

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK *LACTOBACILLUS REUTERII*  
TERHADAP KADAR SERUM BILIRUBIN BAYI PREMATUR**

*THE EFFECT OF ADMINISTRATION OF LACTOBACILLUS REUTERII  
PROBIOTICS ON BILIRUBIN SERUM LEVEL IN PREMATUR INFANTS*

**NURWAHYUNI RACHIM**

**C105201003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK *LACTOBACILLUS REUTERII*  
TERHADAP KADAR SERUM BILIRUBIN BAYI PREMATUR**

Karya Akhir  
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**NURWAHYUNI RACHIM**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK *LACTOBACILLUS REUTERII*  
TERHADAP KADAR SERUM BILIRUBIN BAYI PREMATUR**

Disusun dan diajukan oleh:

**NURWAHYUNI RACHIM**

**NIM: C105201003**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 21 Oktober 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)  
NIP. 19700401 199903 2 001

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, Sp.A(K), Ph.D  
NIP. 19660227 199202 2 001

Ketua Program Studi,

Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurwahyuni Rachim

NIM : C1052010003

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau seluruh karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 05 November 2024

Yang Menyatakan,



Nurwahyuni Rachim

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak) Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Ema Alasiry, SpA(K)** dan **Prof. DR. dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini yaitu, **dr. Setia Budi Salekede, Sp.A (K)**, **dr. Amiruddin L, SpA(K)**, dan **dr. Besse Sarmila, M.Kes, Sp.A (K)**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.

4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan rumah sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya yaitu bapak saya **Abd Rachim Wahab (Alm)** dan ibu saya **Nuraeni**, serta mertua saya **Muslimin Dalle (Alm) dan St Rabiah** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami dan anak tercinta saya **Muchtar Kusuma dan Humaira Suci Muchtar** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara saya **Nelviani Rachim, Sofyan Rachim, R. Gusti Purnamasari** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya selama menjalani proses Pendidikan.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak, terutama angkatan **Juli 2020 (dr. Muhammad Mustaqiblat, dr. Lory Iswanto Latif, dr. Andi Muldiana Dwi Rachmayani)** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka, dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini, **dr. Amalia Istiqamah Alkaf, dr. Hajar Astuti Asmaun, dr. Andi Nurqalby Tenri Sanna. M, dan teman stase NICU RS Wahidin** yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka, dan duka selama penulis menjalani penelitian.

11. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 05 November 2024

**Nurwahyuni Rachim**

## **PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK *LACTOBACILLUS REUTERII* TERHADAP KADAR SERUM BILIRUBIN BAYI PREMATUR**

**Nurwahyuni Rachim<sup>1</sup> , Ema Alasiry<sup>1,2</sup> , Andi Dwi Bahagia Febriani<sup>1,2</sup>**

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas  
Hasanuddin, Makassar, Indonesia  
Rumah Sakit DR Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia  
Email : rachim.nurwahyuni@yahoo.co.id

**Pendahuluan** : Probiotik memiliki banyak manfaat, terutama untuk sistem pencernaan, melalui berbagai mekanisme kerja. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik *Lactobacillus reuteri* terhadap kadar bilirubin serum pada bayi prematur.

**Tujuan** : Menilai pengaruh pemberian probiotik *lactobacillus reuteri* terhadap kadar serum bilirubin pada bayi prematur.

**Metode**: Desain penelitian ini menggunakan rancangan uji coba terkontrol secara acak (randomized controlled trial/RCT). Populasi penelitian terdiri dari bayi yang lahir dengan usia kehamilan 32 sampai < 37 minggu dan berat lahir 1000 gram sampai 2499 gram yang lahir dan dirawat di NICU (Neonatal Intensive Care Unit). Jumlah sampel penelitian terdiri dari 20 bayi yang mendapatkan probiotik dan 20 bayi yang tidak mendapatkan probiotik. Uji statistik yang digunakan adalah uji T berpasangan dan tidak berpasangan, uji Wilcoxon, dan uji Mann Whitney.

**Hasil**: Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar bilirubin serum awal dan akhir pada bayi yang mendapatkan probiotik *Lactobacillus reuteri* dengan kelompok kontrol. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar bilirubin serum awal dan akhir pada bayi yang menjalani fototerapi yang mendapatkan probiotik *lactobacillus reuteri* dengan kelompok kontrol. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar bilirubin serum awal dan akhir pada bayi yang tidak menjalani fototerapi antara bayi yang mendapat probiotik *lactobacillus reuteri* dengan bayi yang tidak mendapat probiotik *lactobacillus reuteri*. Persentase bayi prematur dengan hiperbilirubinemia yang menerima fototerapi lebih tinggi pada bayi yang menerima probiotik *lactobacillus reuteri* dibandingkan dengan bayi yang tidak menerima probiotik. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal kebutuhan manajemen fototerapi antara bayi prematur yang menerima probiotik *lactobacillus reuteri* dan yang tidak menerima probiotik.

**Kesimpulan**: Pemberian probiotik *lactobacillus reuteri* pada bayi untuk mencegah dan mengatasi hiperbilirubinemia belum dapat dilakukan secara rutin.

**Kata kunci** : Probiotik *Lactobacillus Reuterii*, Kadar Bilirubin Serum, Bayi Prematur



## ***THE EFFECT OF ADMINISTRATION OF LACTOBACILLUS REUTERII PROBIOTICS ON BILIRUBIN SERUM LEVEL IN PREMATUR INFANTS***

Nurwahyuni Rachim<sup>1</sup>, Ema Alasiry<sup>1,2</sup>, Andi Dwi Bahagia Febriani<sup>1,2</sup>

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

DR Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia

Email : rachim.nurwahyuni@yahoo.co.id

**Backgrounds:** Probiotics have many benefits, especially for the digestive system, through various mechanisms of action. This aims to determine the effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* on serum bilirubin levels in premature infants.

**Objective:** To assess the effect of probiotic *lactobacillus reuteri* administration on serum bilirubin levels in preterm infants.

**Method:** The design of this study uses a randomized controlled trial (RCT) design. The research population consists of infants born with a gestational age of 32 to < 37 weeks and a birth weight of 1000 grams to 2499 grams who were born and treated in the NICU. (Neonatal Intensive Care Unit). The number of research samples consisted of 20 babies receiving probiotics and 20 babies not receiving probiotics. The statistical tests used were paired and unpaired T-tests, Wilcoxon test, and Mann Whitney test

**Result:** There is no significant difference between the initial and final serum bilirubin levels in infants who received *lactobacillus reuteri* probiotics and the control group. There is no significant difference between the initial and final serum bilirubin levels in infants undergoing phototherapy who received *lactobacillus reuteri* probiotics and the control group. There is no significant difference between the initial and final serum bilirubin levels in infants who did not undergo phototherapy between those who received *lactobacillus reuteri* probiotics and those who did not receive *lactobacillus reuteri* probiotics. The percentage of premature infants with hyperbilirubinemia who received phototherapy is higher in those who received *lactobacillus reuteri* probiotics compared to those who did not receive probiotics. There is no significant difference in the need for phototherapy management between premature infants who received *lactobacillus reuteri* probiotics and those who did not receive probiotics.

**Conclusion:** The administration of *lactobacillus reuteri* probiotics in infants to prevent and treat hyperbilirubinemia cannot yet be routinely performed.

Keywords : *Lactobacillus Reuterii* Probiotics, Serum Bilirubin Level, Premature Infants

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1. Latar Belakang .....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	3
I.3. Tujuan Penelitian.....	3
I.3.1. Tujuan Umum .....	3
I.3.2. Tujuan Khusus.....	3
I.4. Hipotesis Penelitian .....	4
I.5. Manfaat Penelitian.....	4
I.5.1. Pengembangan Ilmu .....	4
I.5.2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis .....	4
I.5.3. Data penelitian selanjutnya .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
II.1. Bayi Prematur.....	6
II.1.1. Definisi .....	6
II.1.2. Epidemiologi .....	7
II.2. Hiperbilirubinemia pada neonatus.....	7

II.2.1.	Definisi .....	7
II.2.2.	Epidemiologi .....	8
II.2.3.	Klasifikasi.....	9
II.2.4.	Metabolisme Bilirubin .....	9
II.2.5.	Etiologi .....	11
II.2.6.	Diagnosis.....	12
II.3.	Probiotik.....	15
II.3.1.	Definsi.....	15
II.3.2.	Mekanisme Kerja Probiotik Pada Usus.....	16
II.3.3.	Peran Probiotik pada neonatus dengan Hiperbilirubinemia.....	21
II.3.4.	Lactobacillus Reuteri .....	25
II.4	Kerangka teori .....	27
<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>28</b>
<b>BAB IV</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>29</b>
IV.1.	Desain penelitian .....	29
IV.2.	Tempat dan Waktu penelitian.....	29
IV.3.	Populasi penelitian .....	29
IV.4.	Sampel dan cara pengambilan sampel.....	29
IV.5.	Perkiraan Besar Sampel .....	30
IV.6.	Kriteria sampel.....	30
IV.7.	Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	31
IV.8.	Cara Kerja .....	31
IV.8.1.	Alokasi Subyek.....	31
IV.8.2.	Cara Penelitian .....	32
IV.8.2.1.	Pencatatan data sampel.....	32
IV.8.2.2.	Prosedur Pemberian Probiotik .....	32
IV.8.2.3.	Prosedur Pemeriksaan Serum Bilirubin ....	32
IV.8.3.	Alur Penelitian .....	34
IV.9.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	35
IV.9.1.	Identifikasi Variabel .....	35

