dan menyebabkan peningkatan jumlah dan keragaman berbagai spesies mikroba.
6. Banyak faktor yang memengaruhi perkembangan mikrobiota usus bayi: faktor prakehamilan, seperti indeks massa tubuh ibu dan usia gestasional; faktor kelahiran, seperti cara persalinan; dan faktor pascakelahiran, seperti jenis pemberian makanan, penggunaan antibiotik, dan lingkungan keluarga bayi.

Materi sumber dan bacaan lebih lanjut

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25:428–438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr.* 2015;166:515–517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr.* 2012;142:1921–1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4):367–382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435–454.
9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.

10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77:6788-6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica*. 2014;103:812-819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal Bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92-e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome*. 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-2324.
17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.

18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470-480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80-87.
26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811-5820.

27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41-S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362-370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205-213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
31. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538-44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr.* 2014;165:23-29.
34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456-F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.

36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121-1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-725.

Bab 4

**Nutrisi dan kesehatan
saluran cerna di awal
kehidupan**

Sebagaimana telah dibahas dalam **Bab 3**, tahun pertama kehidupan pascakelahiran adalah periode kunci untuk memprogram sistem imun dan menciptakan mikrobiota usus untuk seumur hidup. Jenis makanan dan faktor lainnya yang dipaparkan kepada bayi, misalnya, penyakit atau antibiotik, dapat berpengaruh langsung terhadap komposisi mikrobiota usus dan integritas epitel usus.¹

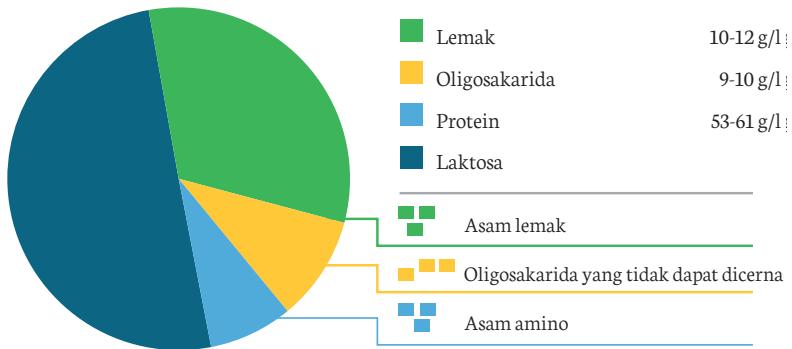
Komposisi ASI

ASI memberikan nutrisi optimal bagi pertumbuhan dan perkembangan bayi yang sehat, serta mengandung beragam jenis senyawa nutrisi dan pelindung secara khusus yang disesuaikan dengan kebutuhan bayi.¹⁻³ Menyusui merupakan salah satu faktor yang dikaitkan secara erat dengan menurunnya kejadian penyakit infeksi dan alergi di masa bayi dan masakanak-kanak, melalui kontribusinya terhadap perkembangan usus yang sehat dan mikrobiota dalam usus, serta perkembangan sistem imun.⁴⁻⁸ Menyusui juga dikaitkan dengan perkembangan otak dan mata yang optimal.⁶⁻⁸

Untuk jangka panjang, menyusui juga memberikan implikasi penting terhadap kesehatan publik. ASI memberikan pengaruh yang menguntungkan terhadap penyerapan dan metabolisme nutrisi dan telah terbukti dikaitkan dengan menurunnya risiko gangguan metabolismik seperti obesitas, hipertensi, dan hipercolesterolemia di kehidupan selanjutnya.⁶⁻⁸

Komposisi ASI menunjukkan perubahan dinamis selama periode menyusui sesuai dengan kebutuhan nutrisi bayi pada berbagai tahap,⁹ dan bervariasi sesuai dengan pola makan ibu, sehingga menekankan pentingnya asupan nutrisi yang baik bagi ibu.³ Senyawa paling berlimpah di dalam ASI adalah karbohidrat (terutama laktosa dan oligosakarida) dan asam lemak, sehingga mencerminkan peran nutrisi utama dari ASI (**Gambar 9**). Komponen lainnya meliputi oligosakarida ASI, mikroba,

nukleotida, imunoglobulin, sel imun, sitokin, lisozim, laktferin, dan faktor pembederaan imun lainnya.^{1,3}



Gambar 9. Komposisi ASI.

Diadaptasi dari Newburg DS, Neubauer SH. Dalam: Jensen RG (ed): *Human milk composition*, Academic Press 1995;273-349.

Laktoferin adalah glikoprotein yang mengikat besi di dalam susu dan di dalam usus, sehingga membatasi ketersediaannya bagi patogen, dan juga mencegah terikatnya patogen ke pelindung usus.¹⁰ Sitokin, antibodi, dan lisozim semuanya adalah komponen sistem imun yang matang. Seperti halnya laktferin, antibodi dalam ASI menghalangi terikatnya patogen pada pelindung usus, sementara lisozim dapat secara langsung menyerang dinding sel bakteri, dan sitokin dapat mengurangi peradangan di dalam usus (**Tabel 1**). Perkembangan sistem imun adaptif membutuhkan banyak waktu, oleh karena itu bayi baru lahir biasanya mengandalkan sistem imun bawaan pada usus, yang sebagian diperoleh melalui senyawa bioaktif ini yang terdapat di dalam ASI.¹⁰

ASI juga mengandung sel sistem imun seperti makrofag.¹⁰ Bersama dengan komponen sistem imun lainnya, sel sistem imun sangat

