

**SYSTEMATIC REVIEW**  
**PERAN *HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES* (HMO)  
TERHADAP SISTEM IMUN PADA BAYI**

**ANDI SRI WAHYUNI  
K021171002**



**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

*SYSTEMATIC REVIEW*  
**PERAN *HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES* (HMO)  
TERHADAP SISTEM IMUN PADA BAYI**

ANDI SRI WAHYUNI  
K021171002



*Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar  
Sarjana Kesehatan Masyarakat*

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI  
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Ujian Skripsi dan disetujui untuk diperbanyak sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Gizi pada Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Makassar.

Makassar, 26 April 2022

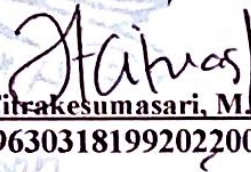
Tim Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II



Prof. Dr. dr. Abdul Razak Thaha, M.Sc  
NIP.194903231977031002



Dr. dr. Citrakesumasari, M.Kes., Sp.GK  
NIP. 196303181992022001

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Gizi  
Fakultas Kesehatan Masyarakat  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Citrakesumasari, M.Kes., Sp.GK  
NIP.196303181992022001

## PENGESAHAN TIM PENGUJI

Skripsi ini telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Ujian Skripsi Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Makassar pada hari Rabu, 18 April 2022.

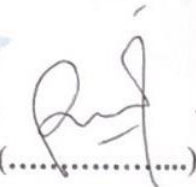
Ketua : Prof. Dr. dr. Abdul Razak Thaha, M.Sc

  
(.....)

Sekretaris : Dr.dr.Citrakesumasari, M.Kes.,Sp.GK

  
(.....)

Anggota : Rahayu Indriasari, SKM., MPH.CN.,Ph.D

  
(.....)

Dr. Healthy Hidayanty, S.KM., M.Kes

  
(.....)

## SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andi Sri Wahyuni  
NIM : K021171002  
Fakultas : Kesehatan Masyarakat  
Hp : 082283569239  
E-mail : andisriwhyni77@gmail.com

Dengan ini menyatakan bahwa karya tulisan saya yang berjudul **“SYSTEMATIC REVIEW PERAN HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES (HMO) TERHADAP SISTEM IMUN PADA BAYI”** adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain, bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 April 2022



Andi Sri Wahyuni

## RINGKASAN

Universitas Hasanuddin  
Fakultas Kesehatan Masyarakat  
Program Studi Ilmu Gizi  
Makassar, Maret 2022

Andi Sri Wahyuni

**“Peran *Human Milk Oligosaccharides* terhadap Sistem Imun pada Bayi”**

(*x + 108 + 8 tabel + 13 lampiran*)

Pemberian ASI eksklusif selama enam bulan untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian pada bayi. Salah satu komponen dalam ASI yang memberikan komposisi bioaktif pada tubuh bayi yaitu *Human Milk Oligosakarida*. Namun, komposisi ASI yang berubah terus-menerus sepanjang laktasi dan beradaptasi untuk memenuhi nutrisi kebutuhan nasional neonatus dalam pertumbuhan dan perkembangan yang sehat juga akan berpengaruh pada komposisi HMO. Struktur HMO sangat berfungsi untuk kekebalan bayi dan perkembangan bayi. HMO merupakan salah satu *prebiotic* yang penting pada sistem pencernaan yang mendominasi bakteri baik, berperan pada pelindung sel epitel dan berdampak baik secara langsung maupun tidak langsung pada sistem kekebalan tubuh bayi yang dapat mencegah berbagai infeksi terjadi dalam tubuh.

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengkaji tentang peran HMO terhadap sistem imun pada bayi yang ditinjau dari struktur dan faktor-faktor yang mempengaruhi HMO. Jenis penelitian ini adalah *systematic review* yang dilakukan berdasarkan PRISMA *flow diagram*. Sebanyak enam artikel yang *eligible* yang diidentifikasi terbitan 2016-2021. Terdapat tiga artikel yang menggunakan menggunakan desain RCT dan tiga artikel menggunakan desain *cohort studies* dan jumlah sampelnya 16-395 sampel.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa peran HMO-mikroba usus pada bayi akan mempengaruhi potensi sinbiotik kombinasi pra dan probiotik dalam sistem pencernaan bayi, pencegah terjadinya infeksi dari mikroorganisme yang dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh, untuk memodulasi komposisi *gut microbiota* serta peran protektif terhadap alergi dan autoimun. Struktur *Human Milk Oligosaccharides* dalam ASI eksklusif disusun oleh kombinasi 5 monosakarida utama *Human Milk Oligosaccharides* yaitu glukosa (Glc), galaktosa (Gal), N-acetylglucosamine (GlcNAc), fucose (Fuc) dan asam N-acetylneuraminic (sialic acid, SA). Adapun struktur yang paling utama ialah 2'-*fucosyllactose* (2'-FL) dan 3'-*fucosyllactose* (3'FL) adalah bagian dari *fucosylated*, sedangkan *Lacto-N-neotetraose* (LNnT) *netral non-fucosylated*. Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi struktur *Human Milk Oligosaccharides* yaitu faktor dari ibu berdasarkan faktor genetik, proses persalinan dan proses laktasi sedangkan faktor dari bayi berdasarkan umur dan jenis kelamin serta faktor lingkungan berdasarkan letak geografisnya.

**Kata Kunci** : *Human Milk Oligosaccharides*, ASI Eksklusif, sistem imun  
**Daftar Pustaka** : 67 (2006 – 2022)

## KATA PENGANTAR

Syukur *Alhamdulillah* rabbil'alamiin, segala puji bagi Allah SWT penguasa alam semesta yang telah melimpahkan berkah dan rahmat-Nya yang luar biasa kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi *Systematic Review* yang berjudul “**Peran Human Milk Oligosaccharides (HMO) terhadap Sistem Imun pada Bayi**” dengan baik.

Penyusunan Skripsi *systematic review* ini bisa selesai karena tidak lepas dari bantuan, support, arahan, serta bimbingan baik dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penyusun ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya yang telah diberikan dalam setiap langkah yang dilakukan penulis.
2. Ibunda Hj. Marhawana, SKM dan Ayahanda H. Andi Syamsuddin,SH., Kakak Andi Eka Setiawan, ST., dan Andi Misna Safryana, S.Farm, Apt., Adik Andi Muhammad Fahrur Abdillah yang tercinta dan sayangi yang telah memberikan banyak nasihat, do'a, serta dukungan moril maupun materiil agar penulis dapat menuntut ilmu, sehingga penyusunan Skripsi *systematic review* ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. Bapak Prof. Dr. dr. Abd. Razak Thaha, M.Sc., selaku dosen pembimbing I yang senantiasa ikhlas meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, saran, arahan, serta motivasi kepada penulis.

4. Ibu Dr. dr. Citrakesumasari, M.Kes., selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktunya dengan ikhlas dan luar biasa memberikan bimbingan, saran, arahan, nasehat, dan petunjuknya kepada penulis.
5. Ibu Mesra Rahayu, SKM., M.Kes., yang senantiasa ikhlas meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan yang sangat-sangat luar biasa, sabar dalam membimbing penulis, memberikan arahan, nasehat, serta motivasi yang membuat penulis tidak putus asa selama pengerjaan Skripsi.
6. Ibu Marini Amalia Mansur, S.Gz.,MPH., yang meluangkan waktunya dengan ikhlas untuk memberikan bimbingan, masukan, serta mengarahkan penulis dalam menyelesaikan Skripsi.
7. Seluruh Dosen dan staf pengajar Jurusan Ilmu Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang telah mendidik dan memberikan ilmunya hingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
8. Ita Sajek Prayekti, Nurhilda Resky Awalia S, Salwa Fiqhyardini, selaku teman penulis se-pembimbing dan se-perjuangan yang luar biasa telah meluangkan waktunya, membantu dan saling support dalam penyelesaian Skripsi.
9. Vivid, Meme, Lisa, Nurul, Ika, Uppi, Sasmi, Ainun, Iga, Cuwi, Amanah, Nande, Nindi, Tami, selaku sahabat AWM yang luar biasa, dan sabar menemani selama 8 semester hampir 4 tahun yang selalu bersama-sama memberikan support, motivasi, arahan, masukan, kritikan, canda, duka dan mengukir kisah yang sangat indah, tidak bisa dilupakan selama perkuliahan,



telah memberikan arti cinta dan persahabatan yang tulus. Dalam proses Skripsi mereka sangat membantu penulis.

10. Vici, Musda, Rahmi, Ramdan, Igo, Adit, Ilham, Sari, Riswan, Sari, Aw, Abdan, selaku sahabat SMA yang sangat support, meringkan beban pikiran, serta telah memberikan arti cinta dan persahabatan yang tulus. Selama proses penulisan Skripsi mereka sangat membantu penulis.

11. Dan kepada seluruh pihak-pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu penulis dalam penyelesaian Skripsi ini.

Tak ada gading yang tak retak, Karya sederhana ini masih jauh dari kata kesempurnaan. Oleh karena itu penyusun sangat terbuka dalam menerima kritik dan saran yang membangun untuk dijadikan sebagai bahan evaluasi sehingga untuk perbaikan di masa yang akan datang. Untuk itu penulis ucapkan banyak terima kasih.

Akhir kata dari penulis, semoga Skripsi *Systematic Review* ini dapat bermanfaat dan diterima bagi banyak pihak. Wassalam.

Makassar, 10 Maret 2021

Andi Sri Wahyuni

K021171002

## DAFTAR ISI

<b>RINGKASAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah.....	9
C. Tujuan Penelitian .....	10
D. Manfaat Penelitian .....	10
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>11</b>
A. Tinjauan Umum Tentang Sistem Imun.....	11
B. Tinjauan Umum Tentang Asi.....	19
C. Tinjauan Umum Tentang <i>Human Milk Oligosaccharides</i> (HMO).....	31
D. Sintesa Penelitian .....	36
E. Kerangka Teori.....	42
<b>BAB III KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>43</b>
A. Kerangka Konsep.....	43
B. Dasar Pemikiran Variabel .....	43
C. Definisi Operasional .....	44
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>46</b>
A. Jenis Penelitian.....	46
B. Procol .....	46
C. Kriteria Kelayakan .....	47
D. Strategi Pencarian.....	48
E. Prosedur Pengelolaan Kepustakaan .....	51
F. Analisis Data .....	55

<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>56</b>
A. Hasil Penelitian .....	56
B. Pembahasan.....	69
<b>BAB VI PENUTUP .....</b>	<b>80</b>
A. Kesimpulan .....	80
B. Saran.....	82
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>83</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1</b> Sintesa Penelitian .....	36
<b>Tabel 3.1</b> Definisi Operasional.....	44
<b>Tabel 4.1</b> Kriteria Inklusi dan Eksklusi Berdasarkan PICOS <i>Framework</i> .....	47
<b>Tabel 4.2</b> Kata Kunci.....	48
<b>Tabel 4.3</b> Kombinasi Kata Kunci pada <i>Database</i> .....	50
<b>Tabel 5.1</b> Karakteristik Studi.....	57
<b>Tabel 5.2</b> Karakteristik Sampel ada Artikel yang Dikaji .....	60
<b>Tabel 5.3</b> Struktur dan Faktor-faktor yang Mempengaruhi HMO .....	63

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Kerangka Teori Penelitian .....	42
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Konsep Penelitian.....	43
<b>Gambar 4.1</b> PRISMA Flow Diagram .....	52

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1</b> Formulir Penilaian Kualitas RCT .....	90
<b>Lampiran 2</b> Formulir Penilaian Kualitas <i>Cohort Studies</i> .....	91
<b>Lampiran 3</b> Formulir Penilaian Kualitas RCT .....	92
<b>Lampiran 4</b> Formulir Penilaian Kualitas <i>Cohort Studies</i> .....	93
<b>Lampiran 5</b> Formulir Penilaian Kualitas <i>Cohort Studies</i> .....	94
<b>Lampiran 6</b> Formulir Penilaian Kualitas RCT .....	95
<b>Lampiran 7</b> Penelusuran Tahap Identifikasi.....	96
<b>Lampiran 8</b> Penelusuran Tahap Skrining .....	99
<b>Lampiran 9</b> Penelusuran Tahap <i>Eligibility</i> .....	101
<b>Lampiran 10</b> Dokumentasi Proses Skrining Artikel Tahap Dua.....	102
<b>Lampiran 11</b> Dokumentasi Proses Skrining Artikel Tahap Tiga .....	103
<b>Lampiran 12</b> Dokumentasi Artikel Jurnal yang Terindeks .....	104
<b>Lampiran 13</b> Dokumentasi <i>History</i> Pencarian dan Penelusuran Literatur .....	105

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Salah satu indikator derajat kesehatan dan kesejahteraan masyarakat suatu daerah atau bangsa ialah kematian bayi, indikator ini dapat menggambarkan situasional pelayanan kesehatan secara umum di suatu wilayah (Abdiana, 2015). Angka Kematian Bayi (AKB) juga dapat menggambarkan kondisi sosial ekonomi masyarakat setempat, karena bayi adalah kelompok usia yang paling rentan terkena dampak dari perubahan lingkungan maupun sosial ekonomi (Sukamti and Riano, 2015).