IV.9.2. Klasifikasi Variabel .....	35
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	35
IV.10.1. Definisi Operasional .....	35
IV.10.2. Kriteria Objektif .....	36
IV.11. Pengolahan dan analisis data .....	37
IV.11.1. Analisis univariat.....	37
IV.11.2. Analisis bivariat.....	37
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>38</b>
V.1. Jumlah Sampel .....	38
V.2. Karakteristik Sampel .....	40
V.3. Evaluasi kadar bilirubin total dengan pemberian probiotik ...	41
V.3.1 Perbandingan kadar bilirubin total subjek antara kelompok probiotik dan non probiotik.....	41
V.3.2 Perbandingan jumlah subjek yang difototerapi antara kelompok probiotik dan non probiotik.....	42
V.3.3 Perbandingan kadar bilirubin total subjek yang difototerapi antara kelompok probiotik dan non probiotik .....	43
V.3.4 Perbandingan kadar bilirubin total subjek yang tidak dilakukan fototerapi antara kelompok probiotik dan non probiotik .....	45
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>47</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>56</b>
VII.1. Kesimpulan .....	56
VII.2. Saran .....	56
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>58</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Variasi Regional dalam Estimasi Angka Prevalensi Kelahiran Prematur Secara Global.....	7
Tabel 2.2.	Derajat Ikterus Berdasarkan Kramer.....	13
Tabel 4.1.	Klasifikasi Variabel .....	35
Tabel 5.1.	Karakteristik sampel penelitian.....	40
Tabel 5.2.	Perbandingan kadar bilirubin total subjek antara kelompok probiotik dan non probiotik .....	41
Tabel 5.3.	Perbandingan jumlah subjek yang difototerapi antara kelompok probiotik dan non probiotik.....	43
Tabel 5.4.	Perbandingan kadar bilirubin total subjek yang difototerapi antara kelompok probiotik dan non probiotik .....	44
Tabel 5.5.	Perbandingan kadar bilirubin total pasien yang tidak dilakukan fototerapi antara kelompok probiotik dan non probiotik .....	45

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Metabolisme Bilirubin.....	11
Gambar 2.2.	Kadar serum bilirubin terhadap usia neonatus menurut Normogram Bhutani .....	14
Gambar 2.3.	Mekanisme Kerja Probiotik.....	17
Gambar 2.4.	(A) sirkulasi enterohepatik bilirubin, (B) hubungan mikrobiota dan metabolisme bilirubin pada hiperbilirubin neonatal .....	24
Gambar 2.5.	Mekanisme probiotik dalam <i>neonate jaundice</i> .....	25
Gambar 2.6.	Kerangka Teori .....	27
Gambar 3.1.	Kerangka Konsep .....	28
Gambar 4.1.	Alur Penelitian.....	34
Gambar 5.1.	Alur Pengambilan Subjek Penelitian .....	39

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) ( <i>Informed Consent</i> ) .....	63
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan.....	65
Lampiran 3. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	67
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian .....	68
Lampiran 5. Matrik Penelitian .....	71
Lampiran 6. Olahdata SPSS .....	74

## DAFTAR SINGKATAN

ABC	: ATP-Binding Cassette
AhR	: Aryl Hydrocarbon Receptor
AMP	: Antimicrobial Peptide
ASEAN	: Association of Southeast Asian Nations
ASI	: Air Susu Ibu
CYP	: Cytochrome P-450
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
EHEC	: Enterohemorrhagic E. coli
G6PD	: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
IBS	: Inflammatory Bowel Disease
IECs	: Intestinal Epithelial Cells
LAB	: Lactic Acid Bacteria
LMW	: Low Molecular Weight
MRP2	: Multidrug Resistant Protein 2
NCBI	: National Centre for Biotechnology Information
NIH	: National Institutes of Health
OATP	: Organic Anion Transporter
PKC	: Protein Kinase C
UGT1A1	: Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 1A1
UNICEF	: United Nations International Children's Emergency Fund
UV	: Ultraviolet
WHO	: World Health Organization



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang

Angka kematian neonatal secara global diperkirakan mencapai 18 kematian per 1.000 kelahiran hidup (UNICEF, 2021). Berdasarkan data Bank dunia, angka kematian neonatal (usia 0-28 hari) Indonesia sebesar 12,1 dari 1.000 bayi lahir pada tahun 2019. Jika dibandingkan dengan negara-negara Kawasan Asia tenggara, angka kematian bayi di Indonesia berada di urutan ke-5 tertinggi dari 10 negara. (Sampurna dkk, 2023).

Salah satu penyebab utama kematian neonatal di Indonesia yakni prematuritas. Indonesia menempati urutan kelima sebagai negara dengan jumlah bayi prematur terbanyak di dunia. Sebuah penelitian yang diterbitkan di *National Centre for Biotechnology Information* menemukan bahwa prematuritas merupakan penyebab utama kematian 44% neonatus di Indonesia. (Weaver et al, 2022 dan WHO, 2018)

Berbagai masalah dapat ditimbulkan oleh kelahiran bayi prematur ini, salah satu diantaranya hiperbilirubinemia. Pada skala global kematian neonatus akibat hiperbilirubinemia cukup tinggi yaitu 1.309 kematian per 100.000 kelahiran hidup (M. Zhang et al. 2020) Kejadian hiperbilirubinemia di negara berkembang seperti Indonesia terjadi pada 50 % pada bayi baru lahir normal dan 80% terjadi pada bayi prematur (Devita dkk, 2021 dan Zhang et al, 2020)

Hiperbilirubinemia pada neonatus dapat mengakibatkan ensefalopati bilirubin, yaitu kerusakan neurologis akibat deposisi pigmen bilirubin pada beberapa area otak yang dalam jangka panjang dapat mengakibatkan *cerebral palsy*, retardasi mental, dan hiperaktivitas. Oleh karena itu, hiperbilirubinemia pada neonatus harus segera ditatalaksana agar tidak menimbulkan komplikasi dan kecacatan.

Pada bayi prematur mikroflora usus yang belum berkembang dan peningkatan sirkulasi enterohepatik berkontribusi terhadap peningkatan

kadar bilirubin sekitar 30 % pada hari-hari pertama setelah kelahiran. (Mutlu et al.,2018). Oleh karena itu salah satu upaya tatalaksana hiperbilirubinemia yang ditawarkan saat ini adalah pemberian probiotik. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup dapat memberikan manfaat. Penelitian dalam sepuluh tahun terakhir menunjukkan bahwa pemberian probiotik dapat meningkatkan kolonisasi mikroba usus dalam mencegah atau mengobati penyakit pada bayi (Schnabl et al., 2008).

Probiotik dapat mengurangi waktu transit usus, meningkatkan kualitas kontaksi otot yang terjadi secara teratur pada usus. Pemberian probiotik pada bayi prematur terbukti dapat mengatur motilitas gastrointestinal (demirel at al.,2013)

Hasil penelitian yang dilakukan Wenbin liu dkk menyimpulkan bahwa pemberian probiotik dapat menurunkan kadar bilirubin serum neonatus dengan cepat, aman dan signifikan. (Liu W at al.,2015) Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Chandrasekhar dkk, kesimpulan yang didapatkan pemberian probiotik *clausii* selama tiga hari berturut-turut mengurangi kebutuhan dan durasi fototerapi pada bayi baru lahir. (Chandrasekhar et al., 2017), tapi berbeda dengan penelitian Demirel dkk. Menilai efek probiotik *Saccharomyces boulardii* pada durasi fototerapi pada bayi yang menerima probiotik lebih singkat dibandingkan dengan kelompok kontrol, tidak ada perbedaan kadar bilirubin serum antara kedua kelompok penelitian ini. (Demirel et al.,2013).

Probiotik memiliki banyak manfaat terutama bagi saluran cerna melalui berbagai mekanisme kerjanya namun penelitian tentang pengaruh pemberian probiotik terhadap kadar bilirubin pada bayi prematur masih sangat kurang sehingga **penting** dilakukan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh probiotik *lactobacillus reuteri* terhadap kadar serum bilirubin pada bayi prematur dan merupakan penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif untuk mencegah

dan mengatasi hiperbilirubinemia pada bayi prematur. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian pengaruh pemberian strain probiotik *lactobacillus reuteri* terhadap kejadian hiperbilirubinemia belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan pada khususnya dan Indonesia pada umumnya, sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik dimasa mendatang.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Apakah ada pengaruh pemberian probiotik *lactobacillus reuteri* terhadap kadar serum bilirubin pada bayi prematur?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Menilai pengaruh pemberian probiotik *lactobacillus reuteri* terhadap kadar serum bilirubin pada bayi prematur.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menilai kadar serum bilirubin bayi prematur sebelum dan setelah mendapatkan probiotik *lactobacillus reuteri* pada kelompok probiotik dan kelompok yang tidak mendapatkan probiotik
2. Membandingkan kadar serum bilirubin pada bayi prematur sebelum dan setelah mendapatkan probiotik *lactobacillus reuteri* pada kelompok probiotik dengan kelompok yang tidak mendapatkan probiotik
3. Membandingkan perubahan kadar serum bilirubin bayi prematur yang mendapatkan probiotik *lactobacillus reuteri* dengan yang tidak mendapatkan probiotik
4. Menilai persentase kejadian hiperbilirubinemia yang membutuhkan fototerapi pada bayi prematur yang mendapatkan probiotik *lactobacillus reuteri*

5. Menilai persentase kejadian hiperbilirubinemia yang membutuhkan fototerapi pada bayi prematur yang tidak mendapatkan probiotik
6. Membandingkan perubahan kadar serum bilirubin bayi prematur yang membutuhkan fototerapi pada bayi prematur yang mendapatkan probiotik *lactobacillus reuteri* dengan bayi prematur yang tidak mendapatkan probiotik.