Tabel 1. Senyawa dengan khasiat imunologis di dalam ASI¹¹

Senyawa antimikroba		
Imunoglobulin: sIgA, sIgG, sIgM	Haptokorin	Leukosit dan sitokin ibu
Laktoferin, laktoferisin B dan H	Musin	sCD14
Lisozim	Laktaderin	Komplemen dan reseptor komplemen
Laktoperoksidase	Komponen sekretori bebas	β-Defensin-1
Antibodi penghidrolisis nukleotida	OS dan prebiotik	Reseptor yang menyerupai tol
K-kasein dan α-laktabumin	Asam lemak	Faktor bifidus
Senyawa dasar/toleransi		
Citochine: IL-10 e TGF-β	Antibodi anti-idiotipik	
Senyawa pengembangan imun		
Makrofag	Faktor pertumbuhan	Nukleotida
Neutrofil	Hormon	Molekul adesi
Limfosit	Peptida susu	
Sitokin	Asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang	
Senyawa anti-inflamasi		
Sitokin: IL-10 dan TGF-β	Molekul adesi	Laktoferin
Antagonis reseptor IL-10	Asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang	sCD14
Reseptor TGF-α dan IL-6	Faktor hormon dan pertumbuhan	Osteoprotegerin

IL, interleukin; OS, oligosakarida; sCD14, gugus diferensiasi yang dapat larut 14; sIg, serum imunoglobulin; TGF, faktor pertumbuhan tumor.

banyak terdapat di dalam ASI yang diproduksi tepat sebelum dan sesudah kelahiran, yang disebut kolostrum.¹⁰ Di samping memberikan bakteri komensal dan perlindungan terhadap patogen bagi bayi, komponen tertentu dari ASI secara langsung menstimulasi perkembangan sistem imun bayi.¹

Oligosakarida ASI

Riset yang ekstensif telah dilakukan untuk menelaah peran menguntungkan dari ologosakarida dalam ASI kesehatan bayi.² Ologosakarida di dalam ASI adalah satu contoh probiotik alami - bahan makanan yang tidak dapat dicerna yang secara aktif mendukung pertumbuhan mikroorganisme yang menguntungkan di dalam usus. Ologosakarida dalam ASI adalah sebuah kelompok berisi lebih dari 1.000 molekul karbohidrat dengan keragaman struktur yang mendukung pertumbuhan bakteri spesifik, khususnya *Bifidobakteria*.⁵ Sebagaimana disebutkan dalam **Bab 2**, bakteri ini dapat menggunakan Ologosakarida dalam ASI sebagai sumberenergi, dan fermentasi HMOS di dalam usus besar oleh bakteri komensal menghasilkan produk sampingan yang bermanfaat bagi tubuh, termasuk SCFA.¹²⁻¹⁵ Efek prebiotik ini dianggap memberikan manfaat yang besar bagi bayi karena membantu membentuk mikrobiota usus yang sehat untuk menstimulasi perkembangan sistem imun dan metabolismik.¹⁶ Di samping itu, oligosakarida dalam ASI mengikat patogen, mencegah melekatnya patogen ke permukaan mukosa.^{1,4,12}

Pola oligosakarida dalam ASI menunjukkan perbedaan individual di antara setiap ibu, hal ini berkaitan dengan enzim spesifik yang dikode oleh sejumlah kecil gen yang telah diketahui.¹⁷ Terdapat empat kelompok oligosakarida dalam ASI yang diketahui dan berkorelasi dengan basis genetik dari sistem penggolongan darah Lewis.¹⁷ Pola oligosakarida dalam ASI juga bervariasi selama berlangsungnya periode menyusui pada seorang ibu.^{17,18} Dengan demikian, tingkat perlindungan terhadap patogen yang

berhubungan dengan oligosakarida dalam ASI dipengaruhi oleh proses kompleks yang saling berhubungan antara berbagai faktor seperti genotip ibu, genotip bayi, dan terpaparnya bayi terhadap serangkaian patogen tertentu.¹⁹

ASI mengandung 20-23 g/l (colostrum) dan 12-13 g/l (susu matang) oligosakarida bebas.²⁰ Angka ini adalah 10 hingga 100 kali lipat konsentrasi oligosakarida yang ditemukan di dalam susu sapi. Selanjutnya, keragaman struktural dalam fraksi oligosakarida pada ASI melebihi keragaman struktural yang ada pada susu sapi. Dengan banyaknya struktur inti dan titik ikatan dari setiap inti, oligosakarida dalam ASI terdapat dalam berbagai bentuk isomer. Kemungkinan kombinasi ini secara teoritis dapat memproduksi 1.000 oligosakarida dalam ASI yang berbeda.¹⁹

Manfaat asam lemak rantai pendek

SCFA memiliki beberapa manfaat utama bagi bayi dan ibu, antara lain:

- Berguna sebagai sumber energi yang dapat diserap¹³⁻¹⁵
- Menurunkan pH usus, sehingga mendorong pertumbuhan sejumlah bakteri komensal yang lebih menyukai suasana asam, dan menghambat kolonisasi dan pertumbuhan patogen tertentu¹³
- Secara aktif mengurangi inflamasi dalam usus²¹
- Berinteraksi langsung dengan sel imun sehingga membantu mengatur aktivitasnya⁴
- Menstimulasi motilitas usus,²¹ sehingga membantu mencegah konstipasi dan ketidaknyamanan
- Menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel epitel usus²¹
- Membantu tubuh menyerap nutrisi seperti kalsium dan zat besi²¹