*Data World Health Organization (WHO)* pada tahun 2015, menunjukkan kematian bayi memiliki proporsi sebesar 75% dari 4,5 juta kematian balita di dunia. Risiko kematian anak sebelum tahun pertamanya tertinggi pada wilayah Afrika (55 per 1000 kelahiran hidup), lima kali lebih tinggi dari pada di wilayah Eropa. Secara global, angka kematian bayi telah menurun yaitu 63 per 1000 kelahiran hidup tahun 1990 ke 32 per 1000 kelahiran hidup pada tahun 2015. Tiap tahun kematian balita menurun dari 8,9 juta di tahun 1990 ke 4,5 juta pada tahun 2015.

Kematian bayi dalam rentang usia 0-28 hari (*neonatal*) di Indonesia pada tahun 2017 sebanyak 10.294, tahun 2018 sebanyak 23.729, tahun 2019 sebanyak 20.244, tahun 2020 sebanyak 20.266 dan tahun 2021 sebanyak 24.060 bayi meninggal (Kemenkes, 2021). Kematian bayi dikaitkan dengan berbagai faktor seperti kesehatan ibu, kondisi sosial ekonomi, dan praktek

kesehatan masyarakat. Berdasarkan profil kesehatan Indonesia dijelaskan bahwa beberapa penyebab kematian bayi dapat bermula dari masa kehamilan.

Penyebab kematian bayi yang terbanyak adalah disebabkan pertumbuhan janin yang lambat, kekurangan gizi pada janin, kelahiran prematur dan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) sedangkan penyebab lainnya yang cukup banyak terjadi adalah kejadian kurangnya oksigen dalam rahim (hipoksia intrauterus) dan kegagalan nafas secara spontan dan teratur pada saat lahir atau beberapa saat setelah lahir (asfiksia lahir) (Dinkes, 2014). Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS), mayoritas atau 35,2% kematian balita *neonatal* karena berat badan lahir rendah. Kematian balita *neonatal* akibat *asfiksia* sebesar 27,4%, kelainan *kongenital* 11,4%, infeksi (diare) 3,4%, tetanus neonatorium 0,03% dan lainnya 22,5% (BPS, 2021).

Dari data tersebut maka diketahui salah satu penyebab kematian bayi adalah diare. Penyakit diare umumnya disebabkan oleh virus dan bakteri yang akan mempengaruhi sistem pencernaan. Indonesia memperoleh peringkat 59 dari 135 negara di dunia yang mengalami kematian akibat diare. Berdasarkan Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT), Studi Morbiditas dan Riset Kesehatan Dasar mendapatkan bahwa dari tahun ke tahun mengalami fluktuatif pada insiden diare dibuktikan dari tahun 2016 sebanyak 36,9%, tahun 2017 sebanyak 40,07%, tahun 2018 sebanyak 40,90%, tahun 2019 sebanyak 11,0% dan pada tahun 2020 sebanyak 28,9% balita (Kemenkes, 2020).



Angka kejadian dan kematian akibat diare yang meningkat, perlu upaya kesehatan anak secara terpadu, menyeluruh, dan berkesinambungan. Oleh karena itu, pemerintah membuat program untuk mengurangi hal tersebut yaitu program tatalaksana penderita diare di tatanan rumah tangga salah satunya yaitu dengan pemberian ASI pada bayi.

Pemberian Air Susu Ibu (ASI) secara eksklusif sejak kelahiran. *United Nation Children Fund* (UNICEF) dan WHO merekomendasikan pemberian ASI eksklusif selama enam bulan untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian bayi. Makanan padat sebaiknya diberikan ketika bayi sudah berumur enam bulan dan pemberian ASI dilanjutkan sampai umur dua tahun.

*The American Academy of Pediatrics* (AAP) dan pemerintah Indonesia juga merekomendasikan pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan dan diikuti dengan pemberian ASI yang didampingi dengan makanan tambahan sampai 1 tahun atau lebih. *United Nations Children Fund* (Unicef) menyatakan bahwa pemberian ASI secara optimal berpotensi mencegah 1,4 juta kematian anak usia di bawah lima tahun setiap tahunnya (Unicef, 2010).

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ASI eksklusif secara tidak langsung juga mampu mencegah angka morbiditas pada bayi secara bertahap. Namun dari Data World Health Organization (WHO) tahun 2016 menunjukkan rata-rata pemberian ASI eksklusif di dunia berkisar 38%. Di Indonesia, sebanyak 96% perempuan telah menyusui anak dalam kehidupan mereka, namun hanya 42% yang mendapatkan ASI eksklusif (PAS, 2018).

Pada tahun 2020 WHO kembali memaparkan data berupa angka pemberian ASI eksklusif secara global, walaupun telah ada peningkatan, namun angka ini tidak meningkat cukup signifikan, yaitu sekitar 44% bayi usia 0-6 bulan di seluruh dunia yang mendapatkan ASI eksklusif selama periode 2015-2020 dari 50% target pemberian ASI eksklusif menurut WHO. Di Indonesia masih berada angka 67,75% pada tahun 2019 dan belum mencapai target 80%. Masih rendahnya pemberian ASI eksklusif akan berdampak pada kualitas dan daya hidup generasi penerus. Secara global pada tahun 2019, 144 juta balita diperkirakan stunting, 47 juta diperkirakan kurus dan 38,3 juta mengalami kelebihan berat badan atau obesitas.

Data penelitian Badan Pusat Statistik (BPS) menunjukkan bahwa dalam 3 tahun terakhir 2019, 2020, dan 2021 bahwa persentase pemberian ASI eksklusif kurang dari 6 bulan di Provinsi Indonesia selalu meningkat tiap tahunnya secara persentase. Di tahun 2021 Nusa Tenggara Timur menjadi daerah dengan Indeks tertinggi pemberian ASI eksklusif 81,46%. Lalu Gorontalo menjadi daerah dengan indeks terendah pemberian ASI eksklusif yaitu 52,75 %. Indeks persentase meningkat ketimbang di tahun 2019 dan 2020.

ASI diakui sebagai standar emas pada bayi (Walker, 2010), dengan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Perserikatan Bangsa-Bangsa merekomendasikan ASI eksklusif sampai usia 6 bulan (WHO, 2001). Berdasarkan tinjauan sistematis lebih dari 400 penelitian, menyusui ditemukan mengurangi kemungkinan dermatitis atopik, asma, saluran

pernapasan, infeksi saluran cerna, diabetes tipe 1 dan 2, obesitas, dan enterokolitis nekrotikans pada bayi premature (Raman, 2017). Sifat senyawa dan komposisi kimia dari ASI telah diteliti sejak awal abad ke-20, dalam upaya untuk memahami bagaimana struktur spesifik dalam ASI berkontribusi pada beragam fungsi (Elgood, 2015).

Komposisi ASI berubah terus-menerus sepanjang laktasi dan beradaptasi untuk memenuhi nutrisi kebutuhan nasional neonatus dalam pertumbuhan dan perkembangan yang sehat (Le-Doare, K, 2015). Bayi baru lahir memiliki system kekebalan tubuh yang fungsional. ASI memberikan perlindungan untuk bayi selama periode awal ini dengan memberikan komponen bioaktif yang berperan dalam toleransi kekebalan, mencegah infeksi patogen, mengurangi permeabilitas usus, dan bertindak sebagai prebiotik yang sangat spesifik untuk mikroorganisme komensal (Verhasselt, 2015).

Salah satu komponen dalam ASI yang memberikan komposisi bioaktif sebagai sumber kekebalan tubuh yaitu Human Milk Oligosakarida (HMO). HMO merupakan bagian dari bahan fungsional ASI dan merupakan glycans kompleks yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi dengan keragaman struktural yang unik dan memiliki komponen susu melimpah. HMO mewakili sekitar 20% dari total kandungan karbohidrat ASI dan merupakan komponen padat di urutan ketiga setelah laktosa dan lipid (Hegar, 2018). HMO juga berfungsi sebagai prebiotik dan agen antimikroba dalam usus bayi yang

diberikan ASI. Oleh karena itu HMO dikaitkan dengan sistem imun pada bayi. (Harsono, 2017)

Berdasarkan riset yang diteliti oleh Stephan Thurl menunjukkan bahwa komposisi HMO dalam ASI memiliki berbagai fungsi seperti untuk kesehatan (Adyogan, 2015). Hal yang sama juga diteliti oleh Carrie menunjukkan bahwa struktur HMO yang ada dalam ASI yaitu biotransformasi. Biotransformasi ialah perubahan atau modifikasi senyawa kimia oleh enzim atau sel mikrob. Proses yang diinginkan dari biotransformasi adalah pembuatan suatu senyawa maupun menghilangkan senyawa tersebut. Oleh karena itu, struktur HMO sangat berfungsi untuk kekebalan bayi dan perkembangan bayi (Behghadami, 2020). Sedangkan hasil penelitian di *University of California San Diego School of Medicine* menunjukkan bahwa HMO dapat mengurangi sensitivitas makanan pada si kecil sehingga si kecil terhindar dari beberapa penyakit atas lemahnya sistem imun.

Penelitian berikutnya dilakukan oleh Triantis, menunjukkan bahwa HMO dapat mengikat reseptor permukaan sel yang dieksresikan pada sel epitel dan sel sistem kekebalan. Dengan demikian, memodulasi kekebalan neonatal terdapat pada usus bayi dan di seluruh tubuh. Hal yang sama juga diteliti oleh Lianghui menunjukkan bahwa, manfaat molekul bioaktif dalam ASI yang berkontribusi pada perkembangan neonatal dan pengetahuan tentang fungsi HMO pada mikrobiota, serta penghalang imun saluran cerna (Cheng, 2020) .

Berbagai penelitian diatas telah menunjukkan bahwa HMO yang terdapat dalam ASI merupakan makanan terbaik bagi bayi. Sebab HMO merupakan salah satu prebiotic yang penting bagi terbentuknya saluran cerna yang sehat dan sistem pertahanan tubuh bayi yang optimal. Sehingga wajar bila saluran cerna memiliki peranan penting, tak hanya pada sistem saluran cerna tapi juga pada sistem pertahanan tubuh secara keseluruhan. Sistem pertahanan tubuh dan saluran cerna yang optimal terlihat pada bayi yang mendapat ASI. Karena ASI mengandung prebiotik oligosakarida yang bisa membuat komposisi mikroflora (bakteri) di dalam saluran cerna didominasi oleh bakteri baik, misalnya bifidobacteria.