#### **I.4. Hipotesis Penelitian**

1. Peningkatan kadar bilirubin pada bayi prematur yang mendapatkan probiotik lebih rendah dibandingkan dengan bayi prematur yang tidak mendapat probiotik
2. Kejadian hiperbilirubinemia yang membutuhkan fototerapi pada bayi prematur yang mendapatkan probiotik lebih sedikit dibandingkan dengan bayi prematur yang tidak mendapat probiotik

#### **I.5. Manfaat Penelitian**

##### **I.5.1. Pengembangan Ilmu**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian probiotik *lactobacillus reuteri* terhadap kadar serum bilirubin
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap pengaruh pemberian probiotik *lactobacillus reuteri* terhadap kadar serum bilirubin

##### **I.5.2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis**

1. Memberi informasi dan membantu klinisi dalam penanggulangan kejadian hiperbilirubinemia, sehingga dapat tercapai efektivitas dan efisiensi dalam pengobatan penderita.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan menurunkan angka kejadian hiperbilirubinemia pada bayi prematur

### **I.5.3. Data penelitian selanjutnya**

Sebagai tambahan data untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana manfaat pemberian probiotik *lactobacillus reuteri* terhadap kadar serum bilirubin pada bayi prematur

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1. Bayi Prematur

##### II.1.1. Definisi

Bayi prematur menurut definisi WHO adalah setiap kelahiran sebelum 37 minggu penuh kehamilan, atau kurang dari 259 hari sejak hari pertama periode menstruasi terakhir seorang wanita. (Qiunn et al., 2016)

Terdapat 4 kategori usia kelahiran prematur, yaitu: (Gomella, 2013)

- 1) *Extremely preterm* (< 28 minggu)
- 2) *Very preterm* (28 minggu hingga 31 minggu 6 hari)
- 3) *Moderate preterm* (32 minggu hingga 33 minggu 6 hari)
- 4) *Late preterm* (34 minggu hingga 36 minggu 6 hari)

Klasifikasi bayi prematur berdasarkan berat lahirnya dibagi atas (Gomella, 2013) :

- 1) *Micropremie*, yaitu berat badan lahir kurang dari 800 gram
- 2) *Extremely low birthweight*, yaitu berat badan lahir 800-999 gram
- 3) *Very low birthweight*, yaitu berat badan lahir 1000-1.499 gram
- 4) *Low birthweight*, yaitu berat badan lahir 1.500-2.499 gram

Penyebab kelahiran prematur sangat kompleks dan patofisiologi yang memicu kelahiran prematur sebagian besar tidak diketahui. Namun, faktor predisposisi ibu, janin, dan plasenta merupakan faktor-faktor yang telah diidentifikasi berkontribusi terhadap kelahiran prematur. Yang paling sering menyebabkan persalinan prematur juga termasuk (Qiunn et al., 2016) :

- a. Perdarahan antepartum atau solusio
- b. Faktor mekanis (distensi uterus yang berlebihan dan inkompetensi serviks)
- c. Perubahan hormonal
- d. Infeksi bakteri dan inflamasi

## II.1.2. Epidemiologi

Studi epidemiologi telah mengidentifikasi faktor risiko kelahiran prematur seperti usia ibu kurang dari 17 tahun atau lebih dari 35 tahun, berat badan kurang, memiliki indeks massa tubuh pra-kehamilan yang *overweight*, dan perawakan pendek. Angka kelahiran prematur bervariasi secara geografis dan dalam asal etnis, di mana negara berpenghasilan rendah-sedang secara konsisten memiliki angka yang lebih tinggi. Stres fisik dan psikososial serta merokok juga dikaitkan dengan risiko prematuritas yang lebih tinggi. (Qiunn et al., 2016; Simmons et al., 2010)

**Tabel 2.1** Variasi Regional dalam Estimasi Angka Prevalensi Kelahiran Prematur Secara Global

Region	Preterm Births (× 1000)	Preterm Birthrate (%)	95% Confidence Intervals
World total	12,870	9.6	9.1-10.1
More-developed regions	1014	7.5	7.3-7.8
Less-developed regions	7685	8.8	8.1-9.4
Least-developed regions	4171	12.5	11.7-13.3
Africa	4047	11.9	11.1-12.6
Asia	6907	9.1	8.3-9.8
Europe	466	6.2	5.8-6.7
Latin America and the Caribbean	933	8.1	7.5-8.8
North America	480	10.6	10.5-10.6
Oceania (Australia/New Zealand)	20	6.4	6.3-6.6

Source: reprinted from Beck et al<sup>4</sup> with permission from WHO Press.

## II.2. Hiperbilirubinemia pada neonatus

### II.2.1. Definisi

Bilirubin diproduksi selama pemecahan sel darah merah, dan pada bayi baru lahir terdapat ketidakseimbangan transisi antara produksi dan eliminasi, yang mengakibatkan kelebihan bilirubin. Namun, ketidakseimbangan normal yang menyebabkan ikterus fisiologis ini dapat diperburuk oleh faktor-faktor yang menyebabkan ikterus patologis, yang dapat menyebabkan kerusakan neurologis, disfungsi, dan kematian (Moncrieff, 2018)

Hiperbilirubinemia adalah peningkatan bilirubin serum total (BST) >5mg/dL (86 µmol/L), kondisi seperti ini bisa bersifat fisiologis yang dapat

normal dengan sendirinya, namun ada pula yang bersifat patologis yang dapat mengganggu sistem saraf. (Mishra et al., 2008)

Hiperbilirubinemia pada neonatal memiliki banyak penyebab yang mendasari. Sirkulasi enterohepatik bilirubin dilaporkan memiliki peranan dalam penyebab ikterus fisiologis pada bayi, yang mungkin terjadi sebagai akibat dari ketidakmatangan hepatosit dan muncul pada 24 hingga 72 jam pasca kelahiran, puncaknya pada hari ke 5 pada bayi cukup bulan dan pada hari ke 7 pada bayi prematur dan menghilang setelah 10 hingga 14 hari kehidupan. Kadar bilirubin yang meningkat hingga lebih dari 20 mg/dL dapat menyebabkan kerusakan saraf dan dapat melewati sawar otak yang menyebabkan disabilitas neurologis yang disebut kernikterus (Sinha et al., 2017) (Whyte, 2010).

Fisiologi transisi pada bayi baru lahir sedemikian rupa sehingga terdapat ketidakseimbangan antara produksi dan pembersihan bilirubin, yang mengakibatkan penumpukannya dalam sirkulasi. (Moncrieff, 2018) Hal ini disebabkan oleh beberapa aspek fisiologi bayi baru lahir, yang meliputi:

1. Peningkatan jumlah sel darah merah
2. Penurunan ikatan albumin
3. Ketidakmatangan enzim konjugasi hati
4. Penurunan motilitas dan bakteri usus.

## **II.2.2. Epidemiologi**

Hiperbilirubinemia ditemukan kira-kira 60% bayi cukup bulan dan 80% bayi prematur dirawat di rumah sakit karena hiperbilirubinemia dalam minggu pertama kehidupan, tetapi dari keseluruhan tersebut, hanya sebagian kecil saja yang menimbulkan gejala klinis yang serius. Hampir 8% sampai 11% neonatus di seluruh dunia mengalami hiperbilirubinemia (Suganthi & Gokul Das, 2016) (Potter dan Denisa, 2002)



### **II.2.3. Klasifikasi**

#### **a. Ikterus Fisiologis**

Ikterus fisiologis tidak mempunyai dasar patologi atau tidak mempunyai potensi menjadi kern ikterus. Biasanya timbul pada hari ke dua dan ke tiga setelah lahir. Kadar bilirubin serum total 6 - 8 mg/dL, bahkan hingga 12 mg/dL pada bayi cukup bulan, masih dianggap fisiologis (Mishra, S dkk, 2008). Penurunan kadar bilirubin total akan terjadi secara cepat dalam 2-3 hari, kemudian diikuti penurunan lambat sebesar 1 mg/dL selama 1- 2 minggu. Pada bayi kurang bulan kadar bilirubin serum total 10 - 12 mg/dL, bahkan dapat meningkat hingga 15 mg/dL dengan atau tanpa adanya gangguan pada metabolisme bilirubin (Mishra, S dkk, 2008).