Mikroba dalam ASI

Terdapat total lebih dari 200 spesies bakteri berbeda yang telah diisolasi dari ASI, meskipun jumlah spesies yang dapat dibiakkan yang ditemukan pada setiap individu terbilang jauh lebih rendah, yakni berkisar antara dua hingga 18 spesies yang berbeda.² Mikrobiota ASI tampaknya mengandung populasi ‘inti’ mikroba yang sama pada semua wanita, dilengkapi dengan beragam populasi yang berbeda antara setiap individu; genus yang umum di antaranya adalah *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* dan *Lactococcus*.² Seperti halnya mikrobiota usus yang matang, komunitas mikroba di dalam ASI seorang ibu telah terbukti relatif stabil seiring dengan waktu.² Komposisi khusus mikrobiota ASI dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan, di antaranya faktor sosioekonomi, kultural, genetik, makanan, dan faktor-faktor yang terkait dengan antibiotik.² Komposisi khusus dari mikrobiota ASI seorang ibu dapat dipengaruhi oleh beragam faktor lingkungan, di antaranya faktor sosioekonomi, kultural, genetik, makanan, dan faktor-faktor yang terkait dengan antibiotik.²

Bagaimana pastinya bakteri ini dapat terkandung di dalam ASI masih belum jelas. Pada dasarnya diyakini bahwa kontaminasi sederhana dari kulit ibu dan rongga mulut bayi selama menyusui menyebabkan bakteri bergerak melalui puting ke dalam ASI melalui aliran terbalik.^{2,16} Namun demikian, studi yang membandingkan berbagai galur bakteri di kulit dan rongga mulut bayi dengan galur (strain) bakteri di dalam ASI menunjukkan adanya mekanisme lain yang terlibat dalam kolonisasi ASI.² Tampaknya, setidaknya beberapa jenis bakteri di dalam usus ibu mengalami migrasi ke kelenjar payudara melalui rute sistemik (**Gambar 10**), meskipun mekanisme yang tepat dari pengambilan dan migrasi selektif ini masih belum dijelaskan sepenuhnya.²

Dihipotesiskan bahwa perubahan psikologis dan hormonal selama

dan setelah kehamilan dapat memengaruhi permeabilitas usus, sehingga memungkinkan terambilnya bakteri tertentu oleh berbagai sel imun, dan diangkut melalui migrasi massal sel imun menuju kelenjar payudara selama dan setelah kehamilan, melalui



Gambar 10. Mekanisme potensial untuk kolonisasi ASI.²

sistem limfoid atau darah.²

Namun demikian, sudah jelas bahwa ASI merupakan sumber bakteri menguntungkan yang penting untuk membantu terciptanya kolonisasi usus bayi dan memberikan kontribusi bagi komposisi mikrobiota usus yang sehat.²

Intervensi makanan dengan prebiotik, probiotik, dan sinbiotik

Ketika proses kolonisasi usus tertunda atau terganggu akibat berbagai faktor berbeda yang telah dibahas dalam **Bab 3**, di antaranya kelahiran prematur, persalinan melalui bedah caesar, kondisi perawatan pascakelahiran aseptik, penggunaan antibiotik, atau kebutuhan susu formula karena pemberian ASI tidak mungkin dilakukan, semakin banyak dukungan ilmiah dan medis untuk

intervensi nutrisi yang dapat membantu memodulasi komposisi mikrobiota.²²⁻²⁵

Komposisi mikrobiota usus sangat bergantung pada makanan dan dapat dipengaruhi oleh beberapa konsep makanan spesifik, di antaranya pemberian prebiotik, probiotik, dan sinbiotik.⁵

1. Prebiotik

Prebiotik adalah karbohidrat pangan yang tidak dapat dicerna, terutama oligosakarida yang bergerak menuju usus besar secara utuh dan dapat menstimulasi secara selektif pertumbuhan dan aktivitas bakteri komensal yang menguntungkan di dalam usus besar.¹ Asosiasi Ilmiah Internasional untuk Probiotik dan Prebiotik (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, ISAPP) mendefinisikan prebiotik sebagai bahan yang difermentasikan secara selektif, yang menyebabkan perubahan spesifik dalam komposisi dan/atau aktivitas mikrobiota usus, sehingga memberikan manfaat bagi kesehatan inang. Karena kompleksitas dan keragamannya, oligosakarida prebiotik yang digunakan sebagai bahan pangan dalam susu formula bayi tidak identik dengan oligosakarida dalam ASI, dan riset berlanjut untuk menjajaki jenis-jenis oligosakarida yang dapat digunakan sebagai prebiotik yang efektif dalam asupan makanan bayi.⁴

Hingga saat ini, sebagian besar data mengenai efek prebiotik telah diperoleh dengan menggunakan bahan makanan atau suplemen, baik fruktan jenis inulin atau galakto-oligosakarida (GOS).²⁶ Saat ini, Peraturan 2006/141/EC tentang susu formula bayi dan susu formula lanjutan secara khusus mengizinkan penambahan GOS-FOS dengan rasio 9:1 dan dalam konsentrasi 0,8 g/100ml produk siap konsumsi.²⁷ Peraturan ini juga menyebutkan bahwa kombinasi lain dari GOS-FOS dapat dipertimbangkan jika variasi ini memenuhi persyaratan nutrisi bagi bayi sehat, sebagaimana ditetapkan oleh data ilmiah yang diterima secara umum. Pengaruhnya bergantung pada struktur dan jumlah