Sistem pertahanan tubuh dan saluran cerna yang optimal tentunya akan membentuk sistem kekebalan tubuh yang baik juga. Dimana HMO diketahui berperan pada sistem pencernaan yang mendominasi bakteri baik, berperan pada pelindung sel epitel, dan berdampak baik secara langsung maupun tidak langsung pada sistem kekebalan tubuh bayi yang dapat mencegah berbagai infeksi terjadi dalam tubuh.

Sistem imun pada dasarnya merupakan sistem perlindungan yang ada di dalam tubuh manusia. Fungsi utama sistem ini adalah menangkal radikal bebas yang dapat menyerang dan menimbulkan berbagai macam penyakit. Bila sistem imun atau sistem kekebalan tubuh berfungsi baik, tubuh tidak akan mendapat proteksi yang semestinya. Sebagai akibatnya, akan mudah jatuh sakit karena rentan terserang berbagai macam patogen, termasuk bakteri dan virus. Dalam tubuh manusia, sistem imun terbagi menjadi beberapa tipe,

di antaranya: Sistem imun bawaan: Sistem imun yang terbentuk sejak kita lahir. Merupakan garis pertahanan pertama untuk melawan pathoghen. Sistem imun adaptif ; membangun berbagai antibodi yang mampu membedakan berbagai jenis patogen. Adapun contohnya sistem imun yang didapatkan bayi dari plasenta ibu sebelum lahir dan dari ASI setelah lahir (L, 2012).

Berdasarkan dua sistem imun yang terdapat dalam tubuh, menunjukkan bahwa keduanya dapat ditunjang vitamin, ASI juga mengandung beragam komponen yang bermanfaat untuk tubuh yaitu Human milk oligosaccharides (HMO) adalah molekul karbohidrat alami yang terdapat dalam ASI. Ada sekitar 200 struktur oligosakarida yang terdapat dalam ASI, yang berfungsi sebagai prebiotik untuk bantu pertumbuhan daya tahan tubuh yang sehat melalui usus (sistem cerna), mendukung daya tahan tubuh dan melindunginya dari berbagai penyakit (Norbert, 2019).

Setiap individu memiliki sistem imun yang berbeda-beda. Namun umumnya, sistem imun akan bertambah kuat seiring dengan penambahan usia. Sebab, semakin sering tubuh terekspos berbagai jenis patogen, sistem imun dalam tubuh akan secara otomatis berkembang. Sistem kekebalan sendiri menyebar di seluruh bagian tubuh, serta melibatkan banyak sel, organ, protein, dan jaringan. Sistem ini dapat membedakan jaringan yang ada dalam tubuh kita dengan jaringan asing. Dengan begitu, sel-sel mati atau unsur asing lain yang tidak dikenali akan secara otomatis dibersihkan dari tubuh.

Di Indonesia, salah satu jurnal pada media Litbang Kesehatan, tahun 2019 tercatat prevalensi penderita asma di Propinsi Jawa Timur adalah

terbesar kedua setelah Propinsi Jawa Barat yaitu sebesar 162.567 (Corey, 2012). Sementara itu lebih dari 80% bayi mengalami alergi, menunjukkan gejala sebelum mereka berusia 4 bulan, dan hampir 90% sebelum 12 bulan. Penelitian klinis menunjukkan bahwa pencegahan dalam jangka waktu antara konsepsi dan enam bulan pertama setelah kelahiran yaitu dengan pemberian ASI. Jumlah alergi makanan lebih tinggi dikaitkan dengan pertumbuhan dan status gizi pada bayi (Rengganis, 2011). Oleh karena itu perlu dilakukan pencegahan infeksi sedini mungkin, diharapkan dapat meminimalkan kemungkinan terjadinya infeksi pada bayi melalui pemberian ASI.

Seperti dalam penelitian yang dilakukan oleh Morrow terkait peran HMOg dalam ASI yang berperan dalam tubuh sebagai imun dalam mengatasi infeksi yang dilakukan kepada 410 responden dengan 26 kematian, 30 kasus NEC, dan 96 kasus sepsis. Dianalisis berdasarkan genotipe, 13% dari 95 bayi nonsekretor, 5% dari 203 bayi heterozigot, dan 2% dari 96 bayi yang dominan sekretor meninggal ( $P = 0,01$ ). Dianalisis berdasarkan fenotipe, 15% dari 135 bayi dengan fenotipe sekretor rendah meninggal, dibandingkan dengan 2% dari 248 bayi dengan fenotipe sekretor tinggi (nilai prediksi = 76%,  $P < .001$ ). Fenotipe sekretor rendah dikaitkan ( $P < 0,05$ ) dengan NEC, dan genotipe non-sekretor dikaitkan ( $P = 0,05$ ) dengan sepsis gram negatif. Status sekretor tetap signifikan setelah mengendalikan beberapa faktor klinis (Meinzen-Derr, et.al, 2009).

Berdasarkan pada beberapa penelitian terhadap peran HMO dalam mengatasi infeksi pada bayi, peneliti tertarik melakukan penelitian dalam

bentuk *systematic review* yang dilakukan untuk mengumpulkan, mengonfirmasi dan memperjelas bukti-bukti yang ada terkait peran HMO terhadap sistem imun pada bayi.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan bahwa “Bagaimana peran *Human Milk Oligosaccharides* (HMO) terhadap sistem imun pada bayi?”

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Tujuan umum *Systematic review* ini adalah untuk mengkaji tentang “Peran *Human Milk Oligosaccharides* (HMO) terhadap sistem imun pada bayi”. Selain itu *systematic review* bertujuan untuk memperkuat landasan teori yang didapatkan yaitu sebagai langkah awal agar peneliti dapat lebih memahami permasalahan yang sedang diteliti dengan benar.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Untuk mengkaji struktur HMO yang paling berperan terhadap sistem imun pada bayi.
- b. Untuk mengkaji tentang faktor yang mempengaruhi kandungan HMO dalam ASI.



## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Teoritis**

Memberikan sumbangan pemikiran dalam memperkaya pemikiran wawasan mengenai Peran Human Milk Oligosaccharides (HMO) terhadap sistem imun pada bayi

### **2. Manfaat Praktis**

#### a. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi tambahan mengenai Peran *Human Milk Oligosaccharides* (HMO) terhadap sistem imun pada bayi.

#### b. Bagi Instansi Pendidikan

Sebagai sarana referensi dan sumber kepustakaan mengenai Peran *Human Milk Oligosaccharides* (HMO) terhadap sistem imun pada bayi.

#### c. Bagi Peneliti Lain

Sebagai Motivasi untuk dapat menyelesaikan tugas seberat apapun bentuknya, dan bisa sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Umum tentang Sistem Imun**

Tubuh manusia dilengkapi dengan sederetan mekanisme pertahanan yang bekerja untuk mencegah masuk dan menyebarnya agen infeksi yang disebut sebagai sistem imun (Abbas, 2011). Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup. Sistem imun dapat dibagi menjadi sistem imun alamiah atau non spesifik (*natural/innate/native*) dan didapat atau spesifik (*adaptive/acquired*).

Respon imun diperantarai oleh berbagai sel dan molekul larut yang disekresi oleh sel-sel tersebut. Sel-sel utama yang terlibat dalam reaksi imun adalah limfosit (sel B, sel T, dan sel NK), fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit, dan makrofag), sel asesori (basofil, sel mast, dan trombosit), sel-sel jaringan, dan lainlain. Bahan larut yang disekresi dapat berupa antibodi, komplemen, mediator radang, dan sitokin. Walaupun bukan merupakan bagian utama dari respon imun, sel-sel lain dalam jaringan juga dapat berperan serta dengan memberi isyarat pada limfosit atau berespon terhadap sitokin yang dilepaskan oleh limfosit dan makrofag (Abbas, 2011).

#### **1. Sistem Imun non Spesifik**

Imunitas non spesifik fisiologik berupa komponen normal tubuh, selalu ditemukan pada individu sehat dan siap mencegah mikroba masuk tubuh dan dengan cepat menyingkirkannya. Semua mekanisme pertahanan

ini merupakan bawaan (innate), artinya pertahanan tersebut secara alamiah ada dan tidak adanya pengaruh secara intrinsik oleh kontak dengan agen infeksi sebelumnya. Mekanisme pertahanan ini berperan sebagai garis pertahanan pertama dan penghambat kebanyakan patogen potensial sebelum menjadi infeksi yang tampak (Abbas, 2011).

- a. Pertahanan fisik/mechanik Kulit, selaput lendir, silia saluran napas, batuk dan bersin, merupakan garis pertahanan terdepan terhadap infeksi.
- b. Pertahanan biokimia pH asam keringat, sekresi sebaceous, berbagai asam lemak yang dilepas kulit, lisozim dalam keringat, air mata, dan air susu ibu, enzim saliva, asam lambung, enzim proteolitik, antibodi, dan empedu dalam usus halus, mukosa saluran nafas, gerakan silia.
- c. Pertahanan humoral terdiri dari komplemen, protein fase akut, mediator asal fosfolipid, sitokin IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Komplemen terdiri atas sejumlah besar protein yang bila diaktifkan akan memberikan proteksi terhadap infeksi dan berperan dalam respons inflamasi. Komplemen berperan sebagai opsonin yang meningkatkan fagositosis, sebagai faktor kemotaktik dan juga menimbulkan destruksi/lisis bakteri dan parasit. Protein fase akut terdiri dari CRP, lektin, dan protein fase akut lain  $\alpha$ 1- antitripsin, amyloid serum A, haptoglobin, C9, faktor B dan fibrinogen. Mediator asal fosfolipid diperlukan untuk produksi prostaglandin dan leukotrien. Keduanya meningkatkan respons inflamasi melalui peningkatan permeabilitas vaskular dan vasodilatasi.

d. Pertahanan seluler Fagosit, sel NK, sel mast, dan eosinofil berperan dalam sistem imun non spesifik seluler. Sel-sel imun tersebut dapat ditemukan dalam sirkulasi atau jaringan. Contoh sel yang dapat ditemukan dalam sirkulasi adalah neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, sel T, sel B, sel NK, sel darah merah, dan trombosit. Contoh sel-sel dalam jaringan adalah eosinofil, sel mast, makrofag, sel T, sel plasma, dan sel NK (Male D, 2012).

## 2. Sistem Imun Spesifik

Sistem pertahanan ini sangat efektif dalam memberantas infeksi serta mengingat agen infeksi tertentu sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit di kemudian hari. Sistem imun spesifik terdiri atas sistem humoral dan sistem seluler (Wahab, 2013).

- a. Sistem imun spesifik *humoral* pemeran utama dalam sistem imun spesifik humoral adalah limfosit B atau sel B. Sel B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi, dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Fungsi utama antibodi ialah pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, virus, dan bakteri serta menetralkan toksinnya.
- b. Sistem imun seluler Limfosit T atau sel T berperan pada sistem imun spesifik seluler. Sel T terdiri atas beberapa subset sel dengan fungsi yang berlainan yaitu sel CD4<sup>+</sup> (Th1, Th2), CD8<sup>+</sup> atau CTL atau Tc dan Ts atau sel Tr atau Th3.3 Fungsi utama sistem imun spesifik seluler ialah pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur,

parasit, dan keganasan. Sel CD4<sup>+</sup> mengaktifkan sel Th1 yang selanjutnya mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba. Sel CD8<sup>+</sup> memusnahkan sel terinfeksi (Abbas, 2011). Th1 memproduksi IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Th2 memproduksi IL-4 dan IL-5.10 Treg yang dibentuk dari timosit di timus mengekspresikan dan melepas TGF- $\beta$  dan IL-10 yang diduga merupakan petanda supresif. IL-10 menekan fungsi Antigen Presenting Cell dan aktivasi makrofag sedang TGF- $\beta$  menekan proliferasi sel T dan aktivasi makrofag (Abbas, 2011).