#### **b. Ikterus Patologis**

Ikterus patologis biasanya terjadi sebelum umur 24 jam. Kadar bilirubin serum total meningkat > 0,5 mg/dL/jam. Ikterus biasanya bertahan setelah 8 hari pada bayi cukup bulan dan 14 hari pada bayi kurang bulan. Keadaan klinis bayi tidak baik seperti muntah, letargis, malas menetek, penurunan berat badan yang cepat, suhu tubuh yang tidak stabil, serta apnea (Martin dan Cloherty, 2004)

### **II.2.4. Metabolisme Bilirubin**

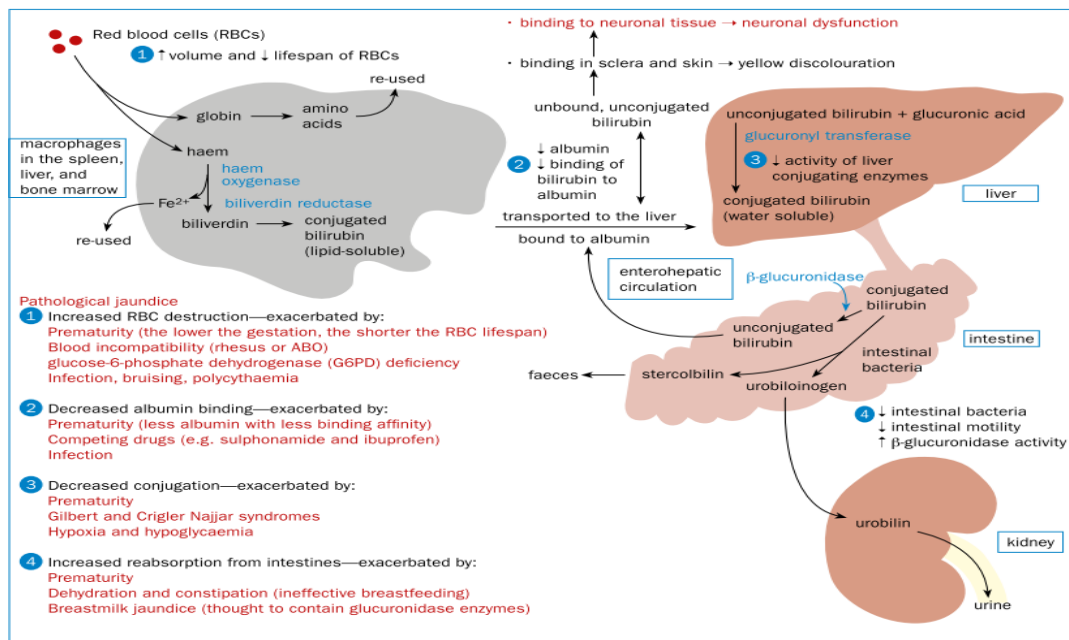
Bilirubin adalah produk penguraian heme. Sebagian besar (85-90%) terjadi dari penguraian hemoglobin dan sebagian kecil (10-15%) dari senyawa lain seperti mioglobin (Maisels, 2006). Pembentukan bilirubin dapat dilihat pada Gambar 1. Sel retikuloendotel menyerap kompleks haptoglobin dengan hemoglobin yang telah dibebaskan dari sel darah merah. Sel-sel ini kemudian mengeluarkan besi dari heme sebagai cadangan untuk sintesis berikutnya dan memutuskan cincin heme untuk menghasilkan tetrapirrol bilirubin, yang disekresikan dalam bentuk yang

tidak larut dalam air (bilirubin indirek) Bilirubin dalam plasma diikat oleh albumin sehingga dapat larut dalam air. Zat ini kemudian beredar dalam tubuh dan melewati lobulus hati. Neonatus mempunyai kapasitas ikatan plasma yang rendah terhadap bilirubin karena konsentrasi albumin yang rendah dan kapasitas ikatan molar yang kurang. Bilirubin yang terikat dengan albumin tidak dapat memasuki susunan saraf pusat dan bersifat toksik.(Moncrieff, 2018)

Di dalam hati, bilirubin mengalami konjugasi oleh enzim glukuronil transferase untuk menghasilkan bilirubin terkonjugasi, yang lebih mudah larut dalam air dan dengan demikian dapat diekskresikan dalam urin dan empedu. (Moncrieff, 2018)

Saat masuk ke dalam usus bilirubin diuraikan oleh bakteri usus menjadi bentuk yang dapat diekskresikan dalam urin (urobilinogen) dan feses (stercobilin). Namun, di dalam usus, sebagian kembali menjadi bilirubin tak terkonjugasi karena lingkungan basa dan aktivitas enzim brush border seperti beta ( $\beta$ ) -glucuronidase, dan direabsorpsi ke dalam sirkulasi enterohepatik. Semakin lama bilirubin berada di dalam usus, semakin besar peluang terjadinya konversi ini kembali ke bilirubin tak terkonjugasi dan selanjutnya reabsorpsi kembali ke hati untuk dimetabolisme. (Porter dan Dennis, 2002).

Bayi baru lahir memiliki motilitas usus yang lambat karena kurangnya bakteri usus dan kekurangan kalori pada hari-hari pertama kehidupan, yang keduanya meningkatkan bilirubin indirek melalui peningkatan sirkulasi enterohepatik. (Moncrieff, 2018)



**Gambar 2.1.** Metabolisme Bilirubin (Moncrieff, 2018)

## II.2.5. Etiologi

Hiperbilirubinemia ditandai dengan warna kuning pada kulit dan sklera akibat akumulasi bilirubin indirek yang berlebihan yang dikenal sebagai ikterus neonatorum (Xiaong dkk., 2011). Etiologi Penyebab ikterus pada bayi baru lahir dapat berdiri sendiri ataupun dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Secara garis besar, penyebab ikterus neonatarum dapat dibagi:

### a. Produksi yang berlebihan

Pada ikterus fisiologis biasanya disebabkan karena volume eritrosit yang meningkat, usia eritrosit yang menurun, meningkatnya siklus enterohepatik. Pada ikterus patologis terjadi oleh karena hemolisis yang meningkat seperti pada inkompatibilitas golongan darah sistem ABO, inkompatibilitas rhesus, defek pada membran sel darah merah (Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, pyropoikilocytosis, stomatocytosis), defisiensi berbagai enzim (defisiensi enzim Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), defisiensi enzim piruvat kinase, dan lainnya), hemoglobinopati (pada talasemia). Keadaan lain yang

dapat meningkatkan produksi bilirubin adalah sepsis, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), ekstrasvasasi darah (hematoma, perdarahan tertutup), polisitemia, makrosomia pada bayi dengan ibu diabetes (Mishra dkk., 2007).

b. Gangguan pada proses uptake dan konjugasi hepar

Gangguan ini dapat disebabkan oleh imaturitas hepar, kurangnya substrat untuk konjugasi bilirubin, gangguan fungsi hepar, akibat asidosis, hipoksia dan infeksi atau tidak terdapatnya enzim glukoronil transferase (Sindrom Crigler-Najjar). Penyebab lain adalah defisiensi protein Y dalam hepar yang berperan penting dalam uptake bilirubin ke sel hepar (Mishra dkk., 2007).

c. Gangguan pada transportasi

Bilirubin dalam darah terikat pada albumin kemudian diangkut ke hepar. Ikatan bilirubin dengan albumin ini dapat dipengaruhi oleh obat misalnya salisilat, sulfarazole. Defisiensi albumin menyebabkan lebih banyak terdapatnya bilirubin indirek yang bebas dalam darah yang mudah melekat ke sel otak (Lauer dan Spector, 2011).

d. Gangguan pada ekskresi

Gangguan ini dapat terjadi akibat obstruksi dalam hepar atau di luar hepar. Kelainan di luar hepar biasanya diakibatkan oleh kelainan bawaan. Obstruksi dalam hepar biasanya akibat infeksi atau kerusakan hepar oleh penyebab lain (Mishra dkk., 2007; Lauer dan Spector, 2011).

## II.2.6. Diagnosis

Pasien dengan penyakit kuning setelah periode neonatal memerlukan evaluasi menyeluruh untuk penyebab yang mendasari. Penilaian harus selalu dimulai dengan mencatat riwayat periode antenatal dan perinatal secara cermat, termasuk pemeriksaan/temuan ultrasonografi prenatal, status G-6-PD, hasil skrining metabolik bayi baru lahir, dll. Penting untuk mendapatkan riwayat pengobatan anak dan ibu untuk mengidentifikasi agen hepatotoksik yang berpotensi. Meskipun ikterus

akibat ASI adalah penyebab umum penyakit kuning pada bayi, etiologi lain harus dipertimbangkan terutama jika berat badan bayi tidak bertambah, jika kadar bilirubin total melebihi 200  $\mu\text{mol/L}$ , dan dengan adanya gejala berta yang menyertai. (Chee et al.,2018 ; Sciuto et al., 2009)

Salah satu cara memeriksa derajat kuning pada neonatus secara klinis, mudah, dan sederhana adalah dengan penilaian menurut Kramer (Kramer, 1969). Pemeriksaan dilakukan dengan menekan jari telunjuk pada tempat – tempat yang tulangnya menonjol seperti tulang hidung, dada, lutut dan lain- lain. Tempat yang ditekan akan tampak pucat atau kuning.