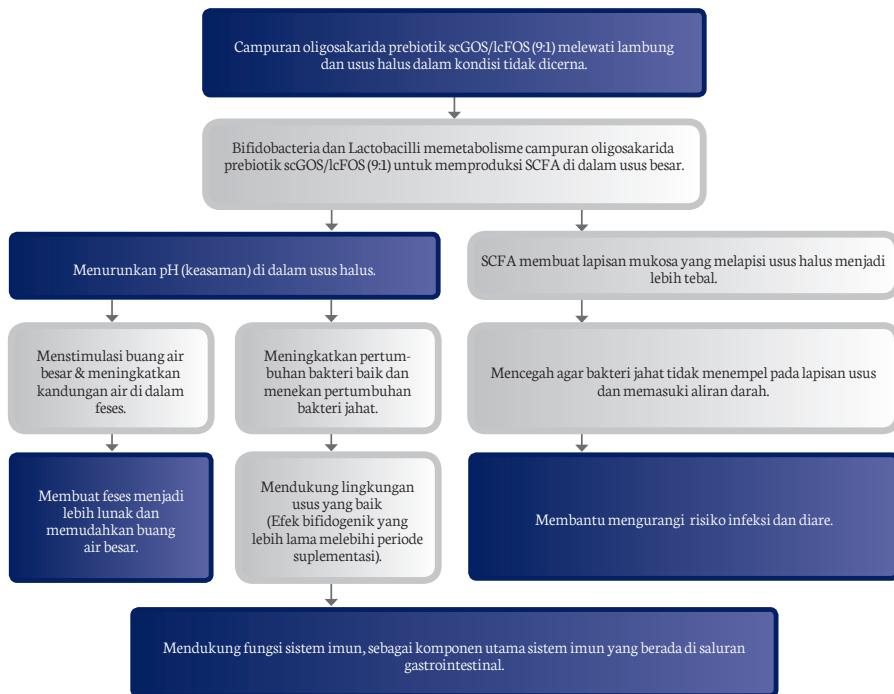
spesifik senyawa probiotik dalam kelompok target yang dituju. Temuan dari satu jenis senyawa prebiotik atau campurannya tidak dapat diubah menjadi senyawa prebiotik lain.²⁸

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa, ketika menyusui tidak mungkin dilakukan, penambahan campuran oligosakarida spesifik ke dalam susu formula bayi akan memodulasi mikrobiota usus bayi.³ Hal ini termasuk menstimulasi pertumbuhan mikroba yang menguntungkan, menurunkan jumlah bakteri yang berpotensi patogen, menciptakan lingkungan usus dengan pH lebih rendah dan profil SCFA di mana asetat (>80%) merupakan SCFA utama disusul oleh propionat.¹⁶

Suplementasi prebiotik pada susu formula bayi dengan GOS rantai pendek (scGOS) dan FOS rantai panjang (lcFOS) telah terbukti meningkatkan jumlah *Bifidobacteria* di dalam feses yang bergantung pada dosis yang diterima pada bayi yang mendapat susu formula, sehingga menghasilkan keragaman yang serupa dengan bayi yang menerima ASI, serta memproduksi komposisi SCFA yang sebanding dengan yang berasal dari aktivitas metabolismik *Bifidobacteria*.^{13,29-31} Sebaliknya, susu formula standar menghasilkan komposisi *Bifidobacteria* yang lebih serupa dengan distribusi yang terdapat pada orang dewasa.^{29,30} Suplementasi prebiotik tampaknya juga memberi pengaruh positif terhadap aktivitas metabolismik pada flora usus keseluruhan.³⁰

Prebiotik juga meningkatkan massa bakteri dan kapasitas peningkatan air osmotik di dalam lumen usus. Aksi ini meningkatkan berat dan frekuensi feses, melunakkan feses, dan secara tidak langsung memberikan kontribusi terhadap penurunan waktu transit dan mengurangi risiko konstipasi.¹³

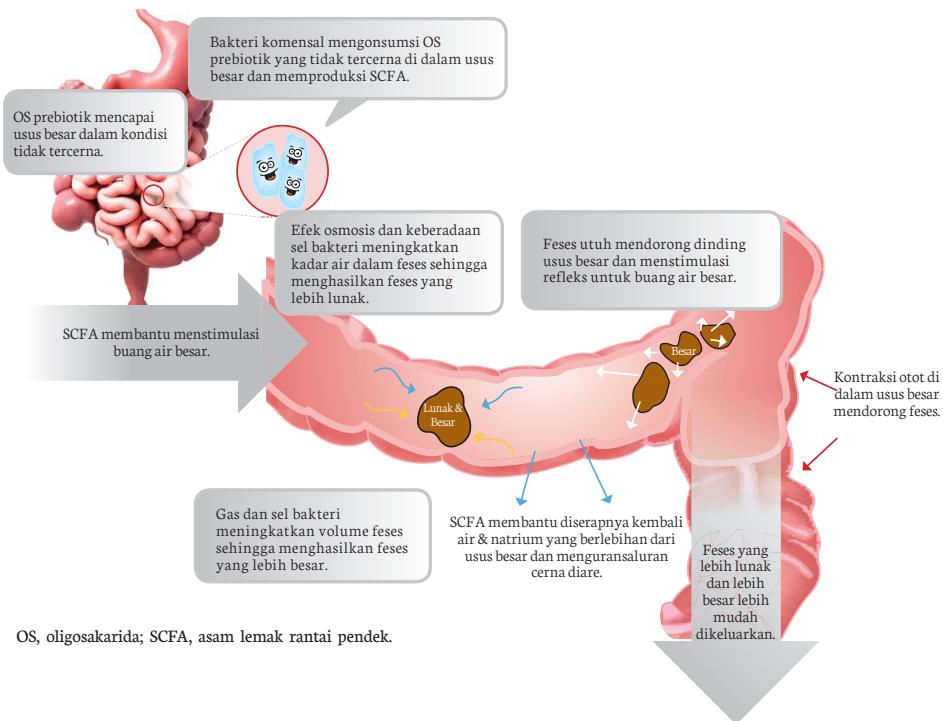
Peran Campuran Oligosakarida Prebiotik



lcFOS, frukto-oligosakarida rantai panjang; scGOS, galakto-oligosakarida rantai pendek; SCFA, asam lemak rantai pendek.