Makrofag diproduksi di sumsum tulang dari sel induk myeloid melalui stadium promonosit. Sel yang belum berkembang sempurna ini masuk ke aliran darah sebagai monosit. Monosit berperan sebagai APC (*Antigen Presenting Cell*) mengenal, menyerang mikroba dan sel kanker dan juga memproduksi sitokin seperti IL-1, IL6, dan TNF- $\alpha$ . Selanjutnya setelah 24 jam di dalam peredaran darah monosit bermigrasi ke tempat tujuan di berbagai jaringan untuk berdiferensiasi sebagai makrofag jaringan. Masa hidup makrofag dapat mencapai beberapa bulan bahkan tahun, umurnya lebih panjang dibandingkan sel-sel *polimorfonuklear* (PMN) yang hanya hidup 2-3 hari (Abbas, 2011).

Makrofag memfagositosis partikel asing seperti mikroorganisme, makromolekul termasuk antigen bahkan sel atau jaringan sendiri yang rusak atau mati. Penghancuran kuman terjadi dalam beberapa tahapan sebagai berikut (Male, 2012):

- a. *Kemotaksis* yaitu suatu rangsangan kimiawi yang mendorong sel fagosit bergerak ke arah *mikroorganisme* yang masuk ke dalam tubuh.
- b. *Adhesi*, penempelan sel fagosit dengan *mikroorganisme* atau bahan asing lainnya. Dalam keadaan tertentu penempelan sel berjalan dengan lebih mudah apabila mikroorganisme terlebih dahulu diselubungi oleh protein serum tertentu yang disebut dengan opsonisasi. Protein yang dapat bertindak sebagai opsonin ini antara lain adalah komponen protein dari sistem komplemen dan molekul antibodi.
- c. *Ingestion*, yaitu suatu proses dimana sel *fagosit* memanjang membentuk *pseudopodia* dan mengurung mikroorganisme,
- d. Pembentukan *fagosom*, dimana sekali *mikroorganism* dikurung oleh *pseudopodia* maka sel fagosit akan menelan *mikroorganisme* ke dalam fagosom atau vesikel fagosit.
- e. *Digestion*, dimana *fagosom* akan masuk kedalam sitoplasma sel dan berfusi dengan *lisosom* melalui suatu fusi sel membentuk suatu sel yang besar yang disebut *fagolisosom* yang mampu memusnahkan *mikroorganisme* yang terperangkap di dalamnya. Dalam beberapa detik setelah terjadinya fusi akan berlangsung degranulasi dan pembunuhan (killing) lewat proses *respiratory burst*. Enzim dan protein yang terdapat dalam granula mampu membunuh kuman baik dengan proses oksidatif maupun non oksidatif. Mekanisme mana yang lebih dominan bervariasi bergantung pada jenis mikroba, status metabolik dan kondisi yang menguntungkan salah satu mekanisme.

*Makrofag* dapat mengenal substansi asing oleh adanya reseptor untuk *fosfolipid* sedangkan fungsi sebagai sel efektor yaitu menghancurkan mikroorganisme serta sel-sel ganas dan benda-benda asing dimungkinkan karena sel ini mempunyai sejumlah *lisosom* di *sitoplasma* yang mengandung *hydrolase* asam dan *peroksidase* yang merupakan enzim perusak yang dibutuhkan untuk membunuh secara intaseluler. Selain itu makrofag memiliki reseptor terhadap fragmen FcIgG1 dan IgG3 serta IgE dan reseptor terhadap komponen seperti C3b pada permukaan sek, yang meningkatkan kemampuan fagositosis sel terhadap antigen yang dilapisi oleh *antibody* atau komplemen (Verhasselt, 2015).

Monosit dan makrofag juga memiliki reseptor untuk interferon dan MIF (*Migration Inhibition Factor*). Monosit dan makrofag diaktifkan oleh MAF (*Makrofag Activating Factor*) yang dilepaskan oleh sel T. Makrofag juga melepaskan bahan-bahan seperti komplemen, interferon dan sitokin yang memberikan kontribusi dalam pertahanan non-spesifik dan spesifik.

Makrofag teraktivasi akan memperlihatkan aktivitas dan fungsi dalam berbagai hal. Makrofag berfungsi mengaktivasi limfosit lewat peningkatan efisiensinya sebagai APC. IFN- $\gamma$  merupakan sitokin dominan yang didominasi oleh sel Th1, berpartisipasi penting dalam presentasi antigen dan merupakan sitokin pengaktivasi makrofag. IL-12 dan IL-18 yang diproduksi oleh makrofag akan menginduksi produksi IFN- $\gamma$  oleh sel T dan sel NK, merupakan sitokin kunci yang mengantarkan diferensiasi sel

Th1 yang berperan dalam respon melawan intraseluler seperti *S. typhimurium* (Rengganis I, 2011).

Makrofag yang teraktivasi juga meningkatkan aktivitas antimikroba. Kemampuan membunuh ditunjukkan dengan pembentukan ROS (*Reactive oxygen spesies*) melalui jalur ROI (*Reactive oxygen intermediate*) yang dibangkitkan dengan respiratory burst. Makrofag mencit seperti juga makrofag manusia dapat diaktivasi oleh IFN- $\gamma$  untuk mengekspresikan iNOS (*Inducible Nitric Oxide Synthase*) yang mengkatalis produksi NO (*nitric oxide synthase*) dari arginine. Pelepasan NO oleh makrofag berperan dalam membunuh patogen intraseluler. Makrofag sebagai sel fagosit mampu membunuh kuman melalui dua mekanisme (Abbas, 2011):

- a. Proses Oksidatif, berupa peningkatan oksigen, peningkatan proses *hexose monophosphate shunt* (HMPS), peningkatan produksi *hydrogen peroxide* (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan produksi beberapa senyawa seperti *superoxide anion*, *hydroxyl radicals*, *singlet oxygen*, *myloperoxidase* yang dapat berinteraksi sehingga menghasilkan metabolit oksigen yang toksis yang dapat digunakan untuk membunuh kuman.
- b. Proses non oksidatif, berlangsung dengan bantuan berbagai protein seperti *hydrolytic enzyme*, *defensins (cationic protein)*, *lysozyme*, *lactoferrin* dan NOS. Pada aktivitas NOS diperlukan bantuan IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  tipe I yang dapat meningkatkan produksi NO dari makrofag di organ limfe.



Sistem imun pada bayi merupakan sistem imunitas yang dibentuk sejak awal kehidupan pada bayi, yang di mulai dalam masa kandungan. Sistem imunitas ini akan terus berkembang seiring dengan penambahan usia. Itu sebabnya bayi dan anak-anak tampak lebih sering terkena infeksi atau sakit, jika dibanding remaja atau dewasa. Alasannya, sistem imunitas pada bayi dan anak masih belajar mengenali dan melindungi tubuh dari kuman yang masuk. Sedangkan pada anak remaja dan orang dewasa, sistem imunitas tubuhnya sudah langsung mengenali jenis kuman dan segera menyerangnya begitu kuman masuk ke dalam tubuh. Bayi yang baru lahir mendapat dukungan sistem imunitas melalui air susu ibu Asi yang pertama kali keluar atau disebut kolostrum. Kolostrum mengandung *immunoglobulin A (IgA)* yang mampu melindungi tubuh bayi dari kuman. Caranya, dengan membentuk jaringan pelindung pada usus, hidung, dan tenggorokan.

ASI mengandung imun yang baik untuk anak, maka semakin lama anak mendapatkan ASI semakin kuat sistem imunitas tubuhnya. Sistem imunitas adalah semua mekanisme yang digunakan tubuh untuk mempertahankan keutuhan tubuh sebagai perlindungan terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan berbagai bahan di lingkungan sekitar. Peningkatan sistem imun bayi dapat dilihat dari frekuensi bayi mengalami sakit (Prasetyono, 2009).

Dalam ASI sebagian besar komponen sistem imun sudah lengkap tersedia sehingga sangat diperlukan oleh bayi. Komponen ASI yang

berfungsi atau membantu sistem imunitas diantaranya : IgA secretor, sel makrofag, sel *neutrophil*, *lisozim*, *komplemen*, *sitokin*, *laktoferin*, *peroksidase*, *erytrosit*, *factor bifidus*, *oligosakarida*, *limfosit T* dan *limfosit B*. Sistem imun tersebut berfungsi sebagai bakteriologik khususnya pada saluran pencernaan dan pernafasan sehingga bayi dan balita terhindar dari diare dan infeksi saluran pernafasan akut. Mengingat ASI mengandung banyak komponen sistem imun maka bayi sangat perlu diberikan ASI eksklusif dan dilanjutkan dengan pemberian ASI hingga usia 2 tahun. Tujuannya yaitu untuk menghindari bayi dan balita dari kesakitan dan kematian sehingga dapat menurunkan angka prevalensi kesakitan dan kematian bayi dan balita yang disebabkan diare dan ISPA (Mataram, 2011).

Rendahnya sistem imunitas pada bayi dapat menyebabkan terganggunya proses tumbuh kembang bayi, yang mungkin disertai dengan penyakit paru-paru. Gangguan fungsi imunitas juga dapat memicu terjadinya alergi (termasuk asma dan eksim pada kulit), atau sensitivitas terhadap debu, cuaca, makanan, dan obat-obatan tertentu. Rendahnya sistem imun pada bayi dapat dicegah melalui pemberian ASI secara eksklusif.

## **B. Tinjauan Umum tentang ASI**

ASI (air susu ibu) adalah makanan alami yang pertama untuk bayi. ASI menyediakan semua energi dan nutrisi yang dibutuhkan oleh bayi untuk kehidupannya (Afroseet all, 2012). ASI yaitu suatu emulsi lemak dalam

larutan protein, laktosa dan garam organik yang disekresikan oleh kedua belah payudara ibu, sebagai makanan utama bayi (Ambarwati, 2009). ASI merupakan makanan terbaik bagi bayi karena mengandung zat yang sesuai untuk pertumbuhan dan perkembangan, serta ASI juga mengandung zat untuk kekebalan tubuh yang sangat berguna bagi kesehatan bayi dan kehidupan selanjutnya (Maryunani, 2010). ASI idealnya diberikan secara eksklusif selama 6 bulan pertama kehidupan dan dilanjutkan bersama dengan makanan pendamping ASI sampai dengan usia 2 tahun (Dandekar, et.al, 2014). ASI eksklusif atau lebih tepat disebut menyusui eksklusif, artinya bayi hanya diberikan ASI saja tanpa ada tambahan cairan lain mulai dari lahir sampai dengan usia 6 bulan (Paramita & Pramono, 2015).

Sebagai contoh pada bayi yang mendapat ASI eksklusif organ *thymus* pada usia 4 bulan dua kali lebih besar dibandingkan pada bayi 4 bulan yang hanya mendapat susu formula. ASI adalah makanan terbaik yang dapat diberikan ibu pada bayinya baik yang cukup bulan maupun yang kurang bulan. Komposisi ASI dapat berubah sesuai dengan kebutuhan nutrisi bayi pada setiap saat. Kandungan enzim dalam ASI yang membantu pencernaan, kandungan zat imun yang dapat mencegah bayi terinfeksi oleh bibit penyakit tertentu, tidak dapat diganti oleh susu formula. Selain itu pemberian ASI mempunyai keuntungan psikologik baik bagi bayi maupun ibu.