**Tabel 2.2.** Derajat Ikterus Berdasarkan Kramer (Kramer, 1969)

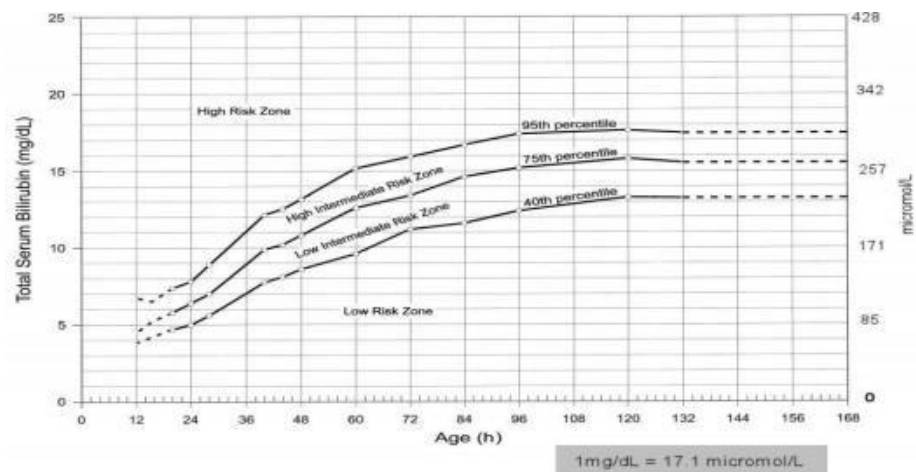
Derajat Ikterus	Luas Daerah Ikterus	Kadar Bilirubin Preterm (mg/dl)	Kadar Bilirubin Aterm (mg/dl)
I	Kepala dan leher	4 – 8	4 – 8
II	Dada sampai pusat	5 – 12	5 – 12
III	Bagian bawah pusat sampai lutut	7 – 15	8 – 16
IV	Lutut sampai pergelangan kaki dan bahu sampai pergelangan tangan	9 – 18	11 – 18
V	Kaki dan tangan termasuk telapak kaki dan telapak tangan	> 10	> 15

Pemeriksaan serum bilirubin (direk dan indirek) harus dilakukan pada neonatus yang menga

lami ikterus terutama pada bayi yang tampak sakit atau bayi yang tergolong risiko tinggi mengalami hiperbilirubinemia berat. Pemeriksaan tambahan yang sering dilakukan untuk evaluasi menentukan penyebab ikterus antara lain adalah golongan darah dan Coombs test, darah lengkap dan hapusan darah, hitung retikulosit, skrining Glucose-6-

phosphate dehydrogenase (G6PD) dan bilirubin direk (Mishra, S dkk, 2008).

Pemeriksaan serum bilirubin total harus diulang setiap 4 – 24 jam tergantung usia bayi dan tingginya kadar bilirubin. Kadar serum albumin juga harus diukur untuk menentukan pilihan fototerapi atau transfusi tukar. Hiperbilirubinemia dianggap patologis (Non Physiological Jaundice) apabila kadar serum bilirubin terhadap usia neonatus > 95% menurut Normogram Bhutani pada Gambar 2.2.



**Gambar 2.2.** Kadar serum bilirubin terhadap usia neonatus menurut Normogram Bhutani (Academy American of Pediatric, 2014)

Hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir dapat menyebabkan ikterus pada sklera, kuku, atau kulit dan membrane mukosa. Ikterus diakibatkan oleh pengendapan bilirubin indirek pada pada kulit yang cenderung tampak kuning terang atau orange. Pada ikterus tipe obstruksi (bilirubin direk) akan menyebabkan kulit pada bayi baru lahir tampak berwarna kuning kehijauan atau keruh. Perbedaan ini hanya dapat dilihat pada ikterus yang berat. Selain itu manifestasi klinis pada bayi baru lahir dengan hiperbilirubinemia atau ikterus yaitu muntah, anoreksia, fatigue, warna urine gelap, serta warna tinja pucat (Suriadi dan Yuliani 2010).

Menurut Ridha (2014) bayi baru lahir dikatakan mengalami hiperbilirubinemia apabila tampak tanda-tanda sebagai berikut :

1. Sklera, selaput lendir, kulit atau organ lain tampak kuning akibat penumpukan bilirubin.
2. Terjadi pada 24 jam pertama kehidupan.
3. Peningkatan konsentrasi bilirubin 5mg/dL atau lebih setelah 24 jam.
4. Konsentrasi bilirubin serum 10 mg/dL pada neonatus cukup bulan dan 12,5 mg/dL pada neonatus kurang bulan.
5. Ikterik yang disertai proses hemolisis.
6. Ikterik yang disertai berat badan lahir kurang dari 2000 gram, masa gestasi kurang dari 36 minggu, hipoksia, sindrom gangguan pernafasan, infeksi trauma lahir kepala, hipoglikemia, hiperkarbia.

### **II.3. Probiotik**

#### **II.3.1. Definsi**

Probiotik merupakan suatu istilah yang merujuk kepada mikroorganisme yang memberikan manfaat terhadap manusia dan hewan. Mikroorganisme tersebut berperan pada keseimbangan mikroba usus dan juga berperan penting dalam mempertahankan kesehatan. Mikroorganisme probiotik lebih banyak berasal dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* tetapi bisa juga berasal dari genus *Bacillus*, *Pediococcus* dan beberapa ragi. (Socol et al., 2010). Bakteri probiotik didefinisikan sebagai suplemen mikroba hidup yang berkolonisasi di usus dan memberikan manfaat bagi inangnya. (Millar et al., 2003)

Probiotik yang efektif harus memenuhi beberapa kriteria seperti, memberikan efek yang menguntungkan pada host, tidak patogenik dan tidak toksik, mengandung sejumlah besar sel hidup, mampu bertahan dan melakukan kegiatan metabolisme dalam usus, tetap hidup selama dalam penyimpanan dan waktu digunakan, mempunyai sifat sensori yang baik, dan diisolasi dari host. Bakteri-bakteri probiotik (*Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*) bekerja secara anaerob menghasilkan asam laktat mengakibatkan turunnya pH saluran pencernaan yang menghalangi perkembangan dan pertumbuhan bakteribakteri patogen. (Hill et al., 2014)

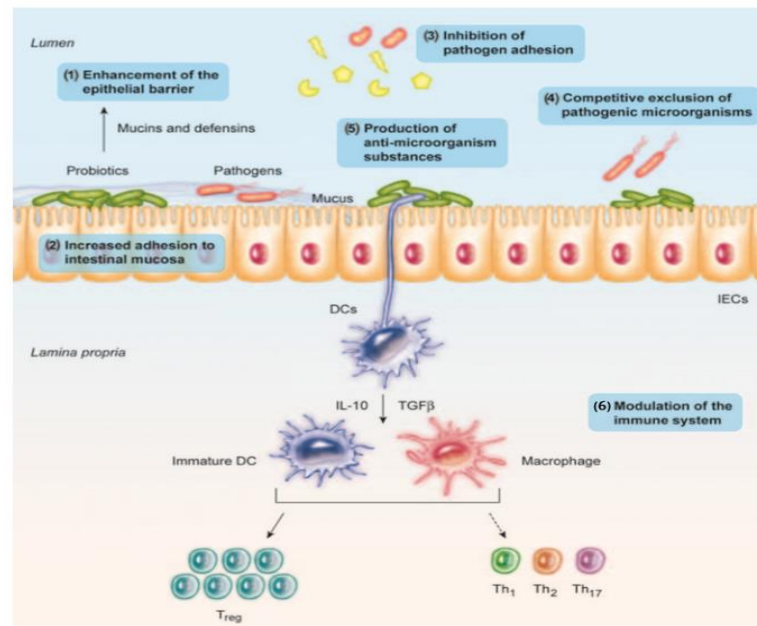
### **II.3.2. Mekanisme Kerja Probiotik Pada Usus**

Mekanisme kerja probiotik melalui beberapa jalur antara lain, memperkuat barrier epitel, meningkatkan adhesi ke mukosa saluran cerna, dan menghambat adhesi patogen, kompetitif eklusi mikroorganisme patogen, produksi substansi anti mikroorganisme dan memodulasi sistem kekebalan tubuh (Bermudez-Brito et al., 2012)

#### **a. Memperkuat Barrier Epitel**

Epitel usus selalu kontak dengan isi lumen dan mikrobiota saluran cerna yang hidup secara dinamis. Barrier mukosa saluran cerna adalah mekanisme pertahanan utama yang digunakan untuk menjaga integritas epitel dan untuk memproteksi host dari lingkungan. Barrier saluran cerna terdiri dari lapisan mukosa, peptida antimikroba, sekretorik IgA dan tight junction epitel. Bilamana fungsi barrier ini terganggu, bakteri dan antigen makanan dapat mencapai submukosa dan dapat menginduksi respon inflamasi, yang dapat mengakibatkan gangguan intestinal. Konsumsi bakteri non-patogen (probiotik) dapat berkontribusi untuk memperkuat fungsi barrier saluran cerna, dan bakteri probiotik telah banyak dilakukan penelitian secara ekstensif untuk keterlibatannya dalam pemeliharaan barrier ini. Namun, mekanisme yang dilakukan probiotik untuk meningkatkan secara detail fungsi barrier saluran cerna belum sepenuhnya dipahami. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa meningkatkan ekspresi gen yang mengkode tight junction adalah mekanisme yang mungkin untuk memperkuat integritas barrier saluran cerna. Misalnya, lactobacilli memodulasi regulasi dari beberapa gen yang mengkode pembentukan protein tight junction, seperti E-cadherin dan catenin. Selain itu, inkubasi sel usus dengan Lactobacilli berbeda-beda dalam memengaruhi fosforilasi protein tight junction dan protein kinase C (PKC), sehingga secara positif modulasi fungsi barrier epitel. (Bermudez-Brito et al., 2012)





**Gambar 2.3.** Mekanisme Kerja Probiotik

### **b. Peningkatan Adhesi ke Mukosa Usus dan menghambat adhesi patogen**

Adhesi ke mukosa usus dianggap sebagai persyaratan untuk kolonisasi dan penting untuk interaksi antara strain probiotik dan hostnya. Perlekatan probiotik pada mukosa usus ini juga penting untuk memodulasi sistem kekebalan tubuh dan antagonisme terhadap patogen. Dengan demikian, telah menjadi salah satu kriteria utama untuk seleksi strain probiotik baru dan berhubungan dengan efek menguntungkan probiotik tertentu. Bakteri asam laktat (LAB) menampilkan berbagai molekul di permukaan yang diperlukan untuk interaksi dengan sel-sel epitel usus (IECs) dan lendir. IECs mensekresi musin, adalah campuran glikoprotein kompleks yang merupakan komponen utama lendir, sehingga mencegah perlekatan patogen, selain itu, imunoglobulin (SIgA) juga banyak ditemukan di dalam musin. Interaksi spesifik ini telah menunjukkan hubungan antara protein permukaan bakteri probiotik dan kompetisi dengan bakteri patogen. Seperti disebutkan di atas, beberapa protein

Lactobacillus dapat mengadakan perlekatan pada mukosa. Proses ini terutama dimediasi oleh protein, lipoteichoic acid. Contoh yang banyak dipelajari adalah protein musin untuk melekatkan Lactobacillus reuteri. Protein memainkan peran dalam perlekatan *lactobacilli* terutama yang melekat pada permukaan membran, melalui bagian lipid atau yang tertanam di dinding sel. Keterlibatan protein permukaan dalam interaksi dengan plasminogen manusia atau enterosit telah dilaporkan terdapat di *Bifidobacterium animalis* subspecies lactis dan *Bifidobacterium bifidum*. Pada keadaan tertentu, protein ini mungkin memainkan peran dalam memfasilitasi kolonisasi usus manusia melalui degradasi matriks ekstraseluler sel atau dengan memfasilitasi kontak dekat dengan epitel. MAPA (protein untuk melekatkan pada mukosa) telah dilaporkan memediasi pengikatan L. reuteri dan L. fermentum. Probiotik, L. plantarum, telah dilaporkan menginduksi MUC2 dan MUC3 musin dan menghambat perlekatan enteropathogenic E. coli. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan lapisan lendir dan glycocalyx melapisi epitel usus untuk mencegah invasi oleh patogen. Collado et al., mengevaluasi perlekatan Bifidobacterium longum dan strain Bifidobacterium catenulatum dibandingkan dengan kontrol hasilnya bahwa setengah dari 4 kasus yang diteliti, menunjukkan kemampuan lebih besar untuk melekat dari strain asli.. Secara keseluruhan, induksi resistensi asam di bifidobacteria merupakan strategi untuk memilih strain dengan stabilitas yang tinggi untuk mengkategorikan sebagai probiotik (Bermudez-Brito et al., 2012)

Yang menarik lagi, komponen bakteri juga terdegradasi menjadi peptida anti mikroba. Peptida kecil/protein yang aktif terhadap bakteri, jamur dan virus. Selain itu, peptida/ protein kecil menstabilkan fungsi barrier (penghalang). Pengamatan menunjukkan bahwa dalam respons terhadap serangan bakteri patogen, host akan meningkatkan produksi protein antimikroba (AMP), seperti defensin, cathelicidins, lektin dan ribonucleases. Banyak AMP adalah enzim-enzim yang membunuh bakteri dengan melakukan serangan enzimatik pada struktur dinding sel dan/atau

gangguan nonenzimatik dari membran bakteri. Enzim diekspresikan oleh sel Paneth menyerang selaput bakteri. Lisosim menghidrolisis ikatan glikosidik dari peptidoglikan dinding sel bakteri dan membran fosfolipid fosfolipase. Defensin terdiri dari keluarga besar peptida yang merusak membran pada vertebrata. Interaksinya adalah nonspesifik dan terutama dengan mengikat anionik kelompok fosfolipid di permukaan membran melalui interaksi elektrostatis. Interaksi ini menciptakan pori-pori defensin di membran bakteri yang mengganggu integritas membran dan mengakibatkan lisis bakteri. Cathelicidins biasanya kationik, peptida helikal yang mengikat membran bakteri melalui interaksi elektrostatis dan, seperti defensin, menginduksi kerusakan membran. Proses perlekatan mikroba dari LAB juga termasuk interaksi elektrostatis, interaksi hidrofobik, Lipotechoic acid. Berbagai macam molekul memediasi perlekatan bakteri patogen telah diidentifikasi. Namun, pemahaman tentang faktor-faktor yang memediasi perlekatan untuk *Lactobacillus* sangat terbatas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk identifikasi dan analisis makna fungsional berbagai komponen lapisan musin mukosa serta interaksi yang kompleks dari lapisan mukosa, mikrobiota (termasuk probiotik) dan sel-sel epitel yang mendasari sistem imun bawaan dan adaptif. (Bermudez-Brito et al., 2012)

### **c. Kompetitif eksklusi mikroorganisme patogen**

Istilah 'kompetitif eksklusi' untuk menggambarkan di mana salah satu spesies bakteri lebih kuat bersaing untuk menempel pada reseptor di mukosa saluran cerna dari spesies lain. Mekanisme yang digunakan oleh satu spesies bakteri untuk mengurangi pertumbuhan spesies lain yang bervariasi, termasuk mekanisme berikut: penciptaan mikroekologi bermusuhan, eliminasi dari reseptor bakteri, produksi dan sekresi zat antimikroba dan selektif metabolit, dan kompetitif nutrisi penting. Sifat kelengketan tertentu karena interaksi antara protein permukaan dan musin dapat menghambat kolonisasi bakteri patogen dan merupakan hasil dari

aktivitas antagonistik oleh beberapa strain probiotik terhadap adhesi patogen gastrointestinal

. *Lactobacilli* dan *bifidobacteria* telah terbukti menghambat berbagai patogen, termasuk *E. coli*, *Salmonella*, *Helico- bacter pylori*, *Listeria monocytogenes* dan Rotavirus. Pengecualian adalah hasil dari mekanisme yang berbeda dan sifat probiotik untuk menghambat perlekatan patogen, termasuk produksi zat dan stimulasi IECs. (Bermudez-Brito et al., 2012)

Untuk mendapatkan keuntungan kompetitif, bakteri juga dapat memodifikasi lingkungan mikrobiota untuk membuatnya kurang cocok untuk pesaing mereka. Produksi zat antimikroba, seperti laktat dan asam asetat, adalah salah satu contoh dari jenis modifikasi lingkungan. Beberapa *lactobacilli* dan berbagai *bifidobacteria* mempunyai carbohydrate specific binding side beberapa enteropatogen yang memungkinkan strain tertentu untuk bersaing dengan patogen tertentu melalui receptor pada sel host. Secara umum, strain probiotik dapat menghambat perlekatan bakteri patogen dengan cara menghalangi perlekatan pada reseptor. Pengaruh bakteri probiotik pada kompetitif patogen telah dibuktikan menggunakan bahan human mukosa dan bahan mukosa babi. Hirano, et al. menunjukkan bahwa *L. rhamnosus*, strain tertentu, mampu menghambat internalisasi EHEC (enterohemorrhagic *E. coli*) dalam mukosa saluran cerna manusia. (Bermudez-Brito et al., 2012)

#### **d. Produksi Zat Antimikrobia**

Salah satu mekanisme yang diketahui bermanfaat untuk kesehatan dari probiotik adalah senyawa low molecular weight (LMW) (1.000 Da), seperti asam organik, dan produksi zat antibakteri disebut bakteriosin (11.000 Da). Asam organik, asam asetat dan asam laktat, memiliki efek penghambatan yang kuat terhadap bakteri Gram-negatif, dan mereka telah dianggap sebagai senyawa antimikroba utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas penghambatan probiotik terhadap patogen. Bentuk tidak terurai dari asam organik memasuki sel bakteri dan memisahkan

dalam sitoplasma, akhirnya menurunkan pH intraseluler atau akumulasi intraseluler dari bentuk terionisasi dari asam organik dapat menyebabkan kematian bakteri patogen. Banyak LAB (bakteri tahan asam) menghasilkan peptida antibakteri, termasuk bakteriosin dan AMP. Bakteriosin yang dihasilkan oleh bakteri Gram-positif (biasanya LAB, termasuk lactacin B dari *L. acidophilus*, plantaricin dari *L. plantarum* dan nisin dari *Lactococcus lactis*) memiliki spektrum aktivitas sempit, tetapi beberapa bakteriosin juga aktif terhadap patogen yang ada di makanan. Mekanisme umum untuk membunuh bakteri dimediasi oleh penghancuran sel target dengan pembentukan pori dan/ atau penghambatan sintesis dinding sel. Misalnya, nisin membentuk kompleks dengan prekursor dinding sel, lipid II, sehingga menghambat biosintesis dinding sel basil terutama membentuk spora. Selanjutnya, agregat kompleks dan menggabungkan peptida untuk membentuk pori di membran bakteri. (Bermudez-Brito et al., 2012)

### **II.3.3. Peran Probiotik pada neonatus dengan Hiperbilirubinemia**

Beberapa tahun belakangan, probiotik dipertimbangkan sebagai terapi alternative untuk menurunkan durasi tatalaksana fototerapi pada neonatus dengan hiperbilirubin. Penelitian yang dilakukan oleh Demirel, dkk mengenai efek probiotik *Saccharomyces boulardii* pada 179 bayi berat lahir rendah dengan hiperbilirubinemia didapatkan hasil bahwa durasi fototerapi lebih rendah pada neonatus yang menerima probiotik dibandingkan kontrol. (demirel at al.,2013)

Probiotik dapat menurunkan waktu transit makanan pada saluran pencernaan, meregulasi kontraksi dari otot polos saluran cerna dan meningkatkan produksi enterosit. Peranan probiotik pada neonatus dengan hiperbilirubin dijelaskan dalam berbagai mekanisme yang berbeda yaitu meningkatkan jumlah bakteri anaerob yang akan memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal, meningkatkan oksidasi bilirubin terkonjugasi, meningkatkan peristaltik saluran cerna, meningkatkan

aktivitas enzim glucoronyl transferase. (Athalye-Jape et al., 2014; Johan Khoman et al., 2020; Liu et al., 2015a)

Selain itu probiotik juga meningkatkan sistem imun neonates dengan mengaktivasi dan proliferasi dari Immunoglobulin A dan limfosit yang merupakan bagian dari sistem imun aktif. Probiotik akan memfasilitasi pertumbuhan koloni bakteri pada saluran cerna neonatus untuk memproduksi metabolit yang efektif melawan lingkungan alkali yang dapat melemahkan aktivitas beta glucoronidase, mencegah ikatan bilirubin dan proses hidrolisis yang nantinya akan meningkatkan aktivitas dihepar dan meningkatkan ekskresi dari bilirubin konjugasi. (Johan Khoman et al., 2020; Teran et al., 2021)

Probiotik dapat meningkatkan motilitas gastrointestinal sehingga waktu transit dari reduksi bilirubin lebih pendek dan menghambat reabsorpsi pada sirkulasi enteroheaptik. Proses ini akan menurunkan kadar bilirubin dengan sangat cepat. (Athalye-Jape et al., 2014; Johan Khoman et al., 2020)

Mikrobiota saluran cerna merupakan bagian penting dari tubuh manusia yang berperan penting sebagai pelindung pathogen, nutrisi, metabolisme dan maturasi imun pada bayi baru lahir. Saluran cerna, merupakan lingkungan yang banyak mengandung mikrobiota, yang dipengaruhi oleh faktor endogen dan eksogen. Kolonisasi awal mikrobiota dipengaruhi dengan jalan lahir seorang bayi. (Chen & Yuan, 2020)

Bayi yang lahir secara spontan, akan banyak mengandung *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* dan *Bacteriodes*, hal ini karena inokulasi mikroba di vagina dan fekal. Sedangkan pada bayi yang lahir dengan operasi sesar, lebih banyak mengandung *Staphylococcus*, *Streptococcus* dan *Propionobakteria*, yang didapat dari kulit ibu dan lingkungan. (Chen & Yuan, 2020)

Neonatus memproduksi bilirubin lebih banyak dari pada dewasa dikarenakan tingginya kadar hemoglobin dan waktu hidup eritrosit yang pendek. Diperkirakan 80-85% bilirubin dari hemolysis eritrosit di limpa, hati

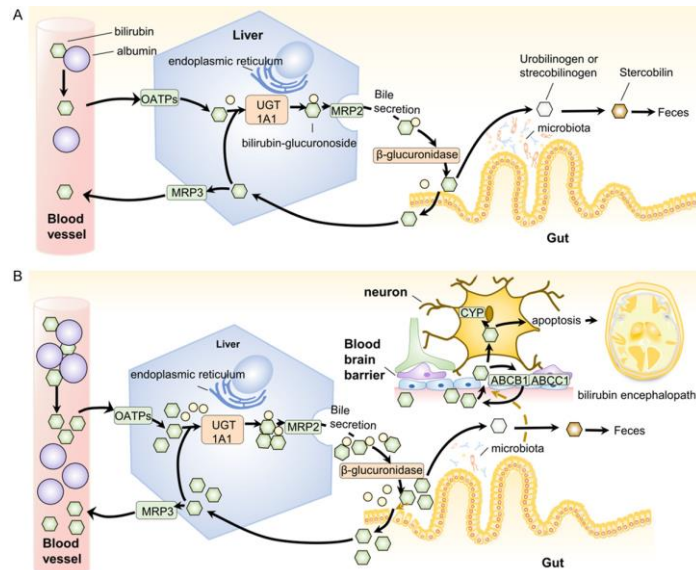
atau sumsum tulang dan biasanya sedikit yang berasal dari sirkulasi. (Chen & Yuan, 2020)

Sebelum hepatoseluler *uptake*, pigmen yang dikenal dengan bilirubin tak terkonjugasi di bawa ke hepar oleh albumin, yang kemudian akan menuju hepatosit melalui *organic anion transporter* (OATP) yang akan disintesis menjadi bilirubin-glukuronoside oleh UGT1A1 (enzim UDP-glucuronosyltransferase) pada retikulum endoplasma. (Chen & Yuan, 2020)

Pada neonates aktivitas dari enzim UGT 1A1 di hepar sangat rendah dibandingkan dewasa, sehingga bilirubin tak terkonjugasi dilepaskan ke lumen usus oleh *multidrug resistant protein* (MRP2) untuk dikeluarkan dan dibawa kembali ke sirkulasi darah oleh MRP3. Untuk sekresi, bilirubin konjugasi ini akan dihidrolisis menjadi bilirubin tak terkonjugasi oleh  $\beta$ -glukuronidase pada margin sikat usus bayi (Chen & Yuan, 2020)

Mikrobiota usus akan menurunkan warna urobilinogen pada bagian distal ileum dan kolon, dimana disini terdapat banyak bakteri dibandingkan di usus kecil. Tingginya aktivitas dari mucosal  $\beta$ -glukuronidase dan rendahnya konsentrasi flora pada usus akan menyebabkan respon bilirubin tidak terkonjugasi lebih tinggi pada neonates. Bilirubin yang tidak terkonjugasi ini akan diabsorpsi kembali melalui difusi pasif, terutama pada level kolon melalui vena porta. (Chen dan Yuan, 2020)

Selanjutnya kadar tinggi dari bilirubin tak terkonjugasi akan meningkatkan permeabilitas dari epitel *tight junction*, yang akan meningkatkan *outflow* bilirubin ke vena porta. Reabsorpsi dari bilirubin terkonjugasi di hepar, akan di re-ekskresikan kembali ke aliran empedu atau urin melalui ginjal, yang dikenal dengan sirkulasi enterohepatik (gambar 2.4). (Chen & Yuan, 2020)

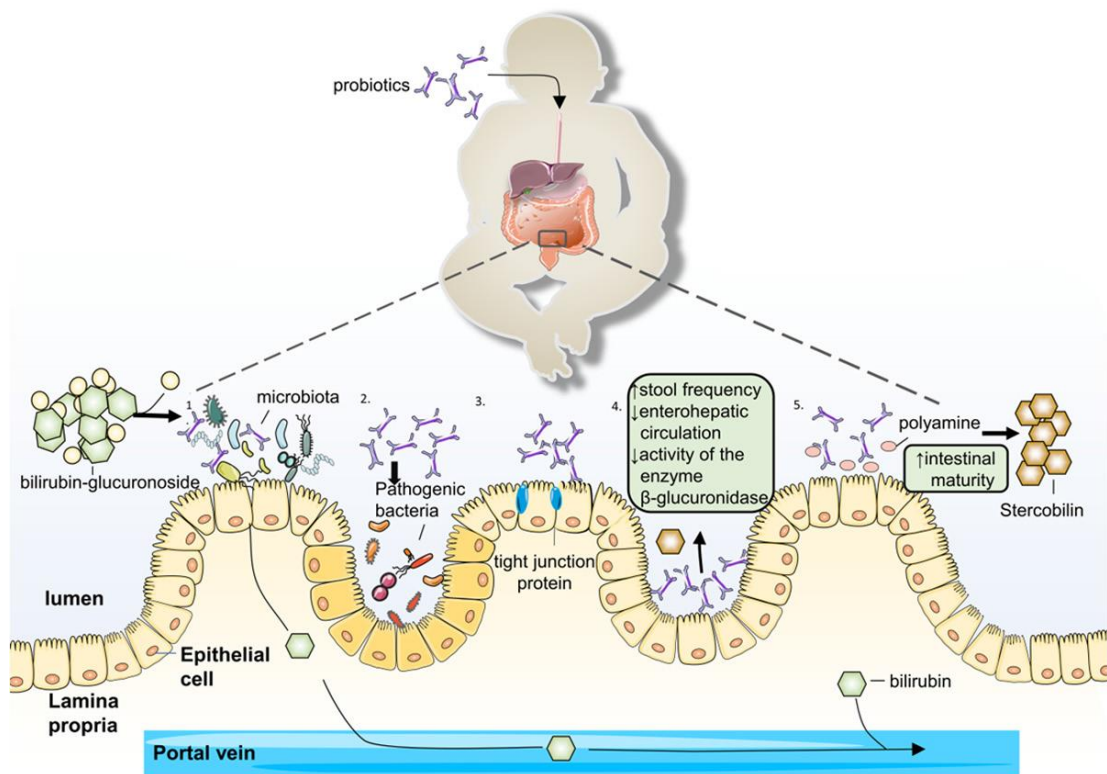


**Gambar 2.4.** (A) sirkulasi enterohepatik bilirubin, (B) hubungan mikrobiota dan metabolisme bilirubin pada hiperbilirubin neonatal (Chen & Yuan, 2020)

Pada gambar 2.4(B), hubungan antara mikrobiota dan proses metabolisme bilirubin pada hiperbilirubin neonates. Produksi bilirubin pada sirkulasi neonates meningkat, diikuti dengan peningkatan katabolisme dan sekresi bilirubin di hepatosit. Bayi baru lahir kekurangan mikrobiota, dan fesesnya nya mengandung lebih banyak bilirubin di intestine, yang menyebabkan bilirubin lebih mudah di reabsorpsi. (Chen & Yuan, 2020)

Mikroflora yang mensintesis pemendekan rantai lemak pada bayi baru lahir masih rendah, hal ini akan mempengaruhi permeabilitas dari *blood-brain barrier*. Di waktu yang sama, bilirubin dapat memasuki *blood-brain barrier*, dan beberapa yang keluar dari otak akan melalui ABCB1 atau ABCB2, yang akan memasuki neuron. Pada sel saraf, bilirubin di katabolisasi oleh sitokrom P-450 (CYP) dan bilirubin oksidase, namun jumlah bilirubin yang banyak akan menyebabkan stress oksidatif dan perubahan pada mitokondria, dan menyebabkan apoptosis neural, ini lah yang dapat menyebabkan terjadinya ensefalopati bilirubin. (Chen & Yuan, 2020)





**Gambar 2.5.** Mekanisme probiotik dalam *neonate jaundice* 1. Mempromosikan sumber kolonisasi, 2. Menekan pathogen, 3. Meningkatkan frekuensi feses dan menurunkan sirkulasi enterohepatik serta menghambat aktivitas enzim  $\beta$ -glukuronidase, 4. Meningkatkan protein *tight junction*, 5. Meningkatkan polyamine pada usus untuk meningkatkan kematangan usus. (Chen & Yuan, 2020)

### II.3.4. *Lactobacillus Reuteri*

*L.reuteri* merupakan bagian dari miklofora gastrointestinal pada bayi dan anak. *L.reuteri* memfermentasikan laktosa karbohidrat atau oligosakarida yang tidak dicerna pada usus besar untuk memproduksi asam yang nantinya akan meningkatkan motilitas pencernaan dengan meningkatkan gerakan persaltik. Ini juga dapat membantu absorpsi dan membantu dalam pencernaan. (Manoppo et al., 2019)

*L.reuteri* dapat berkolonisasi di berbagai tempat di dalam tubuh manusia, termasuk di traktus gastrointestinal secara primer, dan juga di vagina. Bakteri ini menempel pada epitel intestinal, menghasilkan protein yang mungkin berikatan dengan mucus, yang akan menyebabkan bakteri

pathogen sulit untuk masuk, ia juga meremodelling komposisi keseimbangan mikrobiota pada pencernaan. (Saviano et al., 2021)

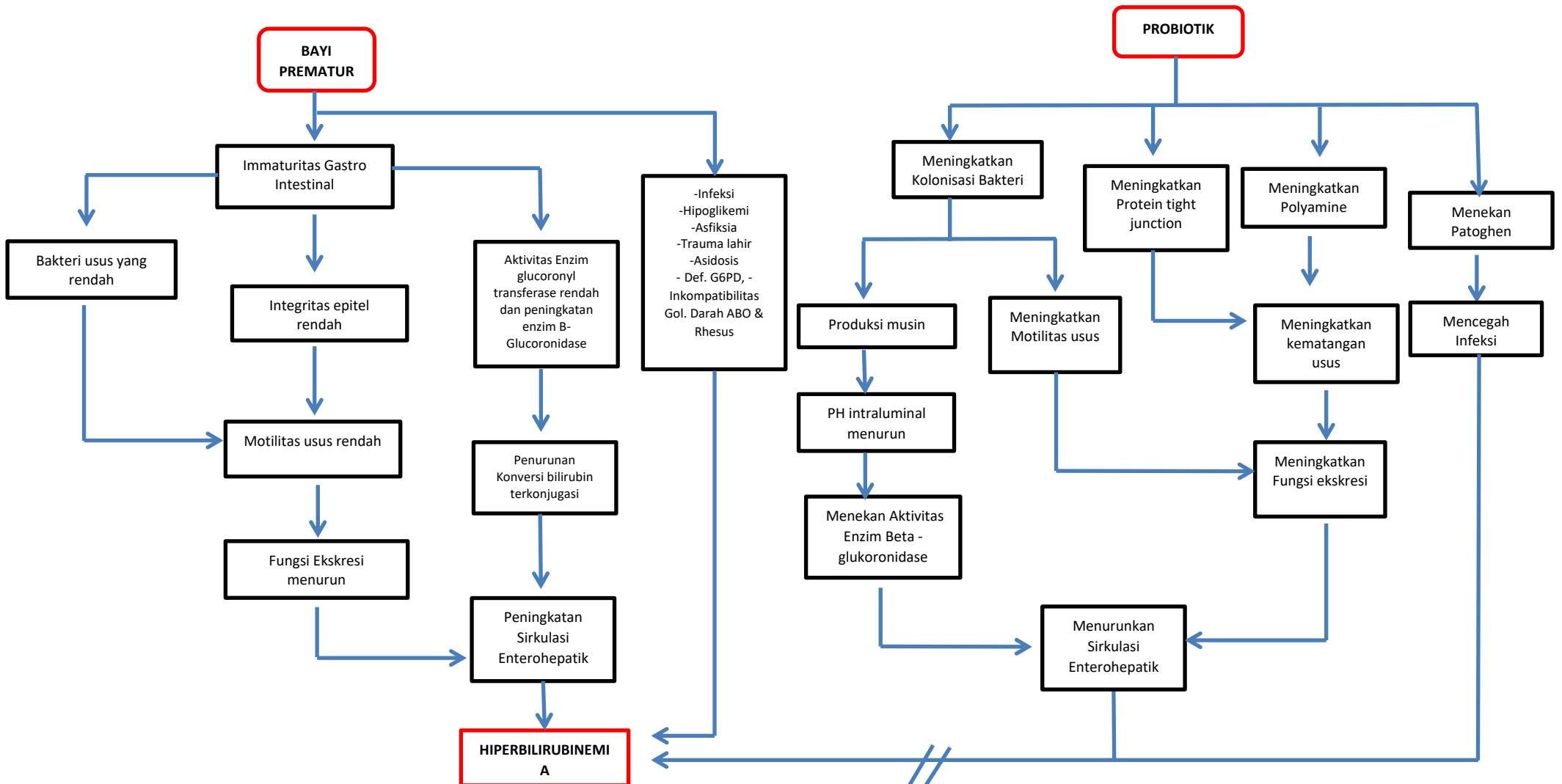
*Lactobacillus reuteri* menghasilkan molekul antimikroba dan menyebabkan perkembangan dan regulasi fungsi dari sel T, memperkuat barrier dari pencernaan, dan menurunkan translokasi mikroba dari lumen usus ke jaringan. *Lactobacillus reuteri* memiliki banyak efek menguntungkan pada gejala gastrointestinal, pada infeksi, diare yang berhubungan dengan antibiotik, *inflammatory bowel disease* (IBS) dan kanker kolorektal. (Saviano et al., 2021)

Bakteri ini dapat mengurangi nyeri abdomen pada kolik infantile, ketidaknyamanan di bagian abdomen pada anak dan menurunkan tangisan anak yang mengalami *necrotizing enterocolitis* pada neonates preterm. Selain itu, bakteri ini dapat meningkatkan motilitas pencernaan dan mengurangi konstipasi kronik pada anak-anak. (Saviano et al., 2021)

*Lactobacillus reuteri* merupakan salah satu probiotik yang saat ini banyak diteliti, dan kebanyakn melihat bukti klinis efeknya pada anak-anak dan bayi. Strain DSM 17938 menunjukkan efek baik sebagai terapietik dan pencegahan pada diare anak antara usia 3 dan 60 bulan. Selain itu *L.reuteri* juga dapat mengurangi gejala yang berhubungan dengan traktus gastrointestinal (konstipasi dan regurgitasi) serta mengurangi gejala kolik pada anak. (Pallin, 2018)

*Lactobacillus reuteri* juga dijebal terlibat dalam produksi atau pelepasan sejumlah senyawa bioaktif kobalamin (vitamin B12), merupakan vitamin esensial bagi manusia, juga diproduksi oleh *L.reuteri* karena diperlukan sebagai ko-faktor untuk mengkonversi enzim gliserol menjadi substansi anti-mikroba reuterin. *Lactobacillus reuteri* juga menunjukkan peranan penting dalam metabolisme tryptophan menjadi derivat bioaktif, termasuk aryl hydrocarbon receptor (AhR) ligan, yang diproduksi saat rendah karbohidrat. (Pallin, 2018)

## II.4 Kerangka Teori



Gambar 2.6. Kerangka Teori