Gambar 11. Suplementasi campuran OS prebiotik GOS rantai pendek/FOS rantai panjang (9:1) terbukti secara klinis memelihara lingkungan usus yang baik serta mendukung fungsi pencernaan dan sistem imun.^{31,32,33,34}

Terkait dengan manfaat kesehatan aktual bagi bayi, prebiotik spesifik telah menunjukkan efek imunomodulator dalam beberapa studi terhadap bayi yang mengalami berbagai kondisi seperti dermatitis atopi, infeksi, dan inflamasi.^{3,20} Beberapa uji coba juga melaporkan bahwa pemberian OS prebiotik dalam susu formula dapat mengurangi episode menangis pada bayi yang mengalami kolik.³⁶



OS, oligosakarida; SCFA, asam lemak rantai pendek.

Gambar 12. Oligosakarida prebiotik memperbaiki konsistensi dan transit feses.

- a Efek osmosis disebabkan oleh degradasi oligosakarida menjadi molekul-molekul yang lebih kecil.
- b Kandungan air dari bakteri tergolong ting saluran cerna. Bakteri meningkatkan biomassa feses.
- c Gas yang dihasilkan melalui fermentasi meningkatkan massa feses sehingga terperangkap di dalam usus dalam ukuran besar, mendorong massa feses dengan bertindak sebagai pompa pendorong.

Hubungan antara mikrobiota usus yang sehat dan perkembangan sistem imun yang baik tampaknya menjelaskan manfaat prebiotik terkait sistem imun yang diamati.³⁷ Kemampuan OS untuk berinteraksi dengan dan memodulasi sistem imun secara langsung juga turut berperan.¹

Makalah posisi dari Komite Nutrisi Perhimpunan Gastroenterologi, hepatologi, dan Nutrisi Anak Eropa (ESPGHAN) mengenai prebiotik³⁸ menyimpulkan bahwa bukti yang ada menunjukkan

bahwa suplementasi scGOS/lcFOS (9:1) menghasilkan jumlah koloni *Bifidobacterium* yang lebih tinggi pada feses serta meningkatkan konsistensi dan frekuensi feses, tetapi relevansi klinis bagi temuan ini masih belum diketahui. Konsensus yang berkembang adalah bahwa menghindari disbiosis dan mengupayakan mikrobiota usus (dan karakteristik feses terkait) agar sedekat mungkin dengan mikrobiota usus bayi sehat yang menerima ASI merupakan tujuan klinis yang utama. Relevansi klinis dari mikrobiota usus yang sehat menjadi semakin jelas. Misalnya, uji klinis terbaru menunjukkan bahwa pemberian scGOS/lcFOS pada bayi dapat efektif dalam menekan risiko berkembangnya infeksi dan kondisi alergi tertentu seperti dermatitis atopi.^{38,39}

2. Probiotik

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang diberikan dalam jumlah cukup, mengoloniasi usus, dan memberikan efek biologis yang menguntungkan bagi tubuh.^{13,40} Dalam beberapa dekade terakhir, kemajuan besar telah terjadi dalam mengarakterisasi probiotik spesifik dan memahami cara kerja mereka serta efeknya terhadap kesehatan.¹³ Penggunaan probiotik pada lingkungan anak-anak mengalami kenaikan tiga kali lipat dalam 5 tahun terakhir.³

Probiotik ditambahkan ke beragam jenis makanan, terutama produk susu dan susu formula, dan juga tersedia sebagai suplemen makanan dalam bentuk kapsul atau tablet.¹⁴ Probiotik yang paling umum digunakan dalam suplemen dan makanan saat ini di antaranya spesies yang berasal dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*.^{3,13}

Mikroorganisme probiotik dapat memengaruhi mikrobiota dengan mengolonisasi usus, serta mencegah pertumbuhan bakteri patogen secara berlebihan. Hal ini dapat dilakukan melalui beberapa cara, di antaranya:^{13,14}

- Berkompesi untuk mendapatkan nutrisi
- Secara kompetitif menghambat penempelan bakteri patogen ke sel epitel
- Mengurangi pH usus sehingga menekan pertumbuhan bakteri patogen tertentu
- Mengubah gula menjadi produk sampingan fermentasi dengan khasiat menghambat
- Mensekresikan senyawa antimikroba
- Menstimulasi produksi senyawa antimikroba pada inang.

Probiotik juga dapat membantu mengurangi inflamasi di dalam usus, menstimulasi sistem imun, memproduksi substrat seperti vitamin bagi pertumbuhan inang, dan memengaruhi fungsi pelindung usus.¹³

Efek probiotik yang menguntungkan juga sangat bergantung pada galur (strain), dosis, dan kondisi penggunaannya. Probiotik saat ini tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin dalam nutrisi bayi karena kurangnya bukti yang konklusif. Namun demikian, sekarang terdapat bukti luas yang mendukung penggunaan suplementasi probiotik untuk mencegah NEC pada bayi,⁴¹ dan penggunaan galur probiotik spesifik pada bayi dan anak-anak yang mengalami diare akibat infeksi atau antibiotik.³ Manfaat pemberian probiotik lainnya yang dihipotesiskan, di antaranya manfaat bagi sistem imun dan alergi, masih belum dikuatkan, tetapi bukti awal telah menunjukkan lebih banyak manfaat yang menjanjikan dalam pencegahan utama penyakit, daripada pengobatan bagi penyakit yang sudah ada.³

3. Sinbiotik

Pendekatan sinbiotik melibatkan penggunaan kombinasi prebiotik dan probiotik.¹⁶ Telah dikemukakan bahwa pendekatan ini dapat membantu memastikan kelangsungan hidup bakteri probiotik dan mendorong kolonisasi dan pertumbuhan mereka.¹ Beberapa studi telah menunjukkan adanya peran sinbiotik yang menguntungkan dalam mencegah dan/atau mengobati infeksi dan demam, gangguan alergi seperti dermatitis atopi dan asma, diare, serta defisiensi zat besi pada bayi dan balita.^{1,42}