ASI (Air Susu Ibu) adalah suatu emulsi lemak dalam larutan protein, lactose dan garam-garam organik yang disekresi oleh kedua belah kelenjar payudara ibu, sebagai makanan utama bagi bayi. Pada usia 6 bulan

pertama, bayi hanya perlu diberikan ASI saja atau dikenal dengan sebutan ASI eksklusif (Maryunani, 2010). ASI eksklusif adalah pemberian ASI pada bayi 0-6 bulan tanpa pemberian tambahan cairan lain seperti susu formula, air jeruk, madu, air teh, air putih dan tanpa tambahan makanan padat seperti pisang, papaya, bubur susu, biskuit, dan nasi tim (Haryono R, 2014).

Proses terbentuknya ASI dipengaruhi oleh 2 reflek yaitu reflek prolaktin dan reflek aliran. Reflek aliran adalah rangsangan isapan bayi melalui serabut syaraf akan mempacu hipofise anterior untuk mengeluarkan hormon prolaktin kedalam aliran darah. Prolaktin memacu sel kelenjar untuk sekresi ASI. Makin sering bayi menghisap makin banyak prolaktin dilepas oleh hipofise, makin banyak pula asi yang diproduksi oleh sel kelenjar. Sedangkan reflek aliran ialah pancaran ASI dari payudara oleh karena pengaruh hormon oksitosin yang dikeluarkan oleh kelenjar hipofise yang dirangsang oleh hisapan bayi yang membuat kontraksi otot (Depkes RI, 2005).

Pemberian makanan yang baik dan tepat pada bayi sejak lahir hingga usia dua tahun merupakan salah satu upaya mendasar untuk mencapai kualitas pertumbuhan dan perkembangan bayi serta untuk memenuhi hak bayi atas ASI. Pola pemberian makan pada bayi lahir sampai 2 tahun yang di rekomendasikan dalam *Global Strategy on Infant and Child Feeding* adalah sebagai berikut : (1) Inisiasi Menyusu Dini, (2) Menyusui secara eksklusif selama 6 bulan, (3) MP-ASI diberikan mulai bayi berumur 6 bulan; dan (4) tetap menyusui hingga bayi berusia 24 bulan atau lebih.(Kemenkes RI. 2014)

Menyusui adalah cara alami untuk memberikan asupan gizi, imunitas dan memelihara emosional secara optimal bagi pertumbuhan dan perkembangan bayi. Tidak ada susu buatan (Susu Formula) yang dapat menyamai ASI baik dalam hal kandungan nutrisi, faktor pertumbuhan, hormon dan terutama imunitas. Karena imunitas bayi hanya bisa didapatkan dari ASI.

Air Susu Ibu mengandung faktor protektif yang berperan dalam melindungi dan menurunkan kesakitan serta kematian bayi. Konsentrasi faktor antiinfeksi tinggi terdapat dalam kolostrum, dan lebih tinggi pada ASI prematur dibanding ASI matur. Perbedaan status gizi pada ibu tidak mempengaruhi konsentrasi faktor antiinfeksi dalam ASI. Antibodi dan faktor imunitas yang terdapat dalam ASI akan melindungi bayi yang disusui dari penyakit infeksi, dimana hal ini merupakan penyebab kematian dan tingginya angka morbiditas pada bayi terutama pada negara berkembang.

ASI memiliki 2 Kandungan komponen yang penting, yaitu Komponen nutrisi dan komponen pertahanan tubuh. Komponen nutrisi yang terdapat dalam ASI terdiri dari Karbohidrat, Protein, Lemak, Vitamin dan Mineral. Kandungan Komponen nutrisi yang terdapat dalam ASI terdiri dari Karbohidrat, Protein, Lemak, Vitamin, Mineral. Kandungan, karbohidrat, protein, lemak dan mikronutrien ASI terdapat dalam jumlah yang tepat dan ideal untuk menunjang pertumbuhan dan perkembangan bayi.

ASI mengandung karbohidrat seperti *Laktosa*, *Oligosakarida*, *glikopeptida*, faktor bifidus. Kandungan lemak dalam ASI seperti vitamin larut dalam lemak, yaitu Vitamin A, D, E dan K, juga *karotenoid*, asam

lemak, *fosfolipid*, *sterol* dan *hidrokarbon*, *trigliserida*. ASI juga mengandung vitamin yang larut dalam air seperti biotin, kolin, folat, inositol, niasin, asam pantetonat, riboflavin, thiamin, vitamin B12, vitamin B6, dan vitamin C. Kandungan mineral dan ion seperti *kromium*, *kobalt*, *copper*, *fluorid*, *iodin*, *mangan*, *molibdenum*, *nikel*, *selenium*, dan seng. ASI juga mengandung *nitrogen nonprotein* lain seperti  *$\alpha$ -amino nitrogen*, *keratin*, *kreatinin*, *glukosamin*, *asam nukleat*, *nukleotida*, *poliamin*, *urea*, dan asam urat

Komponen pertahanan tubuh yang terdapat dalam ASI terdiri dari imunitas humoral dan spesifik. Imunitas humoral seperti : sel epitel, *makrofag*, *netrofil*, *eosinofil*, dan limfosit, serta faktor imunologi, seperti : faktor *bifidus*, *lizozim*, *laktoferin*, *interferon*, *komplemen*. Imunitas spesifik adalah *Imunoglobulin*, seperti : *Imunoglobulin A (IgA)*, *Imunoglobulin M (IgM)*, *Imunoglobulin G (IgG)*, *Imunoglobulin D (IgD)*, *Imunoglobulin E (IgE)*. ASI mengandung sejumlah komponen pertahanan tubuh seperti :

1. ***Imunoglobulin***. Seluruh tipe imunoglobulin ditemukan dalam ASI, tapi konsentrasi yang terbanyak adalah IgA sekretori.
2. ***Laktoferin***, berfungsi sebagai bakterisid dan membuat zat besi tidak tersedia bagi pertumbuhan bakteri, seperti *Eschericia coli*.
3. ***Lizozim***, memiliki efek bakterisid terhadap bakteri gram positif dan gram negatif.
4. ***Prolaktin***, yang berfungsi meningkatkan perkembangan limfosit B dan limfosit T, dan mempengaruhi diferensiasi jaringan limfoid intestinal.

**5. Makrofag, monosit, Netrofil B dan Netrofil T.** ASI mengandung sel-sel yang sebagian besar berupa makrofag dan berfungsi untuk membunuh dan memfagositosis sejumlah bakteri dan virus.

Komposisi ASI tidak sama dari waktu ke waktu. Faktor-faktor yang mempengaruhi komposisi ASI adalah stadium laktasi, ras, keadaan nutrisi dan diit ibu. Air susu ibu menurut stadium laktasi adalah kolostrom, ASI transisi/peralihan dan ASI matur (Fikawati, et.al, 2015).

### **1. Kolostrom**

Cairan pertama kali yang keluar dari kelenjar payudara, mengandung tissue debris dan residual material yang terdapat dalam alveoli dan duktus dari kelenjar payudara sebelum dan sesudah masa puerperium. Kolostrom keluar pada hari pertama sampai hari keempat pasca persalinan. Cairan ini mempunyai viskositas kental, lengket dan berwarna kekuning-kuningan.

Cairan kolostrom mengandung tinggi protein, mineral garam, vitamin A, nitrogen, sel darah putih dan antibodi yang tinggi dibandingkan dengan ASI matur. Selain itu, kolostrom rendah lemak dan laktosa. Protein utamanya adalah immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) berguna sebagai antibodi untuk mencegah dan menetralkan bakteri, virus, jamur dan parasit.

Volume kolostrom antara 150-300 ml/24 jam. Meskipun kolostrom hanya sedikit volumenya, tetapi volume tersebut mendekati kapasitas lambung bayi yang berusia 1-2 hari. Kolostrom berfungsi sebagai

pencabar ideal yang dapat mengeluarkan zat-zat yang tidak terpakai dari usus bayi baru lahir dan mempersiapkan kondisi saluran pencernaan agar siap menerima makanan yang akan datang (Nugroho, 2011).

## 2. Asi Peralihan

Merupakan peralihan dari kolostrom sampai menjadi ASI matur. ASI peralihan keluar sejak hari ke 4-10 pasca persalinan. Volumennya bertambah banyak dan ada perubahan warna dan komposisinya. Kadar immunoglobulin menurun, sedangkan kadar lemak dan laktosa meningkat (Nugroho, 2011).

## 3. Asi Matur

ASI matur ini merupakan ASI yang disekresikan pada hari kesepuluh dan seterusnya, yang dikatakan komposisinya relative konstan (Sabayang 2013). Pada ASI matur ini terdapat anti microbsteris factor seperti :

3. *Antibody* terhadap bakteri virus;
4. *Cell (phagocyle, granulocyle, macrophage, lymphocycle type T)*;
5. Enzim (*lysozyme, lactoperoxidese*);
6. Protein (*Lactoferrin, B12 Ginding Protein*);
7. Faktor resisten terhadap *staphylococcus*;
8. *Complecement (C3 dan C4)* (Kristiyanasari, 2009).

ASI yang keluar dari hari ke 10 pasca persalinan sampai seterusnya. Komposisi relative konstan (adapula yang menyatakan bahwa komposisi ASI relative mulai konstan pada minggu ke 3 sampai minggu



ke 5), tidak mudah menggumpal bila dipanaskan. ASI pada fase ini yang keluar pertama kali atau pada 5 menit pertama disebut sebagai foremilk. Foremilk lebih encer, kandungan lemaknya lebih rendah namun tinggi laktosa, gula protein, mineral dan air (Nugroho, 2011).

Air susu ibu sering disebut sebagai darah putih karena mengandung sel-sel yang penting dalam pemusnahan fagosit (pemusnahan kuman atau zat asing oleh sel darah putih) dan merupakan pelindung pertama pada saluran cerna bayi. Para ahli menemukan makrofag dan limfosit didalam ASI (Munasir & Kurniati, 2013). Sama seperti sistem imun pada umumnya, ASI juga memiliki sistem pertahanan (sistem imun) spesifik dan tidak spesifik.

### **1. Sistem Pertahanan Tidak Spesifik ASI**

Kandungan ASI terdapat banyak sel, terutama pada minggu-minggu pertama menyusui. Kolostrum dan ASI dini mengandung 1-3 juta sel darah putih (leukosit) per ml. ASI matur yaitu setelah ASI pada 2-3 bulan menyusui, jumlah sel ini akan menurun menjadi 1000 sel per ml yang terdiri dari makrofag (59-63%), sel neutrophil (18-23%), dan sel limfosit (7-13%), ASI juga mengandung faktor pelindung (protektif) yang larut dalam ASI seperti enzim lisozim, laktoferin (sebagai pengikat zat besi), sitokin (zat yang dihasilkan oleh sel kekebalan untuk mempengaruhi fungsi sel lain), dan protein yang dapat mengikat vitamin B12, faktor bifidus, enzim-enzim, dan antioksidan (Munasir & Kurniati, 2013) :

- a. Sel makrofag ASI merupakan sel fagosit (pemusnah bakteri) aktif sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri pathogen pada

saluran cerna. Selain sifat pemusnah, sel makrofag juga memproduksi enzim lisozim, zat komplemen (komponen cairan tubuh yang berperan dalam perusakan bakteri), laktoferin, sitokin serta enzim lainnya. Makrofag pada ASI dapat mencegah infeksi saluran cerna melalui enzim-enzim yang diproduksinya (Mataram, 2011).

- b. Sel *neutrophil* merupakan salah satu sel darah putih (Maryunani, 2010). Sel *neutrophil* terdapat didalam ASI mengandung sIgA yang dianggap sebagai alat transpor IgA dari ibu ke bayi. Peranan *neutrophil* ASI lebih ditunjukkan pada pertahanan jaringan payudara ibu agar tidak terjadi infeksi pada permulaan laktasi (Akib, et.al, 2010).
- c. *Lisozim* yang diproduksi makrofag, neurotrofil dan epitel kelenjar payudara mempunyai sifat bakteriologi yang dapat menghancurkan dinding sel bakteri gram positif yang terdapat pada selaput lendir saluran cerna. Kadar *lisozim* dalam ASI adalah 0,1 mg/ml yang bertahan sampai tahun kedua menyusui, bahkan sampai penyapihan. ASI mengandung 300 kali lebih banyak lisozim per satuan volume, dibandingkan dengan susu sapi (Aldy dkk, 2009).
- d. Komplemen merupakan protein yang berfungsi sebagai penanda sehingga bakteri yang ditempel oleh komplemen dapat dengan mudah dikenal oleh sel pemusnah. Disamping itu, komplemen ini sendiri secara langsung dapat menghancurkan bakteri (Maryunani 2010).
- e. *Sitokin* dapat meningkatkan anti bodi IgA kelenjar ASI. *Sitokin* yang berperan dalam ASI adalah IL-I (interleukin-1) yang berfungsi

mengaktifkan sel limfosit T. Sel makrofag juga menghasilkan TNF- $\alpha$  dan interleukin 6 (IL-6) yang mengaktifkan sel limfosit B sehingga antibodi IgA meningkat (Akib, et.al, 2010).

- f. *Laktoferin* merupakan protein pengikat besi yang terdapat pada granula neutrofil (Hartanto & Mahanani, 2008). *Laktoferin* bersifat bakteristatik (menghambat pertumbuhan bakteri) karena dapat mengikat besi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sebagian besar bakteri *aerobic* seperti *Staphylococcus* dan *E. Coli* (Mataram, 2011). Kadar *laktoferin* dalam ASI adalah 1-6 mg/ml dan tertinggi pada kolostrum (Aldy dkk., 2009).
- g. *Peroksidase* adalah enzim yang dapat menghancurkan kuman patogen. Air susu ibu berbeda dengan susu sapi, ASI tidak mengandung *laktoperoksidase* yang dapat menyebabkan reaksi peradangan di dinding usus bayi, jika ada kadarnya sangat kecil (Munasir & Kurniati, 2013).
- h. Faktor protektif lain yaitu ASI juga mengandung protein yang dapat mengikat vitamin B12 sehingga mengontrol pertumbuhan mikroorganisme di dalam saluran cerna. ASI juga mengandung glikoprotein (gabungan karbohidrat dan protein), glikolipid (gabungan karbohidrat dan lemak), dan oligosakarida yang berfungsi menyerupai bakteri pada permukaan mukosa saluran cerna bayi, sehingga dapat menghambat perlekatan bakteri patogen. Gabungan *makronutrien* ini juga berfungsi mengikat racun kuman (toksin). Antioksidan dalam

ASI, seperti tokoferol- $\hat{I}\pm$  dan karotin- $\hat{I}$  2 merupakan faktor anti peradangan. ASI memiliki faktor ketahanan terhadap infeksi *stafilokokus* (faktor antistafilokokus) dan komponen yang menyerupai *gangliosida* yang dapat menghambat bakteri *E. Coli* (Akib, et.al, 2010).

## 2. Sistem Pertahanan Spesifik ASI

Mekanisme pertahanan spesifik oleh ASI diperantarai oleh limfosit T dan antibodi. Penjelasan mengenai mekanisme pertahanan spesifik ASI sebagai berikut :

- a. Sel limfosit T merupakan 80% dari sel limfosit yang terdapat dalam ASI. Sel limfosit T dapat menghancurkan kapsul bakteri *E. coli* dan mentransfer kekebalan selular dari ibu ke bayi yang disusui (Mataram, 2011).
- b. *Imunoglobulin* (antibodi) dihasilkan oleh limfosit B. Sel limfosit B terutama memproduksi *sekretori* (sIgA) yang berfungsi melindungi IgA dari enzim penghancur protein (tripsin, pepsin) disaluran cerna bayi dan keasaman lambung. *Immunoglobulin* M (IgM) akan ditransfer pada awal kehidupan bayi sebagai pelindung terhadap *E.Coli* dan polio, bila ibu sudah pernah terpajan sebelumnya. *Immunoglobulin* G (IgG) dimiliki oleh bayi melalui transfer dari plasenta (Hartanto & Mahanani, 2008). *Immunoglobulin* dalam ASI tidak diserap oleh bayi tetapi berperan memperkuat sistem imun lokal saluran cerna. Limfosit B pada saluran cerna ibu diaktifkan oleh bakteri pada saluran cernanya,

selanjutnya limfosit aktif ini bermigrasi ke kelenjar payudara menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi. selain itu, beberapa kajian juga memperlihatkan kandungan antibodi terhadap jamur dan parasit pada ASI (Akib, et.al, 2010).

- c. *IgA sekretori (sIgA): immunoglobulin A* banyak ditemukan pada permukaan saluran cerna dan saluran napas. Dua molekul *immunoglobulin A* bergabung komponen sekretori membentuk *IgA sekretori (sIgA)*. Fungsi utama *sIgA* yaitu mencegah melekatnya kuman pathogen pada dinding saluran cerna dan menghambat perkembangbiakan kuman di dalam saluran cerna (Hartanto & Mahanani, 2008). *IgA* sektori di dalam ASI memiliki aktivitas antibodi terhadap virus, bakteri, dan *enterotoksin* yang dikeluarkan oleh *vibrio cholerae*, *E.Coli* serta *Giardia lamblia*. Begitupula terhadap protein makanan seperti susu sapi dan kedelai, olehkarena itu ASI dapat mengurangi angka kesakitan infeksi saluran cerna dan saluran pernafasan bagian atas (Akib, et.al, 2010).
- d. Kolostrum mengandung *sIgA* dengan kadar sampai 5000mg/dl yang cukup untuk melapisi permukaan cerna bayi terhadap berbagai bakteri pathogen dan virus. Kolostrum juga mengandung antibodi. Selain itu, terdapat 50 proses pendukung perkembangan imunitas termasuk faktor pertumbuhan dan perbaikan jaringan (Munasir& Kurniati, 2013).

### C. Tinjauan Umum tentang *Human Milk Oligosakarida (HMO)*

*Oligosakarida* (dari bahasa Yunani *ὀλίγος oligos*, “sedikit,” dan, "Gula") adalah polimer sakarida (gula) yang mengandung sejumlah kecil (biasanya 3–10 atau lebih) monosakarida (gula sederhana). Berbeda dengan susu kebanyakan mamalia lain, ASI unik karena mengandung lebih dari 150 variasi oligosakarida berbeda dan berbeda secara struktural pada konsentrasi tinggi. Faktanya, dengan 5-15 g/L, konsentrasi total *oligosakarida* ASI (HMO) dalam susu matang seringkali melebihi konsentrasi total ASI protein, menjadikan HMO komponen paling melimpah ketiga setelah sederhana gula susu laktosa dan lipid, dan tidak termasuk air (Bode L, 2012).

Mayoritas metode analisis HMO yang diterbitkan menggabungkan isolasi milar dan proses pemurnian untuk menghasilkan yang tinggi Fraksi HMO murni dari ASI. Sentrifugasi awal rendah suhu menghilangkan lipid, sementara pengendapan dan fase padat C-18 ekstraksi (SPE) menghilangkan protein dan peptida dari sampel. Ini umumnya diikuti oleh SPE karbon grafit berpori, yang menghilangkan laktosa, monosakarida, dan garam dari sampel. Setelah diekstrak, HMO harus dipisahkan untuk melakukan analisis kuantifikasi. Permeasi Gel adalah salah satu teknik pemisahan paling awal dipekerjakan untuk pemisahan HMO. Matriks gel seperti Sephadex G-25, Bio-Gel P-4 dan TSK HW40 memisahkan HMO berdasarkan keasaman dan ukuran. Meskipun perembesan gel masih digunakan dalam pemurnian HMO yang diperkaya pecahan, itu tidak lagi digunakan untuk analisis karena larutan (Lin, 2017).

Perkembangan pesat dalam kromatografi telah terjadi belakangan ini tahun dan dirangkum dalam *review* terbaru oleh O'Sullivan, Salcedo, dan Rubert. Metode ini akurat dan *sensitive* mampu menyelesaikan banyak struktur HMO termasuk konfigurasional isomer. Metode yang digunakan secara tradisional untuk tujuan ini adalah fase terbalik (RP) atau fase normal (NP) kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) digabungkan ke detektor UV. Oligosakarida dalam bentuk aslinya memiliki penyerapan UV yang buruk dan oleh karena itu turunan asi HMO diperlukan yang tidak hanya memfasilitasi pemisahan mereka dan retensi tetapi juga meningkatkan sensitivitas saat menggunakan detektor UV. Metode derivatisasi digunakan untuk analisis kromatografi HMO diringkas dalam Tabel 1, yang meliputi reduksi HMO dengan natrium borohidrida menjadi bentuk (Larsson, 2019).

Namun, pendekatan ini memiliki kelemahan; yaitu, pembersihan sampel diperlukan yaitu waktu konsumsi dan perbedaan yang cukup besar telah diamati antara analisis. Sebagai alternatif untuk derivatisasi dan deteksi UV, pH tinggi kromatografi pertukaran anion (HPAEC) lebih umum digunakan untuk kuantifikasi fraksi HMO. Salah satu aplikasi HPAEC yang paling awal dijelaskan dalam literatur berada pada tahun 1996 ketika Thurl et al. dipekerjakan untuk pra-fraksinasi dan *Pulsed amperometric detection* (PAD) untuk menghitung netral dan struktur. Meskipun RP/NP HPLC dan HPAEC secara historis dianggap sebagai *chromatography* teknik kromatografi, peneliti juga baru-baru ini berkembang metode di luar kromatografi cair standar. Ini

termasuk Metode Resonansi Magnetik Nuklir (NMR) dan teknik elektroforesis seperti elektroforesis kapiler (CE). (Lin AE, 2017)

HMO mengandung hingga 5 blok bangunan berbeda (monosakarida): glukosa (Glc), galaktosa (Gal), *N-acetylglucosamine* (GlcNAc), *fructose* (Fuc), dan sialic asam (Sia). HMO yang berbeda dibuat bergantung pada yang mana dan berapa banyak blok bangunan ini digunakan dan bagaimana mereka dihubungkan bersama dalam perakitan struktur HMO. Semua HMO membawa laktosa (Gal $\beta$ 1-4Glc) di ujung pereduksi. Laktosa dapat diperpanjang dengan penambahan disakarida *lacto-N-biose* (Gal $\beta$ 1-3GlcNAc) atau *N-acetyllactosamine* (Gal $\beta$ 1-4GlcNAc). Laktosa atau rantai yang memanjang dapat dimodifikasi dengan asam sialat dalam  $\alpha$ 2-3- atau  $\alpha$ 2-6-*linkage* dan/atau difukosilasi dalam  $\alpha$ 1-2-,  $\alpha$ 1-3-, atau  $\alpha$ 1-4-*keterkaitan*, memperluas keragaman portofolio struktur HMO. Misalnya, setiap asam sialat monosakarida mengandung gugus karboksil dan memasukkan muatan negatif ke molekul HMO yang mengubah sifat strukturalnya. Struktur HMO seringkali menentukan fungsinya.

Selama sepuluh tahun terakhir bidang *glycomics* telah mengalami ekspansi luar biasa dalam hal perkembangan teknologi, yaitu telah memungkinkan pemahaman yang lebih rinci dan komprehensif tentang struktur HMO individu serta konsentrasinya pada ASI pada tahap laktasi yang berbeda dan lintas geografis daerah tertentu. Pengukuran yang akurat dari asupan fisiologis HMO di berbagai kelompok populasi telah memperdalam



pemahaman terhadap faktor-faktor yang berkontribusi terhadap variasi komposisi HMO.

Komposisi HMO mengikuti cetak biru dasar dan lebih dari 150 HMO yang berbeda telah diidentifikasi sejauh ini, penting untuk dicatat bahwa setiap wanita mensintesis dan mengeluarkan profil komposisi HMO berbeda yang bervariasi secara substansial antara wanita yang berbeda tetapi tetap cukup konstan perjalanan menyusui untuk wanita yang sama. Sejauh ini, lab telah menganalisis Komposisi HMO di lebih dari 10.000 sampel susu dikumpulkan dari wanita di seluruh dunia sebagai bagian dari berbagai proyek kolaboratif.

HMO merupakan karbohidrat kompleks yang tersedia berlimpah pada ASI dan oleh karenanya menjadi faktor pembeda signifikan kandungan nutrisi yang ada di ASI. Konsentrasi total HMO pada ASI diperkirakan sekitar 5-15 gram per liter, bahkan bisa melebihi total kandungan protein dalam ASI (yakni maksimal 12 gram per liter<sup>1,2</sup>).

HMO bersifat non-nutritif karena hanya dicerna minimal oleh saluran cerna bayi dan karbohidrat kompleks ini berperan sebagai prebiotik untuk mikrobiota usus bayi. Hal ini menyebabkan HMO kemudian banyak dikaitkan dengan kesehatan saluran cerna bayi, terutama maturasi sel epitel usus dan perlindungan dari enterokolitis nekrotikans, serta proteksi dari infeksi virus dan agen penyebab infeksi lainnya. HMO juga diduga membantu pertumbuhan tubuh yang optimal untuk mencapai komposisi tubuh yang diharapkan dan mencegah obesitas pada anak.

Karena diklaim sebagai prebiotik untuk mikrobiota saluran cerna bayi, HMO berperan dalam pembentukan komposisi mikrobiota usus bayi yang didominasi oleh genus bakteri baik, yaitu *Bifidobacteria*. Hal ini kemudian akan membantu memperkuat fungsi sawar usus (*gut barrier*) anak terutama dalam melawan patogen penyebab infeksi saluran cerna<sup>3</sup>. Akhirnya, komposisi mikrobiota saluran cerna yang baik dan seimbang akan membantu perkembangan sistem imun yang memadai.

Mengingat karakteristiknya yang unik serta peranannya yang penting untuk kesehatan bayi, HMO menjadi topik yang marak diteliti dalam beberapa dekade terakhir. Hingga saat ini sudah ditemukan lebih dari 100 spesies HMO, dengan kadar (*abundance*) masing-masing yang berbeda dalam ASI. Dari banyaknya jenis HMO tersebut, diperkirakan sekitar 20 spesies yang dominan, dengan jumlah yang ternyata berbeda antar-individu/ibu menyusui. Dari penjelasan di atas terkait komposisi HMO dan peran sekaligus fungsi HMO terhadap sistem imun tubuh terkhusus pada bayi, dapat disimpulkan bahwa HMO sangat berperan besar dalam peningkatan sistem imun tubuh pada bayi yang mampu mencegah tingginya morbiditas pada bayi dan mampu mengurangi angka kematian bayi pula. Rendahnya sistem imun tubuh pada bayi dapat dicegah melalui pemberian asi secara eksklusif dengan melihat HMO sebagai salah satu kandungan dalam asi untuk meningkatkan sistem imun tubuh pada bayi sehingga terhindar dari beragam penyakit pada bayi.

#### D. Sintesa Penelitian

Tabel 2.1 Sintesa Penelitian

No	Penelitian, Tahun	Judul penelitian	Desain	Sampel	Hasil Studi
1	L.Dainelli, A.E.Gandola & P.Detzel (2018)	<i>Cost-Effectiveness Analysis of Infant Formula Supplemented with Human Milk Oligosaccharide (HMO) In The Prevention of Lower Respiratory Tract Infections In Mexico and China</i>	Sensitivity analyses	175 bayi yang dilakukan di Meksiko dan Cina	Terlepas dari perbedaan harga dan sistem perawatan kesehatan di Cina dan Meksiko, susu formula yang diperkaya HMO terbukti efektif dari segi biaya dalam mengurangi <i>Lower Respiratory Tract Infections</i> (LRTI) pada bayi hingga usia 12 bulan. Analisis sensitivitas menunjukkan efektifitas hasil. Ini berlaku untuk kedua negara karena model dibangun menggunakan asumsi yang sama. Meskipun dengan perbedaan spesifik negara, penelitian ini menunjukkan bahwa susu formula bayi yang dilengkapi HMO merupakan strategi hemat biaya untuk mencegah <i>Lower Respiratory Tract Infections</i> (LRTI) dan konsekuensinya beban kesehatan dan ekonomi yang menimpa bayi dan keluarganya.
2	Lianghui, et.al (2021)	Efek dan manfaat susu manusia oligosakarida sebagai molekul bioaktif esensial	Desain studi literatur	Ibu dengan bayi prematur atau matur dan selama menyusui	Hasil penelitian menunjukkan bahwa manfaat kesehatan dari HMO sangat spesifik untuk jenis HMO. Efek menguntungkan dari campuran HMO telah terbukti secara luas. komposisi HMO sangat bervariasi antara ASI

		dalam ASI			dari ibu dengan bayi prematur atau matur dan selama menyusui. Demikian juga pada wanita non-sekretor yang memiliki komposisi HMO yang berbeda dari susu dari sekretor ibu. Selama beberapa tahun terakhir telah ditunjukkan bahwa HMO individu memiliki efek yang berbeda dan hasil akhir dari tanggungan manfaat kesehatan tertentu pada komposisi campuran dan atau jumlah individu HMO. Perbandingan komposisi HMO secara berdampingan dari campuran-ures akan berkontribusi pada pemahaman yang lebih baik tentang kadang-kadang menunjukkan hasil yang kontradiktif dan dapat mengarah pada pemahaman yang lebih baik dampak HMO spesifik untuk kesehatan bayi.
3	Lianghui Cheng,et.al (2019)	<i>Human milk oligosaccharides and its acid hydrolysate LNT2 show immunomodulatory effects via TLRs in a dose and structure-dependent way</i>	<i>Experiment and Statistical Analysis</i>	<i>Human milk oligosaccharides (HMO).</i>	Oligosakarida susu manusia (HMO) memiliki efek kekebalan yang menguntungkan tetapi mekanisme kerjanya tidak diketahui dengan baik. Dari hasil eksperimen <i>Toll-like receptor</i> (TLR) dari HMO 2'-FL, 3-FL, 6'-SL, LNT2, dan LNnT dan pengaruhnya terhadap produksi sitokin dalam makrofag manusia. 3-FL mengaktifkan TLR2 dan LNT2 mengaktifkan semua TLR dengan cara yang bergantung pada dosis. Dalam uji penghambatan, 2'-FL,

					6'-SL, dan LNnT menghambat TLR5 dan 7, sedangkan 3-FL menghambat TLR5, 7, dan 8. 6'-SL menunjukkan efek sinergis pada aktivasi TLR8 yang diinduksi ssRNA.
4	Karina, et.al (2019)	<i>Validation and application of a method for the simultaneous absolute quantification of 16 neutral and acidic human milk oligosaccharides by graphitized carbon liquid chromatography – electrospray ionization – mass spectrometry</i>	<i>Experiment and Statistical Analysis</i>	16 HMO dalam 10 sampel ASI yang dikumpulkan dari wanita yang berbeda antara hari 17 dan 45 pascapersalinan.	penelitian ini menggunakan metode LC-ESI-MS baru untuk identifikasi dan kuantifikasi absolut dari 16 HMO paling representatif dalam ASI. Hasil menggunakan Linearitas berada pada kategori yang sangat baik ( $R^2 \geq 0.99$ ) untuk semua HMO kecuali untuk 2'-FL, yang kurva kalibrasinya kehilangan linearitas di atas $5 \mu\text{g/mL}$ ( $R^2 \geq 0.95$ ). <i>Precision</i> dan <i>accuracy</i> memperoleh reprodutifitas yang baik pada tingkat fortifikasi rendah, sedang dan tinggi (0,313; 1,25 dan $5 \mu\text{g/mL}$ , masing-masing) untuk semua 16 HMO. Adapun untuk <i>Recovery</i> menunjukkan bahwa tidak ada yang kehilangan signifikan HMO yang terjadi selama penghilangan lipid dan protein dan matriks tidak secara signifikan mengganggu deteksi HMO.
5	Ravinder (2020)	<i>Evolution of gut Bifidobacterium population in healthy Japanese infants over the first</i>	Penelitian ini menggunakan desain cross section.	76 bayi sehat lahir normal di Jepang yang terdaftar di Rumah Sakit Obstetri dan	Studi ini membandingkan antara bayi yang diberikan susu formula dan yang diberikan ASI eksklusif. Dalam penelitian ini menemukan bahwa klad bifidobakteri paling awal dan melimpah pada bayi yang mulai diberi susu

		<i>three years of life: a quantitative assessment</i>		Ginekologi Gonohashi, Tokyo	formula sejak minggu pertama kehidupan memiliki pembawa bifidobakteri yang lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang diberi ASI eksklusif. Hal tersebut disebabkan pada kandungan HMO pada susu formula yang lebih tinggi dibandingkan pada ASI ibu responden. Rendahnya kandungan HMO pada ASI ibu disebabkan faktor eksternal yang dimana menyebabkan jumlah komponen bifidobakteri lebih sedikit dari susu formula.
6	Han, et.al (2020)	Pengaruh Oligosakarida pada Susu Manusia terhadap Gangguan Atopik Bayi	Desain tinjauan sistematis	Bayi dengan status gangguan atopik	Susu manusia oligosakarida (HMO) merupakan karbohidrat kompleks yang berlimpah dalam ASI. Setelah dilakukan penelitian terhadap HMO terhadap gangguan atopik dan alergi makanan pada bayi diperoleh bahwa efek pencegahan dari HMO pada AD dan FA pada bayi terbukti menguntungkan pada ibu yang menyusui terlihat dapat menurunkan risiko FA, eksim dan asma, akan tetapi ada inkonsistensi antara studi dalam durasi menyusui, kriteria diagnostik untuk AD dan usia di mana hasilnya dinilai.
7	Fangjie (2021)	<i>Structure-Specific and Individual-Dependent Metabolization of</i>	Penelitian ini menggunakan desain cross section	68 pasangan ibu dan bayi	Berdasarkan pada hasil penelitian diperoleh bahwa dari 68 pasangan ibu-bayi pada 2, 6, dan 12 minggu postpartum dianalisis, dengan 18 HMO yang terdapat dalam susu juga

		<i>Human Milk Oligosaccharides in Infants: A Longitudinal Birth Cohort Study</i>			terdapat dalam feses bayi. Dengan demikian bahwa HMO terdapat dalam sistem metabolisme bayi yang berarti bahwa HMO berperan dalam penyerapan nutrisi pada bayi yang dimana dapat membantu meningkatkan sistem imun pada bayi.
8	Anais, et.al (2021)	Efeknya Oligosakarida Susu Manusia pada tubuh dan peran HMO sebagai Agen Terapi	Penelitian ini menggunakan desain cross section	809 responden bayi-bayi	Oligosakarida susu manusia (HMO) memiliki efek menguntungkan dari komponen ini pada mikrobiota, sistem kekebalan dan penghalang epitel, yang merupakan tiga faktor biologis utama sistem. Memang, HMO menginduksi kolonisasi bakteri di saluran usus, yang bermanfaat bagi kesehatan. Bakteri usus dapat bertindak secara langsung dan tidak langsung pada sistem kekebalan tubuh dengan merangsang kekebalan bawaan dan mengendalikan reaksi inflamasi dan dengan menginduksi respon imun adaptif dan lingkungan tolerogenik. Secara paralel, HMO secara langsung memperkuat penghalang epitel usus, melindungi tuan rumah terhadap patogen. Disini kita tinjau mekanisme molekuler HMO di kompartemen yang berbeda ini dan sorot potensi penggunaannya sebagai agen terapi baru, terutama dalam pencegahan infeksi.

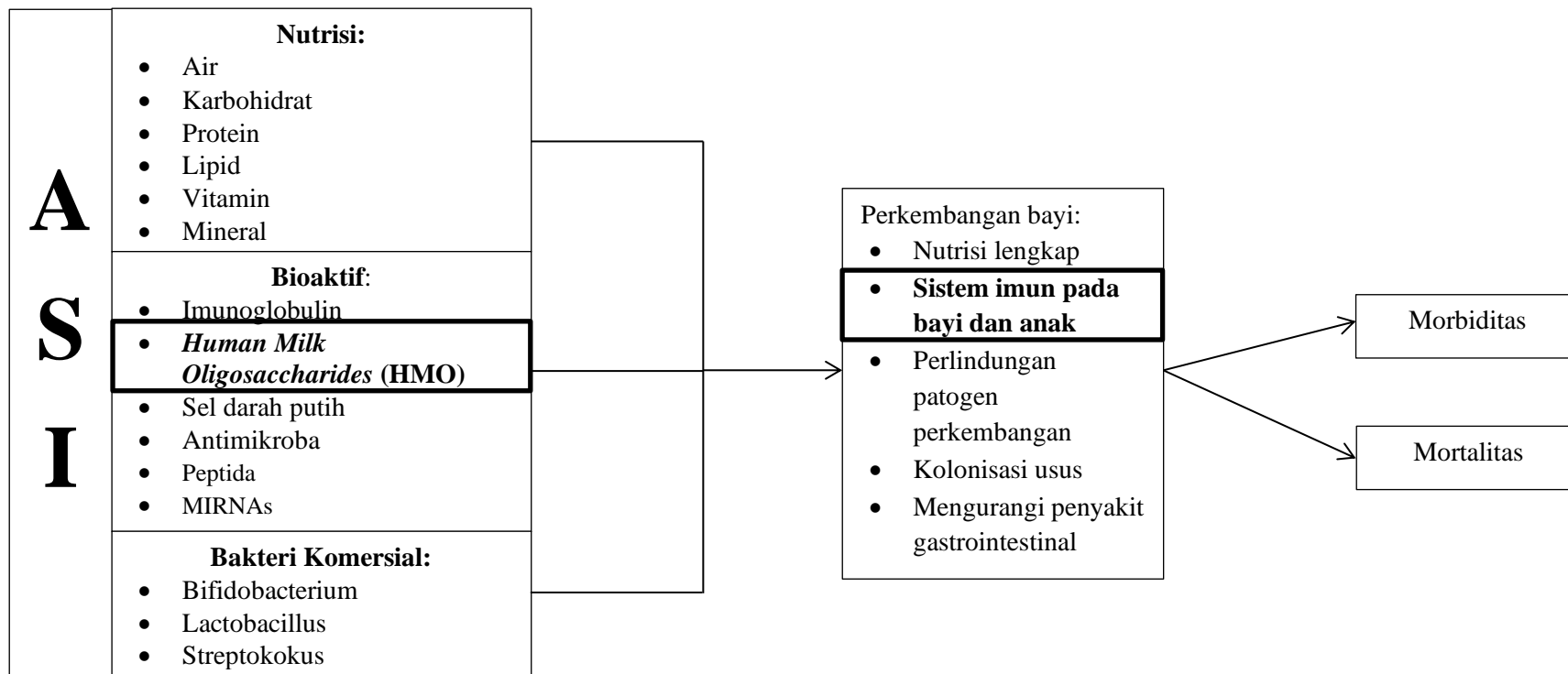
9	Emma, (2021)	<i>Oral supplementation of healthy adults with 2'-O-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose is well tolerated and shifts the intestinal microbiota</i>	Penelitian ini menggunakan desain cross section	jumlah sampel sebanyak 110 pasangan dewasa pria dan Wanita yang menjadi responden	Menunjukkan bahwa suplementasi HMO secara khusus memberikan dampak pada mikrobiota usus dewasa. Secara kolektif, hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa HMO adalah hal yang berharga strategi untuk membentuk mikrobiota usus manusia dan secara khusus mendorong pertumbuhan bifidobakteri yang bermanfaat yang secara langsung dapat meningkatkan sistem kekeblana tubuh pada orang dewasa
10	Reza, (2020)	<i>Bifidobacterium and Gastrointestinal Health in Children</i>	Penelitian ini menggunakan desain cross section	Bayi yang berusia usia gestasi <34 minggu	Kolonisasi saluran cerna bayi yang didominasi oleh mikrobiota sehat dalam proses metabolisme (digesti dan absorpsi), fungsi kekebalan (pertahanan dan toleransi), serta komunikasi gut-brain yang baik untuk menciptakan Kesehatan. Mikrobiota yang terdapat dalam saluran cerna bayi terbukti dipengaruhi oleh adanya HMO sebagai salah satu faktor selektif untuk pertumbuhan Bifidobacteria pada bayi yang mendapat ASI. <i>Human milk oligosacharides</i> akan difermentasi oleh Bifidobacteria di dalam usus besar menjadi energi dan SCFA. Bifidobacteria menjadikan suasana kompatibel untuk pertumbuhan dan aktivitas mikrobiota sehat.



## E. Kerangka Teori

Kerangka teori merupakan rangkaian teori yang mendasari suatu topik penelitian yang akan diteliti. Kerangka teori dalam penelitian ini adalah:

**Gambar 2. 1. Kerangka Teori Penelitian**



Sumber : Lyons, KE, et al. 2020. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health, *Nutrients*. 12.1039

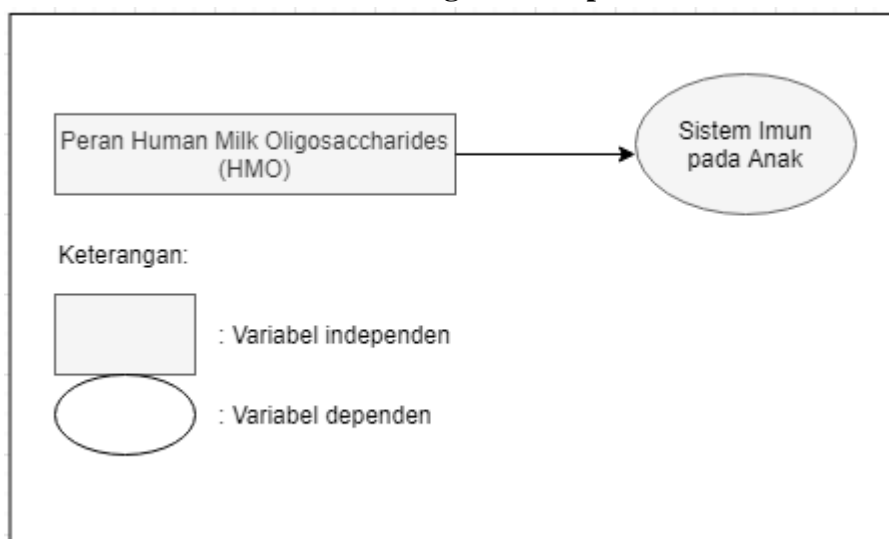
### BAB III

#### KERANGKA KONSEP

##### A. Kerangka Konsep

Berdasarkan tujuan penelitian yaitu untuk mengetahui Peran *Human Milk Oligosaccharides* (HMO) terhadap system imun pada bayi, maka kerangka konsep yang dikembangkan adalah sebagai berikut:

**Gambar 3. 1. Kerangka Konsep Penelitian**



##### B. Dasar Pemikiran Variabel Penelitian

ASI adalah standar emas untuk bayi baru lahir. ASI tidak hanya memberikan nutrisi, tetapi juga mengandung komponen bioaktif yang memandu perkembangan kekebalan usus bayi, yang dapat memiliki efek seumur hidup. Molekul bioaktif dalam ASI mengatur mikro- perkembangan biota, pematangan kekebalan dan fungsi penghalang usus. Oligosakarida susu manusia (HMO) adalah molekul bioaktif paling melimpah dalam ASI dan memiliki banyak manfaat fungsi seperti dukungan pertumbuhan bakteri

menguntungkan, efek anti-patogen, modul imun efek laten, dan stimulasi fungsi penghalang usus. Pentingnya peran Oligosakarida susu manusia (HMO) di dalam tubuh akan dibahas secara kritis dan mengemukakan tentang manfaat molekul bioaktif dalam ASI yang berkontribusi pada perkembangan neonatal opment dan fokus pada pengetahuan terkini tentang fungsi HMO pada mikrobiota dan gastrointestinal terhadap sistem imun pada bayi.

### C. Definisi Operasional

Definisi operasional merupakan definisi dari masing-masing variabel yang akan diteliti secara operasional. Definisi operasional merupakan nilai atau sifat dari suatu obyek dengan variasi tertentu yang akan menjadi landasan bagi peneliti untuk menilai variabel dan menarik kesimpulan (Sugiyono, 2015) Penjelasan dari definisi masing-masing variabel dapat menggambarkan validitas informasi yang akan diperoleh sehingga terhindar dari kesalahan.

**Tabel 3. 1. Definisi Operasional**

Variabel	Definisi Operasional	Kriteria Objektif
<i>Human Milk Oligosaccharides</i> (HMO)	HMO merupakan komponen terbesar dalam Asi serta memiliki karbohidrat kompleks yang berfungsi sebagai prebiotik yang tersedia pada Asi. (Ballard dkk, 2013)	
Komponen	Komponen total HMO pada Asi diperkirakan 5-15 gram/liter, bahkan bisa melebihi total kandungan protein dalam kandungan	

	Asi.	
Konsentrasi dan komposisi MHO	Faktor utama konsentrasi dan komposisi pada HMO adalah genetik yaitu <i>polimorfisme</i> 2 gen yang mengkode enzim <i>fucosyltransferase</i> yaitu FUT 2 (gen sekretor) dan FUT 3 (gen Lewis). (Azad dkk, 2018)	
Sistem Imun (Pada bayi)	Sistem kekebalan yang memiliki sel-sel serta mempunyai berbagai struktur biologis lainnya yang bertanggung jawab untuk melindungi tubuh dari pengaruh biologis luar dengan mengenali dan membunuh patogen.	Peran HMO sehingga dapat menjaga sistem imun pada bayi yaitu: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sebagai prebiotik pada perkembangan saluran pencernaan pada fase awal bayi setelah lahir.</li> <li>2. Kandungan HMO pada ASI yaitu 5-15g/L.</li> <li>3. Adanya kolonisasi usus sebagai faktor penting antimikroba usus pada bayi.</li> <li>4. HMO sebagai sumber energi sel enterosit dan dikaitkan dengan produksi asam lemak.</li> <li>5. Menghambat pertumbuhan mikrobiota usus yang berpotensi berbahaya dalam menurunkan pH saluran pencernaan</li> </ol>