4. Postbiotik (fermen aktif)

Postbiotik (fermen aktif) adalah produk yang dibuat dari atau melibatkan mikroorganisme yang bermanfaat seperti produk fermentasi, tetapi tidak mengandung bakteri hidup.^{1,16} Pendekatan postbiotik juga diminati sebagai cara untuk memodifikasi secara menguntungkan komposisi mikrobiota usus pada bayi¹⁶ karena senyawa ini diketahui memberikan khasiat imunomodulator.¹

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, terdapat inkonsistensi terkait manfaat klinis dari suplementasi prebiotik, probiotik, dan sinbiotik. Hal ini sebagian dapat dijelaskan dengan fakta bahwa studi menggunakan beragam komposisi komponen ini, dengan dosis yang berbeda, dan dalam kondisi penyakit yang berbeda, sehingga menyulitkan untuk menarik kesimpulan yang kuat.¹⁴ Di samping itu respons setiap orang cenderung berbeda, sehingga setiap orang memiliki mikrobiota yang unik yang dipengaruhi oleh beragam faktor genetik dan lingkungan. Upaya terus dilakukan untuk menentukan probiotik dan prebiotik manakah, dan apa kombinasi keduanya, yang paling bermanfaat dalam menjaga kesehatan ibu dan anak, serta mencegah dan mengobati berbagai kondisi penyakit pada bayi dan orang dewasa.

Postbiotik

- Produk fermentasi mikroba (tidak mengandung bakteri hidup)
- Aktivitas enzimatik
- Dapat memiliki khasiat imunomodulator

Probiotik

- Mencegah pertumbuhan bakteri patogen secara berlebihan
 - Bersaing mendapatkan nutrisi dan prebiotik
 - Menghambat secara kompetitif penempelan patogen pada epitelium
 - Menurunkan pH sehingga menekan pertumbuhan patogen
 - Memproduksi senyawa antimikroba
 - Menstimulasi produksi senyawa antimikroba pada inang
- Dapat membantu mengurangi inflamasi, menstimulasi sistem imun, dan menghasilkan nutrisi yang bermanfaat basaluran cerna inang

Prebiotik

- Menstimulasi pertumbuhan mikroorganisme menguntungkan dan menekan pertumbuhan patogen
- Memengaruhi profil SCFA usus dan profil pH agar serupa dengan bayi-bayi yang menerima ASI
- Dapat memiliki efek imunomodulator dalam berbagai kondisi seperti eksim, infeksi, inflamasi, dan ketidaknyamanan pencernaan

Sinbiotik

- Pendekatan yang menggunakan kombinasi pre- dan probiotik
- Pemberian bersama dengan prebiotik dapat membantu memastikan kelangsungan hidup probiotik
- Dapat memiliki peran yang menguntungkan dalam mencegah/mengobati infeksi dan kondisi alergi dan diare



SCFA, lemak rantai pendek.

Gambar 13. Usulan mekanisme kerja prebiotik, probiotik, sinbiotik, dan postbiotik pada bayi.^{1,3,4,13,14,16,37,42,43}

Kesimpulannya, ESPGHAN telah menyebutkan bahwa suplementasi probiotik dan prebiotik pada bayi dapat memodulasi secara positif mikrobiota usus dan tampaknya terbilang aman.³⁸ ESPGHAN juga mendorong lebih banyak studi untuk mendukung penggunaan rutin susu formula bayi yang mengandung probiotik dan/atau prebiotik. Namun demikian, Organisasi Alergi Dunia (World Allergy Organization) telah menetapkan adanya keuntungan dari penggunaan probiotik di masa bayi, khususnya berkenaan dengan pencegahan eksim, serta menyarankan penggunaan probiotik pada ibu hamil yang berisiko tinggi melahirkan anak yang lagi, atau yang sedang menyusui bayi yang berisiko tinggi alergi.⁴⁴

Intisari bab

1. ASI mengandung berbagai jenis senyawa berbeda, di antaranya karbohidrat (misalnya laktosa, oligosakarida prebiotik [HMOS]), asam lemak (termasuk asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang), nukleotida, protein (misalnya antibodi, sitokin, lakoferin), mikroba, makrofag, dan sel punca.
2. ASI mengandung setidaknya 200 HMOS dengan karakter yang berbeda; namun demikian, lebih dari 1.000 struktur dapat diestimasikan berdasarkan metode analitik terbaru. HMOS ini dapat mendorong pertumbuhan dan proliferasi bakteri komensal dalam usus bayi, khususnya *Bifidobacteria*, sambil terus membantu mencegah pertumbuhan dan proliferasi bakteri patogen.
3. ASI juga mengandung bakteri dari berbagai genus, di antaranya *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*; bakteri ini tampaknya memainkan peran dalam mengolonisasi usus bayi baru lahir.
4. Diyakini bahwa mikroorganisme masuk ke dalam ASI melalui kontak dengan mikrobiota rongga mulut bayi selama menyusui, dan dari usus ibu melalui rute sistemik.
5. Prebiotik adalah senyawa makanan yang tidak dapat dicerna, terutama OS yang dapat menstimulasi pertumbuhan dan proliferasi bakteri menguntungkan di dalam usus.
6. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang diketahui terdapat di dalam usus yang sehat, yang, jika terdapat dalam jumlah yang cukup, dapat membantu mengolonisasi usus dan memberikan efek biologis yang menguntungkan. Probiotik terdiri dari jenis bakteri menguntungkan yang diketahui terdapat dalam usus yang sehat, khususnya *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*.

7. Sinbiotik merupakan kombinasi antara probiotik dan prebiotik.
8. Dengan menambahkan bakteri menguntungkan dan/atau mendukung pertumbuhan mereka, prebiotik, probiotik, dan sinbiotik dapat membantu memodulasi mikrobiota usus pada bayi.
9. Beberapa bukti menunjukkan bahwa prebiotik, probiotik, dan sinbiotik dapat membantu meningkatkan kesehatan usus, mengurangi gangguan pencernaan, dan membantu mencegah terjadinya infeksi dan alergi.

Materi sumber dan bacaan lebih lanjut

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263-265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S-849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S-1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65-74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1-186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63-77.
9. Le Hu  rou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23-36.
10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423-35.

11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005;135:1-4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435-454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14: 795-799.
18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011;128:e1520-e1531.

19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:578S-585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007;137:2420-2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: 1098-1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 201;104:Suppl 2: S1-S63.

27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Buco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1277-1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):561S-71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2: S8-17.
33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999;26:307-333.

34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699-722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304-1310.
37. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117-S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791-797.
40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroentrol Hepatol.* 2014;11:506-514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:672-674.

42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921-1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40: 795-804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

Bab 5

Gambaran umum dan
potensi masa depan

Ringkasan

Sebagaimana dibahas dalam buku ini, perkembangan usus yang sehat dan fungsi usus yang optimal sangat penting bagi kesehatan bayi, tumbuh kembangnya secara keseluruhan, dan juga menjadi faktor utama bagi cerna kesehatan jangka panjang. Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa komposisi dan fungsi optimal mikrobiota usus merupakan aspek penting bagi kesehatan usus karena perannya dalam pencernaan nutrisi, pertahanan terhadap patogen, perkembangan sistem imun, homeostasis, kesehatan psikologis, dan kesehatan secara umum.

Pemahaman kita yang semakin meningkat tentang peran mikrobiota usus dalam kesehatan dan penyakit memberikan target terapeutik yang rasional baik pada bayi maupun orang dewasa. Modulasi secara sengaja terhadap komposisi mikrobiota usus dengan menggunakan prebiotik, probiotik, dan sinbiotik telah terbukti memfasilitasi komposisi mikrobiota yang lebih sehat, dan semakin banyak studi yang menunjukkan hubungan antara modulasi mikrobiota usus yang positif dengan pencegahan dan pengobatan berbagai gangguan, termasuk alergi, infeksi, dan gangguan fungsional gastrointestinal.^{1,2}

Potensi riset di masa depan

Riset lebih lanjut akan meningkatkan pemahaman kita tentang apa yang secara spesifik membentuk mikrobiota usus yang sehat, stabil, dan beragam, perubahan spesifik apa saja yang didorong oleh faktor-faktor lingkungan, dan bagaimana berbagai perubahan ini memengaruhi fungsi mikrobiota dan interaksi inang-mikroba terhadap kesehatan dan penyakit. Studi longitudinal skala besar dan jangka panjang diperlukan untuk semakin memperjelas persoalan penting ini.³

Studi klinis menghadapi berbagai tantangan, termasuk keanekaragaman antar-individu dan antar-negara terkait komposisi

mikrobiota usus, dan fakta bahwa, meskipun pengambilan sampel feses merupakan metode yang relatif mudah untuk menganalisis komposisi mikrobiota, tetapi metode ini tidak benar-benar mencerminkan perubahan di dalam usus.⁴ Riset di masa depan hendaknya difokuskan pada berbagai metode berbeda untuk mengambil sampel dari usus atau menghubungkan komposisi feses dengan komposisi usus sesungguhnya.⁵

Sejumlah pertanyaan tetap belum terjawab dan memerlukan riset lebih lanjut:

1. Sumber-sumber mikroba usus yang penting dan pentingnya jendela kesempatan kolonisasi temporer.
2. Penanda biologis: Sebagaimana kebanyakan bidang kedokteran, riset penanda biologis tengah dilakukan di bidang kolonisasi mikroba usus dan penyakit.³ Melalui penanda biologis, ini peneliti dapat memantau status fisiologis dan memilih pasien atau individu spesifik untuk menjalani intervensi tertentu, atau pendekatan preventif, berdasarkan keberadaan atau ketiadaan penanda ini. Riset lebih lanjut terhadap komposisi komunitas mikroba, ‘ciri khas’ mikrobiota individu, dan interaksi spesifik antar-mikroba berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai penanda biologis. Metabolit dari aktivitas mikroba juga terbukti bermanfaat. Profil genetik organisme juga memberikan informasi penting yang dapat digunakan sebagai penanda di masa mendatang.³
3. Diperlukan riset lebih lanjut terhadap disbiosis dan mekanisme kerentanan penyakit; apakah mendapatkan mikroba yang tidak baik dapat menyebabkan penyakit, atau apakah hilangnya mikroba komensal yang menguntungkan akan mendukung kolonisasi mikroba yang tidak baik? Ketika

- disbiosis terjadi melalui penyakit, penggunaan antibiotik, atau kejadian lainnya, dapatkah mikrobiota usus kembali sehat?
4. Apakah keragaman mikroba yang tinggi berkaitan dengan perlindungan terhadap penyakit di usia dewasa, relevansinya di awal kehidupan masih kontroversial karena keragaman mikroba pada bayi yang menerima ASI tergolong rendah. Studi di masa mendatang hendaknya diarahkan pada bagaimana keragaman mikroba berevolusi seiring dengan waktu dan kapan tepatnya keragaman mikroba yang rendah berisiko terhadap kesehatan.
 5. Temuan baru menunjukkan bahwa mikrobioma usus adalah faktor penyebab kwashiorkor (defisiensi protein pada anak-anak).⁶ Namun demikian, peneliti juga perlu menyelidiki peran mikrobiota usus dalam status malnutrisi lainnya dan pengaruhnya terhadap defisiensi nutrisi spesifik.
 6. Hingga saat ini hanya keterkaitan antara ciri khas mikroba spesifik dan status kesehatan, seperti obesitasalergi, atau gangguan suasana hati, dll yang dapat dibuat. Hubungan sebab akibat masih memerlukan penelitian lebih lanjut.
 7. Riset di masa mendatang diperlukan untuk lebih memahami peran mikrobiota usus selama kehamilan dan pada hasil kehamilan. Studi tambahan juga akan diperlukan untuk menentukan mekanisme yang tepat bagaimana mikroba mengolonisasi usus dari berbagai sumber yang berbeda.⁷ Misalnya, peneliti masih berupaya menetapkan proses yang digunakan mikroba dari mikrobiota usus ibu untuk bergerak menuju ASI.⁸ Studi yang demikian itu juga akan

membantu mengungkapkan cara mikroba berkomunikasi dengan sistem imun dan sistem saraf pusat,⁹ peran yang dimainkan oleh metabolit mikroba tampaknya menawarkan bidang penyelidikan yang menjanjikan.¹⁰

8. Aspek lain yang masih belum terjamah dari riset mikrobiota usus melibatkan evaluasi komponen lain seperti jamur dan virus.¹¹ Riset terbaru telah menunjukkan bahwa virus eukariotik tertentu di dalam usus juga dapat berperan dalam meningkatkan kesehatan dan melawan infeksi.¹² Pada akhirnya, para peneliti terus menyelidiki potensi untuk memodulasi mikrobiota usus dengan prebiotik, probiotik, dan sinbiotik. Pencarian berlanjut untuk menemukan kandidat probiotik baru dan campuran yang dapat ditambahkan ke asupan makanan bayi untuk mendukung kesehatan jangka pendek dan jangka panjang.
9. ESPGHAN menganjurkan adanya kebutuhan studi lebih lanjut untuk menentukan dosis optimal dan durasi pemberian susu formula bayi yang disuplementasi pre- dan probiotik, serta keamanannya untuk jangka panjang.¹³

Kemajuan medis akan meningkatkan pemahaman kita terhadap kesehatan usus di awal kehidupan dan pada akhirnya mendukung kesehatan usus dan kebugaran secara umum selama tahun-tahun perkembangan penting dan seterusnya.

Materi sumber dan bacaan lebih lanjut

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:E2329-E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548-554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
9. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54–62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538–548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. Anenteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94–98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238–225.

KESEHATAN SALURAN CERNA DI AWAL KEHIDUPAN merupakan buku seri pendidikan yang menyoroti kesehatan saluran cerna selama 1000 hari pertama kehidupan, yakni periode kritis perkembangan manusia yang menjadi fondasi bagi kesehatan dan kebugaran seumur hidup.

PENTINGNYA MIKROBIOTA USUS DAN NUTRISI UNTUK PERKEMBANGAN DAN KESEHATAN DI MASA DEPAN merupakan buku pertama dari seri ini dan memberikan gambaran umum mengenai perkembangan usus di awal kehidupan, peran mikrobiota usus, dan bagaimana pengaruhnya terhadap kesehatan jangka pendek dan jangka panjang.

Buku Essential Knowledge Briefings oleh Wiley adalah panduan ilmiah yang memberikan wawasan utama dalam bidang spesialisasi khusus. Versi elektronik dari buku-buku ini juga disediakan secara gratis di www.essentialknowledgebriefings.com

Isi karya ini ditujukan untuk mendukung riset ilmiah umum, pemahaman, dan pembahasan semata dan tidak ditujukan sebagai dan hendaknya tidak dimanfaatkan untuk merekomendasikan atau mempromosikan metode spesifik, diagnosis, atau pengobatan oleh dokter untuk pasien tertentu. Penerbit, editor, dan penulis tidak memberikan pernyataan atau jaminan berkenaan dengan keakuratan atau kelengkapan isi dari karya ini dan secara khusus menafikan semua jaminan, termasuk tetapi tidak terbatas pada jaminan tersirat atau kecocokan untuk tujuan tertentu. Dengan memperhatikan riset yang sedang berjalan, modifikasi peralatan, perubahan peraturan pemerintah, dan alur informasi yang konstan menyangkut penggunaan obat, peralatan, dan perangkat, pembaca diminta untuk meninjau kembali dan mengevaluasi informasi yang tertera di dalam sisipan kemasan atau petunjuk untuk setiap obat, peralatan, atau perangkat, untuk melihat, antara lain, perubahan apa pun di dalam petunjuk atau indikasi penggunaan dan untuk peringatan dan langkah pencegahan tambahan. Pembaca harus berkonsultasi dengan spesialis bila perlu. Kenyataan bahwa suatu organisasi atau situs web disebutkan di dalam karya ini sebagai kutipan dan/atau sumber informasi lebih lanjut yang potensial bukan berarti bahwa editor, penulis, atau penerbit menyertui informasi yang disediakan atau rekomendasi yang diberikan oleh organisasi atau situs web tersebut. Selanjutnya, pembaca harus menyadari bahwa situs web Internet yang tercantum dalam karya ini dapat mengalami perubahan atau tidak lagi tersedia saat karya ini ditulis dan saat dibaca. Tidak ada jaminan yang dibuat atau ditawarkan oleh pernyataan promosi apa pun di dalam karya ini. Baik penerbit, editor, atau penulis tidak bertanggung jawab atas kerugian apa pun yang timbul dari sini.



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY