

KOLONISASI MIKROBIOTA NORMAL DAN PENGARUHNYA PADA PERKEMBANGAN SISTEM IMUNITAS NEONATAL

Pratiwi Dyah Kusumo
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

ABSTRACT

Early microbiota colonization of the neonates (infant) gastrointestinal tract is crucial for the overall health of the infant, and establishment and maintenance of non-pathogenic intestinal microbiota may reduce several neonatal inflammatory conditions. Balancing to the gastrointestinal microbiota colonization between comensal (non pathogenic) and pathogenic microbiota influence the development of immune system neonates. There several factor that's influence the development of immune system in gastrointestinal neonates. These factor is 1).Administration of antibiotic, 2).Diet of probiotic,prebiotic and symbiotic 3). Mode of delivery 4). Suplementation of breast milk. All these factor maintance the colonization process in gastrointestinal according to exposure pathogen in early life of neonates

PENDAHULUAN

Sejak awal kehidupan, seorang bayi (neonatal) mulai kontak dengan berbagai jenis paparan dalam lingkungan kehidupannya seperti susu formula bayi yang baru lahir, pengobatan antibiotika, penyakit pencernaan dan stres, yang kesemuanya dapat mengganggu perkembangan dan keseimbangan normal mikroflora usus yang sehat. Pola mikroflora usus mengalami modifikasi ekologis yang besar pada tahap awal kehidupan. Beberapa peneliti menyatakan bahwa perkembangan normal dari flora usus setelah kelahiran memainkan peran penting dalam perkembangan sistem imun innate dan adaptif. Bahkan, bayi sangat rentan terhadap infeksi selama awal kehidupan, yang sebagian besar dipengaruhi oleh fungsi kekebalan tubuh dan perubahan komposisi serta jumlah kolonisasi flora usus setelah penyapihan. Kolonisasi flora usus (mikrobiota) manusia dimulai saat lahir dan dipengaruhi oleh komposisi diet. Proses kolonisasi tersebut melibatkan interaksi antara mukosa saluran pencernaan bayi dengan stimulasi protein antigen dari lingkungan dan juga komponen susu formula dan juga ASI (Per Brantzaeg, 2002 : 13-14, R Wall, 2009 : 45).

Interaksi ibu dan bayi selama proses kehamilan dan pasca kelahiran akan diteruskan melalui ASI, dimana ASI mengandung berbagai senyawa modulasi

kekebalan seperti IgM dan IgA. Menurut Laura M Rabet, pengetahuan tentang perkembangan sistem kekebalan tubuh pada bayi masih memiliki banyak peluang untuk ditelusuri (Laura M Rabet, 2008: 1785)

Mukosa sendiri merupakan lingkungan yang sangat rentan terhadap kontaminan dari lingkungan, bahkan 200 kali lebih besar kemungkinan terpapar bila dibandingkan dengan kulit dan 90% patogen menginfeksi manusia melalui mukosa saluran pencernaan sebagai jalan masuk (portal entry) oleh karenanya infeksi pada mukosa merupakan faktor utama yang mempengaruhi kesehatan anak di bawah usia 5 tahun (Per Brandtzaeg, 2002: 13). Mukosa Gastrointestinal Tract (GIT) fetus berada pada kondisi steril sebelum bayi dilahirkan, segera setelah bayi dilahirkan dan kontak dengan dunia luar, maka terjadi proses kolonisasi pada awal kehidupannya.

Terdapat konsepsi yang kontradiktif bahwa bayi yang baru saja lahir memiliki sistem imun yang belum dipengaruhi faktor luar (naive). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sel T dan sel B bayi yang baru lahir memiliki kemampuan berespon secara spesifik terhadap antigen. Seorang ibu yang selama kehamilannya mendapatkan vaksin tetanus toxoid, akan melahirkan bayi yang memiliki antibodi IgM yang spesifik terhadap tetanus toxoid. Demikian pula ibu yang terinfeksi *Ascaris sp.* bayinya akan menunjukkan

reaksi yang spesifik terhadap parasit tersebut pada saat kelahiran (PG Holt, 2000: 688).

Interaksi antara ibu dan anak selama kehamilan seperti respon inflamasi yang berlebihan dan destruktif harus dihindari selama proses kehamilan. Penghambatan aktif sistem kekebalan tubuh janin dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh janin yang belum matang saat lahir dan selama tahun-tahun pertama kehidupan, sehingga membuat anak rentan terhadap infeksi dan gangguan kekebalan. Perkembangan sistem kekebalan tubuh pada bayi ditandai dengan induksi respon imun antigen-spesifik dan pemeliharaan toleransi imunologi terhadap senyawa umum yang ditemukan di lingkungan bayi. Pematangan kekebalan yang tidak berjalan dengan baik dapat menyebabkan gangguan kekebalan seumur hidup seperti gangguan alergi dan autoimun. Interaksi antara ibu dan anak postpartum memainkan peran penting dalam pengembangan sistem kekebalan tubuh bayi.

Penurunan regulasi aktif dari sistem kekebalan tubuh selama kehamilan dan bayi umumnya menunjukkan kesamaan dengan toleransi imunologi di kemudian hari, salah satu manfaat penyelidikan tidak hanya memahami dasar ilmiah mekanisme yang ada tetapi juga akan adanya target baru serta terapi untuk mencegah dan / atau menghambat alergi dan penyakit autoimun (Laura M Rahet, 2008: 1782).

Dengan berjalannya waktu dan usia, aktivitas sistem kekebalan tubuh dan perkembangan respon imun mukosa terhadap antigen akan mengalami penurunan. Beberapa faktor yang mempengaruhi aktifitas kekebalan tubuh selain pertambahan jumlah usia adalah perubahan lingkungan, perubahan mikroflora, penyakit inflamasi dan lain-lain. Salah satu contoh perubahan mikrobiota adalah perubahan jumlah *Bifidobacteria* dalam usus yang menurun tajam setelah usia 55-60 tahun. Oleh karena itu, prebiotik dan bakteri probiotik memiliki peran khususnya pada individu kelompok resiko tinggi, dan bahkan dapat mencegah penuaan kekebalan tubuh dan beberapa jenis penyakit akibat penuaan (J Romeo, 2010: 342)

PERMASALAHAN

Permasalahan yang melatarbelakangi penulisan ini adalah kurangnya edukasi tentang pentingnya

perhatian terhadap kolonisasi mikrobiota normal yang akan mempengaruhi perkembangan sistem imunitas neonatal. Hal ini nampak dari beberapa penyakit yang timbul dari sistem pencernaan seperti diare dan rendahnya sistem imunitas anak yang banyak dipengaruhi pola makan dan pola hidup yang kurang seimbang serta penggunaan antibiotika yang tidak proposional dan dapat menekan pertumbuhan mikrobiota normal yang seharusnya mendukung kesehatan neonatus. Tujuan yang akan dicapai berdasarkan permasalahan penulisan adalah meningkatkan wawasan pembaca (khususnya kaum ibu) serta kesadaran untuk menjaga keseimbangan mikrobiota normal khususnya pada neonatus (bayi).

PEMBAHASAN

Perkembangan mikrobiota usus dan sistem imun neonata

Saat lahir, saluran usus dari bayi manusia secara fungsional belum matang dan steril. Sistem imun neonatal selama masa kehamilan hingga saat melahirkan belum sepenuhnya aktif dan berkembang dengan baik. Dengan demikian, periode neonatal dini adalah fase kritis bagi pengembangan pencernaan usus serta kolonisasi oleh mikrobiota komensal yang akan mempengaruhi perkembangan sistem imun neonatal. Usus manusia dilindungi oleh sel epitel sehingga proses nutrisi akan memberikan pertahanan pertama terhadap antigen makanan dan patogen. Sekitar seperenam sel epitel usus dikelupas setiap hari. Ini sesuai dengan pengelupasan kulit harian sekitar 10^8 sampai 10^{10} sel.

Kolonisasi usus dengan mikrobiota non-patogen (komensal) sangat penting bagi pembentukan usus bayi, oleh karenanya penting untuk memahami bagaimana sel-sel epitel dan ekosistem mikroba dimodulasi oleh diet. Upaya berkelanjutan telah diarahkan untuk memahami proses pertumbuhan saluran pencernaan neonatal yang dipengaruhi diet khususnya oleh komponen yang ada dalam ASI (Scott Schwartz, 2012: 1-2).

Proses kolonisasi saluran Pencernaan (GI / Gastro Intestinal) setelah kelahiran menyebabkan serangkaian suksesi ekologi dengan hasil akhir pembentukan mikrobiota stabil ('micromicroflora') yang unik pada setiap individu. Mikrobiota dewasa stabil terdiri dari

400-1000 spesies, dimana 60% tidak di kultur di luar lingkungan GI. Mikroba prokariotik dan eukariotik dapat ditemukan, pada saluran cerna bayi dengan dominasi oleh spesies bakteri, sebagian besar spesies bakteri anaerob (97%), sedangkan hanya 3% adalah aerobik (fakultatif anaerob). Komposisi mikrobiota tidak hanya berbeda sepanjang saluran pencernaan tetapi juga cross-sectional, dengan populasi yang berbeda yang mendiami mukosa GI dan lumen. Genera anaerobik yang paling umum dalam konsentrasi dalam saluran pencernaan adalah *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium* dan *Lactobacillus*. Koloni mikrobiota aerob adalah bakteri Gram-negatif enterik (*Escherichia coli* dan *Salmonella* spp.) dan juga bakteri gram-positif cocci (*Enterococcus*, *Staphylococcus* dan *Streptococcus*). Selain bakteri aerob, spesies jamur aerobik, seperti *Candida albicans*, yang juga termasuk anggota mikrobiota normal (Mairi, 2004 : 563).

Sistem imun bawaan tidak spesifik belum sepenuhnya dikembangkan atau aktif dalam tahun pertama kehidupan seorang bayi. Paparan ibu selama masa prenatal jelas mempengaruhi tanggapan kekebalan awal bayi dan oleh karenanya juga mempengaruhi kolonisasi mikroba pasca melahirkan, yang merupakan suatu area penelitian yang baru-baru ini menjadi fokus penelitian. Sistem imun memiliki kemampuan untuk membedakan species mikroba berbahaya dan bermanfaat yang dipengaruhi paparan pada ibu masa prenatal dan postnatal. Respon induksi sistem imun pada saluran pencernaan berkorelasi dengan folikel dari Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT) khususnya M cell pada Peyer Patches melalui kemampuan mengikat antigen, makromolekul dan mikroorganisme. Dengan demikian, sistem kekebalan tubuh inang harus menjaga keseimbangan lingkungan pencernaan yang menguntungkan bagi komunitas mikrobiota untuk melindungi invasi atau perkembangan dari spesies patogen. (Pascal Gourbeyre, 2010 : 685). Ekosistem yang beragam dari microbiome usus manusia mengkodekan gen untuk fungsi-fungsi penting yang tidak dapat dilakukan manusia mampu melakukannya seperti produksi vitamin dan metabolisme polisakarida makanan. Dengan demikian, sistem kekebalan tubuh inang harus menjaga keseimbangan lingkungan pencernaan yang

menguntungkan bagi komunitas mikrobiota untuk melindungi invasi atau perkembangan dari spesies patogen. Pertahanan mukosa dan homeostasis saluran pencernaan biasanya dimediasi oleh dua mekanisme yang berbeda, pelepasan system imun (immune exclusion) yang dimediasi oleh sekretori antibodi pada permukaan mukosa - dan immunosupresi untuk mencegah respon yang tidak diharapkan dalam pengenalan antigen (patogen dan bakteri komensal) melalui Toll Like Reseptors (TLRs). Kemampuan untuk membedakan antara mikroba 'teman' dan 'musuh' terutama tergantung pada pengembangan kekebalan tubuh setelah melahirkan, yang semakin terkait dengan kolonisasi mikroba yang sesuai dari saluran pencernaan (Kel E Fujimura, 2010 : 4)

Perkembangan produksi immunoglobulin

Sintesis awal IgG dan IgM awalnya terjadi di limpa pada masa kehamilan sekitar 10 minggu, kemudian mengalami peningkatan hingga masa kehamilan 26 minggu. Level ini meningkat dengan drastis pada saat kelahiran. Bayi yang baru lahir, mempunyai level serum IgM, IgA, IgE yang rendah. Proteksi awal bayi diperoleh dari ASI dimana bayi yang mendapatkan asupan ASI akan memperoleh IgA khususnya sebagai proteksi terhadap mikroba saluran pencernaan dan juga IgG dipindahkan dari ibu melalui plasenta sebagai proteksi selama satu tahun pertama kehidupan bayi. Belum matangnya sel limfosit T dan B dan juga Antigen Presenting Cell (APC) ikut berperan pada rendahnya produksi antibodi pada bayi yang baru lahir (PG Holt, 2000 : 691).

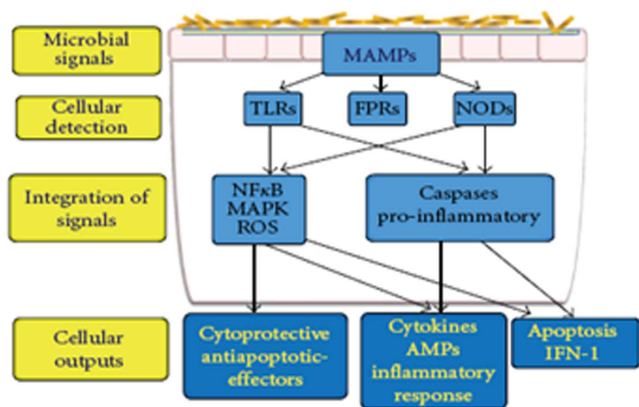
Perkembangan produksi sel T dan sitokin

Belum matangnya perkembangan sel T dan sel B berpengaruh terhadap belum maksimalnya produksi sitokin. Pada bayi yang baru lahir, persentasi limfosit sel T CD 4 lebih tinggi bila dibandingkan dengan level pada anak dan orang dewasa. Fakta yang sebaliknya terjadi pada konsentrasi sel limfosit sel T CD8 (Gaetano, 2005 : 6)

Stimulasi interaksi mikroba dan mukosa intestinal

Mukosa intestinal dilengkapi dengan trans-membrane atau reseptor intra sitoplasmic (intra-cytoplasmic receptors) yang dikenal dengan Pattern Recognition Receptors (PRRs) yang mampu mengenali,

membedakan dan berikatan dengan ligan mikroba Microbial-associated molecular patterns (MAMPs) seperti lipopolysakarida, flagelin, peptidoglikan dan formylated peptides. Mikroba alami (commensal bacteria) dan patogen pada permukaan mukosa dapat menginduksi sinyal MAMPs untuk menstimulasi PRRs yang meliputi Toll-like receptors (TLRs), formylated peptide receptors (FPRs) atau Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NODs) yang akan menentukan keluaran sinyal yang didasarkan pada stimulasi awal. Respon yang dapat terjadi dapat berupa respon proteksi terhadap bakteri komensal, respon inflamasi terhadap organisme patogen atau stimulasi reaksi apoptosis. Abnormalitas yang terjadi pada proses ligan PRRs dan MAMPs berkaitan dengan penyakit inflamasi pada saluran pencernaan (Jerry M Weels, 2009 : 1-2).



Gambar 1. Skema Stimulasi Mikroba pada System Imun Saluran Pencernaan

Faktor yang Mempengaruhi Pada Sistem Imun Mikrobiota Bayi

Faktor lingkungan seperti antibiotik, diet dan inokulasi mikroba, dapat menyebabkan perubahan dalam stabilitas mikrobiota baik yang bersifat sementara dan permanen. Mikroba yang menghasilkan efek menguntungkan bagi tuan rumah yang disebut 'probiotik' termasuk *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* spp. Selain itu, Organisme Patogen Potensial (PPO) merupakan bagian dari mikrobiota dan termasuk bakteri enterik aerobik, *Clostridium* spp. dan *Candida albicans*. Namun, PPO membentuk persentase yang sangat kecil dari populasi mikrobiota total orang sehat. Ketidakseimbangan dalam mikrobiota ditandai dengan penurunan bakteri anaerob yang menguntungkan dan peningkatan bakteri

aerobik dan jamur (banyak yang patogen potensial) dan bakteri anaerob berbahaya. Resistensi kolonisasi adalah istilah yang mengacu pada aktivitas penghambatan mikrobiota anaerob obligat pada pertumbuhan berlebih mikroba eksogen yang berpotensi membahayakan. Hasil akhir dari penurunan resistensi kolonisasi secara klinis tanpa gejala (yang mengarah hanya untuk ketidakseimbangan dalam mikrobiota) atau menyebabkan infeksi (Mairi, 2004 : 563).

1. Pemberian antibiotika

Efek yang nampak dari antibiotik pada komposisi mikrobiota tergantung pada beberapa variabel farmakologi. Namun, kehilangan resistensi kolonisasi (ketahanan terhadap kolonisasi oleh patogen oportunistik) adalah efek samping yang umum dari pengobatan dengan antibiotik. Pada manusia dan model hewan, pengobatan antibiotik sering mengakibatkan efek jangka panjang penurunan organisme anaerobik menguntungkan (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* dan *Bacteroides*) dan peningkatan mikroba yang berpotensi berbahaya seperti bakteri Gram-negatif enterik aerob, anaerob *Clostridium difficile* patogen dan ragi *Candida albicans*. Pengobatan antibiotik juga dapat mengakibatkan menurunnya tingkat asam lemak rantai pendek dan perubahan pola rRNA (Mairi, 2004 : 562).

2. Diet Probiotik, Prebiotik Dan Sinbiotik

Sifat dari hubungan simbiosis antara organisme inang dan mikrobiota sering ditandai dalam hal pertukaran nutrisi. Organisme Inang menyediakan habitat dan makanan bagi mikrobiota, dan dalam pertukaran mikroba menghasilkan produk pemecahan bermanfaat, seperti vitamin dan asam lemak rantai pendek. Para ilmuwan pada pertengahan abad ke-20 banyak melakukan penelitian tentang pengaruh diet pada mikrobiota dengan adanya temuan Eli Metchnikoff (penemu teori probiotik). Manipulasi stabilisasi mikrobiota (GI) saluran dapat digolongkan *immunotherapeutic* mulai populer dengan istilah probiotik. Teori probiotik pertama kali diusulkan oleh Eli Metchnikoff untuk menjelaskan hubungan antara umur panjang dan kesehatan petani Bulgaria dan asupan harian produk susu fermentasi. Dari pengamatan ini, Eli Metchnikoff berteori bahwa pemeliharaan mikrobiota usus yang sehat (melalui konsumsi harian bakteri menguntungkan) adalah kunci

panjang umur dan sehat. Probiotik karena itu didefinisikan sebagai suplemen mikroba hidup yang memberikan suatu efek menguntungkan pada kesehatan dan bersifat non-patogen. Hasil suplementasi probiotik tidak hanya berpengaruh pada inokulasi organisme tetapi juga dapat mengubah konsentrasi jumlah kelompok mikrobiota. Kebiasaan hidup suplementasi probiotik masih ditemukan pada dunia barat dan sebagian Eropa dalam bentuk makanan fermentasi. Fakta ini memperkuat fakta bahwa ekosistem GI kita (inang dan mikrobiota) telah berkembang dan oleh karenanya diperlukan dosis harian bakteri asam laktat. Untuk mendukung ide ini, fenomena gangguan alergi telah diamati pada anak-anak dengan gaya hidup anthroposophic di dunia barat, yang memiliki pola hidup pengurangan penggunaan antibiotik dan penerapan kebiasaan asupan harian organisme probiotik. Studi klinis terbaru telah memberikan bukti bahwa suplemen probiotik dapat memfasilitasi peningkatan kesehatan. Perhatian diberikan bukan hanya untuk pengembangan dan seleksi mikroba dengan efek tertentu pada kesehatan, tetapi juga untuk tambahan makanan (prebiotik) yang dirancang khusus untuk membantu mempromosikan pertumbuhan dan/atau kegiatan suplemen mikroba. Sebuah studi jangka panjang menyelidiki dampak dari konsumsi harian produk susu yang mengandung *Lactobacillus rhamnosus*, ditemukan fakta bahwa komposisi mikrobiota tinja menunjukkan suplemen probiotik selama enam bulan periode berdampak pada pembentukan hasil sementara bakteri yang disuplementasikan. Namun, setelah masa dua bulan periode akhir penghentian suplementasi suplemen probiotik, *L. rhamnosus* tidak lagi terdeteksi setelah masa dua bulan periode akhir suplementasi. Penelitian ini dan penelitian lainnya menunjukkan bahwa asupan harian probiotik mungkin diperlukan untuk keberhasilan yang optimal suplementasi probiotik (Mairi, 2004 : 563).

Penyakit kronis yang berhubungan dengan kebiasaan gaya hidup modern biasanya berhubungan dengan penurunan sistem kekebalan tubuh. Dalam konteks ini, diet dipahami dapat memodulasi resistensi organisme untuk proses infeksi dan inflamasi, maka konsumsi serat dan probiotik tampaknya menjadi bagian yang menjanjikan untuk nutrisi modulasi sistem kekebalan

pada populasi yang berbeda pola diet nya. Pengaruh kesehatan dari diet serat makanan dan probiotik telah banyak didokumentasikan dalam studi epidemiologi dan studi intervensi, terutama efek menguntungkan pada mikrobiota usus dengan implikasi klinis yang penting dalam pencegahan dan/atau pengobatan penyakit menular dan inflamasi. Mekanisme termasuk modulasi dari sifat fungsional mikrobiota, sel epitel, sel dendritik dan jenis sel kekebalan tubuh lainnya.

Probiotik dapat langsung menghambat pertumbuhan patogen dengan memproduksi zat antibakteri, termasuk bakteriosin (seperti lantibiotik) dan asam yang berbeda (asam asetat, laktat, dan propionat). Probiotik juga dapat menurunkan adesi patogen dan racun yang dihasilkan pada saluran pencernaan melalui kemampuan probiotik untuk beradesi dengan sel epitel usus. Penelitian in vitro telah menunjukkan bahwa probiotik memiliki komponen adesi seperti lektin yang mampu berikatan pada reseptor glycoconjugate permukaan sel epitel, sehingga menghalangi pengikatan patogen pada sel epitel usus. Selain itu, beberapa strain probiotik termasuk genus *Lactobacillus* telah menunjukkan kemampuan in vitro untuk mengikat permukaan enterosit. Bakteri probiotik dapat meningkatkan integritas dari pertahanan usus, *Bifidobacterium infantis* meningkatkan daya tahan pada model in vitro pertahanan usus, probiotik lain seperti *Lactobacillus plantarum*, berperan pada jembatan interseluler *tight junction* dengan meningkatkan ekspresi protein zonula occludens dan occludins. Probiotik juga mampu menginduksi produksi zat Cytoprotective oleh enterosit, seperti protein heat shock dan peptida antimikroba contohnya defensin dan musin, untuk mencegah pengikatan bakteri. Pada akhirnya, probiotik mungkin terlibat dalam mencegah kerusakan epitel yang diinduksi sitokin dengan mempromosikan kelangsungan hidup sel epitel usus melalui aktivasi jalur antiapoptotic dan menghambat jalur proapoptotic (Pascal Gourbeyre, 2010 : 686).

Prebiotik telah banyak dilaporkan mempengaruhi komposisi mikrobiota usus, merangsang langsung atau tidak langsung bakteri komensal yang bermanfaat selain bakteri asam laktat, sehingga membuka peluang penelitian penemuan strain probiotik baru dan kombinasi sinbiotik. Selain itu, paparan terhadap perbedaan

tantangan yang berbeda selama hidup seperti paparan pada awal kehidupan bayi yang baru lahir, suplementasi susu formula bayi yang baru lahir, pengobatan antibiotika, penyakit pencernaan dan stres, hal-hal tersebut akan mempengaruhi perkembangan normal dan keseimbangan mikrobiota usus sehat.

Prebiotik memiliki peran pada bakteri asal yang menguntungkan di dalam usus dan memberi manfaat pada nutrisi bayi dalam hal :

1. Bayi yang diberikan susu formula biasanya memiliki jumlah bakteribifido yang lebih rendah dibandingkan dengan bayi yang diberi ASI karena mempengaruhi mikrobiota usus pada awal kehidupan. Penambahan oligosakarida yang tidak dicerna dan inulin pada makanan bayi dapat memberikan suatu efek yang sebanding dengan Air Susu Ibu (ASI).

2. Prebiotik dapat mensimulasikan efek bifidogenic dari oligosakarida ASI dan telah menunjukkan efek jangka panjang (hingga dua tahun) proteksi terhadap infeksi, menurunkan kejadian alergi dan juga memberikan konsekuensi positif bagi perkembangan sistem imunitas setelah kelahiran (J Romeo, 2010 : 341-342).

Karbohidrat prebiotik, seperti inulin dan oligofruktose, merangsang pertumbuhan *Bifidobacteria*, sedangkan fruktosa gula sederhana merangsang pertumbuhan coliform dan organisme aerobik. Oleh karena itu, komposisi diet inang ikut bertanggung jawab untuk kegiatan metabolisme dan komposisi jenis mikrobiota.

Prebiotik serat inulin dan oligosakarida telah dipelajari secara ekstensif pada bayi dan anak. Penambahan inulin/*galactooligosaccharides* (GOS) pada campuran makanan penyapihan bayi umur 4-6 bulan dalam dosis harian 4,5 g selama 6 minggu berhasil meningkatkan persentase feses *Bifidobacteria* pada flora tinja (43% menjadi 57%). Penelitian intervensi pada bayi yang menerima inulin/campuran GOS selama 12 bulan, secara signifikan menurunkan episode infeksi saluran pencernaan dan pernapasan, dan juga meningkatkan konsentrasi imunoglobulin (Ig) A feses .

3. Inulin dan oligofruktose juga telah dibuktikan dapat berperan mempromosikan efek positif seperti yang diindikasikan oleh kejadian episode demam yang lebih rendah pada bayi. Oligosakarida memberikan dampak yang menguntungkan pada sistem kekebalan tubuh bayi

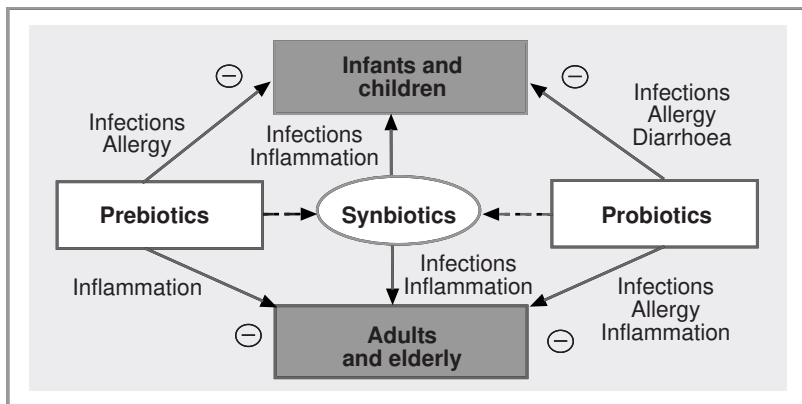
dinding usus yang sedang berkembang setelah pemberian kombinasi oligosakarida netral dengan oligosakarida asam (maksimal dosis 1,5 g / kg / hari ditambahkan ASI atau susu formula prematur). Seperti disebutkan di atas, efek yang sudah terbukti dari prebiotik yang telah digambarkan pada bayi memberikan inspirasi pentingnya penelitian studi klinis pada anak-anak dan remaja untuk menguji efek prebiotik pada sistem imunitas tubuh (J Romeo, 2010 : 342).

Aplikasi klinis probiotik, prebiotik dan sinbiotik

Probiotik telah diteliti lebih dalam pada masa bayi dan masa kanak-kanak, terutama dalam hal pencegahan penyakit alergi dan penguatan pertahanan usus, merangsang peradangan tingkat rendah dengan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh bawaan dan produksi lebih lanjut IL-10.1, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) telah secara ekstensif dipelajari pada pencegahan dan pengobatan diare akut infantil, diare terkait antibiotik dan dermatitis atopik dengan hasil yang sangat menarik. *Bifidobacteria* (*B. infantis* dan *B. bifidum*) dalam kombinasi dengan jenis yang berbeda dari *Lactobacillus spp.* telah didokumentasikan untuk menjadi berguna dalam pencegahan diare dan pengobatan. *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 dan *Lactobacillus gasseri* CECT5714 juga telah menunjukkan efek menguntungkan pada flora usus anak-anak sehat. Dimasukkannya probiotik yang mengandung yoghurt (375 g / hari) selama 10 minggu pada kelompok remaja dengan anoreksia nervosa (AN), menunjukkan efek imunomodulator positif [rasio CD4/CD8 yang lebih tinggi dan peningkatan produksi IFN- γ dengan merangsang sel mononuklear darah perifer (PBMC)], hal ini menunjukkan potensi dampak probiotik pada populasi kurang gizi. Komposisi sinbiotik yang dibentuk *L. rhamnosus* LCR35 ditambah prebiotik yang mengandung laktosa serta tepung kentang yang digunakan dalam fermentasi kaldu bila dibandingkan dengan komposisi prebiotik sendiri yang terdiri dari kaldu fermentasi yang sama, tampaknya komposisi sinbiotik secara signifikan meningkatkan manifestasi dermatitis atopik pada anak usia 2 tahun ke atas. Lebih jauh lagi, pengobatan infeksi usus pada anak-anak dengan produk sinbiotik (mengandung bakteri *B. bifidum*, *B. longum*, strain *L casei* dan serat) mengurangi durasi dari sindrom

diare dan memberikan efek pemulihan keseimbangan mikrobiota usus.

Anak-anak yang mengalami *Short Bowel Syndrome*, setelah perlakuan 1 tahun terapi sinbiotik *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* dan GOS menunjukkan hasil yang positif diukur dari respon imun dengan kriteria jumlah dan aktifitas limfosit. Beberapa peneliti lain menyarankan pada anak-anak sakit yang menerima antibiotik, maka sinbiotik dapat memberikan manfaat tambahan dengan meningkatkan kadar *bifido*. Sementara pemberian sinbiotik kepada bayi baru lahir telah terbukti aman dan meningkatkan resistensi terhadap infeksi pernafasan selama 2 tahun pertama kehidupan, namun bukti nyata tentang manfaat klinis dan keamanan pengobatan probiotik prenatal dan postnatal masih harus ditingkatkan (J Romeo, 2010 : 346). Gambaran peran dan interaksi probiotik, prebiotik dan sinbiotik dilustrasikan pada gambar 2 di bawah ini.



Gambar 2. Pengaruh Serat, probiotik dan prebiotik pada berbagai tahapan kehidupan

3. Model jalan lahir bayi

Pembentukan mikrobiota usus terjadi dengan cepat setelah kelahiran saat pecahnya membran janin. Selanjutnya terjadi kolonisasi usus yang didominasi awal oleh bakteri anaerob fakultatif seperti *Enterobacteria*, *Coliform* dan *Laktobasilus*, diikuti oleh genus anaerobik seperti *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* dan *Eubacterium*. Setelah penyapihan, mikrobiota usus dewasa secara bertahap berkembang. Proses ini tergantung pada faktor genetik, mikrobiota ibu, lingkungan kelahiran, pola makan dan terutama cara persalinan (Anu Huurre, 2008 : 236, R Wall, 2009 : 46).

Bayi yang dilahirkan secara normal (melalui

vagina) akan terkolonisasi sejak awal oleh bakteri yang berasal dari vagina dan fekal ibunya, paling tidak 25% *Lactobacillus* diperoleh bayi dari vagina ibunya. Sedangkan bayi yang dilahirkan melalui operasi sesar umumnya akan terkolonisasi bakteri dari lingkungan rumah sakit atau tenaga medis sehingga memiliki jumlah koloni bakteri alami lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelahiran normal. Belum lagi terdapat kecenderungan koloni *Clostridium difficile* dan *Escheriachia coli* umumnya tinggi pada bayi dengan bentuk kelahiran Caesar. Tingkat kelahiran caesar telah meningkat 10 kali lipat di seluruh dunia selama beberapa dekade terakhir. Oleh karena itu perlu evaluasi perbedaan dalam pembentukan mikrobiota pada anak yang lahir dengan persalinan normal atau caesar. Secara khusus, efek yang mungkin dari mikrobiota usus pada mukosa, sebagai baris pertama pertahanan inang sedang banyak dikembangkan (Anu Huurre, 2008 : 237-238, Kel E Fujimura, 2010 : 5).

Infeksi saluran pernafasan dan saluran pencernaan dari bakteri dan virus menyebabkan angka kematian tertinggi dan morbiditas pada neonatus dan bayi. Hal ini berlaku tidak hanya bagi negara berkembang tetapi juga untuk negara-negara industri. Peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan penurunan respon imunitas terhadap agen infeksi menurun secara signifikan selama dua tahun kehidupan neonatal. Namun, harus disadari bahwa induksi respon imun terhadap antigen lingkungan umum yang tidak membahayakan seperti antigen makanan dan bakteri komensal tertentu, harus dihambat agar jangan sampai menimbulkan reaksi peradangan dan alergi yang tidak diinginkan, berlebihan, dan merusak. Tampaknya perkembangan sistem kekebalan tubuh pada neonatus dan bayi muda ini tercermin dalam peningkatan imun respon spesifik terhadap sinyal-sinyal bahaya dan dalam induksi toleransi terhadap antigen umum lingkungan yang tidak membahayakan seperti komponen makanan serta mikrobiota dari usus bayi. Harus disadari bahwa sistem kekebalan tubuh manusia dapat dimodulasi dengan mudah selama bulan-bulan pertama kehidupan oleh

pengaruh paparan negatif dan positif (Laura M Rabet, 2008 : 1782)

4. Suplementasi air susu ibu

Salah satu diet pada bayi adalah pemberian Air Susu Ibu (ASI) atau susu formula. Menyusui merupakan salah satu rute masuknya secara oral mikroba dan antigen. Dalam kandungan ASI terdapat molekul dengan aktivitas antimikroba serta bakteri probiotik *Lactobacillus gasseri* dan *Lactobacillus fermentum*. Bayi yang mendapat asupan air susu ibu (ASI), akan memiliki koloni *Bifidobacterium* dan bakteri asam laktat (LAB) yang lebih banyak dibanding dengan bayi yang diberikan susu formula dimana koloni *C.difficile* yang ditemukan akan lebih tinggi. Dominasi dari *Bifidobacteria* pada ASI dipengaruhi oleh komposisi ASI yang kaya akan faktor bifidogenic seperti oligosakarida. Oligosakarida adalah karbohidrat yang dapat mempromosi perkembangan *Bifidobacteria* dimana monosakaridanya resisten terhadap enzim pencernaan. Oligosakarida tidak diproduksi oleh susu sapi, oleh karenanya dalam susu formula, oligosakarida digantikan oleh prebiotik (*fructo-oligosaccharides(FOS)*, *inulin*, *gluco-oligosaccharides*, *galacto-oligosaccharides (GOS)*). Prebiotik yang ditambahkan pada susu bayi mampu mempengaruhi perkembangan sistem imunitas pada bayi. Di bawah ini adalah tabel komposisi Air Susu Ibu yang menggambarkan kayanya komponen sel imun yang terkandung dalam ASI (Kel E Fujimura, 2010 : 6, Gaetano, 2005 : 5, R Wall, 2009 : 46-47).

Tabel 1. Komposisi Air Susu Ibu

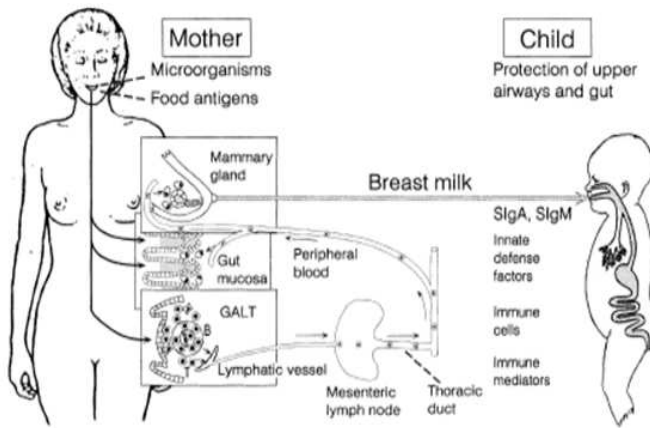
Komponen terlarut (<i>soluble</i>)
* faktor imunitas spesifik : <i>sIgA,IgA,IgG,IgM, IgE,IgD</i> , komponen sekretory, antiidiotype,antigen histocompatibility
* Sitokin, kemokin dan reseptor : <i>IL-1*, IL-2,IL-4,IL-5, IL-6, IL-8, IL-10,IL-12,IL-13,IL-16,IL-18, IFN-*,TNF- G-CSF,M-CSF,GM-CSF,GRO- ,MCP-1,RANTES,TGF- 1e2, cCD14,TLR,sFas,sFasL.</i>
* Faktor imunitas alami: komplemen, faktor kemotaktik, lactoferin, lisozyme, faktor properdin, manna binding lectin, Interferon, alphafetoprotein, subtansi antiadherence (oligosakarida, mucin, lactadherin, glycan, k-casein) faktor antivirus, lemak globul susu, faktor penghambat mlgrasi, sCD14, -defensin-1, Asam lemak, monogliserin, pre dan post peptida antimikroba pencernaan
*Prebiotik, faktor bifidogenic, oligosakarida
*Hormon dan faktor pertumbuhan: prolaktin, kortisol, insulin,

tiroksin, prostaglandin, eritropoetrin, EGF, VEGF, NGF, TGF
*komponen lain : protein pembawa, Enzim, nukleotida, LCPUFA, HAMLET (human -lactalbumin made lethal to tumor cell)
SEL AIR SUSU
* total jumlah: kolostrum 1-3 x 10 ⁶ / ml ; susu matang : ~1 x 10 ⁵ /ml
* tipe sel :
makrofag : ~ 60% (lisozyme, lactoferin, IgA, komplemen, sitokin, faktor B, fagositosis, aktivitas bakterial, APC.
Neutrofil : ~25% (fagositosis, aktivitas antibakterial)
Lymphosit : ~10% (80% lymphosit T teraktivasi, sitokin, IgA)

Tabel ini telah diterjemahkan dalam bahasa Indonesia

Pengamatan pertama bahwa ada perbedaan yang signifikan dalam komposisi mikrobiota dalam ASI dan susu botol bayi dibuat abad yang lalu. Studi meneliti tahap kolonisasi saluran GI bayi telah dikonfirmasi berulang kali. Perbedaan utama antara kedua regimen menyusui adalah bahwa mikrobiota dari bayi yang diberi ASI terutama terdiri dari bakteri asam laktat, sedangkan mikrobiota botol-makan bayi lebih beragam, terdiri dari campuran bakteri anaerob. Saluran pencernaan bayi mengalami perubahan struktural dan fungsional yang dipengaruhi oleh diet, misalnya ada respon trofik kuat untuk susu manusia yang menunjukkan bahwa komponen bioaktif dalam susu manusia sangatlah penting untuk perkembangan pencernaan. Selanjutnya, komposisi mikrobiota bayi mengalami perubahan suksesi yang sangat dipengaruhi oleh diet. (Mairi, 2004 : 562)

Organ lactating mammary merupakan bagian dari sistem imun yang terintegrasi dalam tubuh dimana antibodi dari air susu ibu mencerminkan refleksi simulasi antigen yang berasal dari Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). Sebuah penelitian membuktikan bahwa sIgA dari air susu ibu menunjukkan spesifikasi antibodi terhadap respon antigen baik dari saluran pencernaan maupun saluran pernafasan. Sekretori antibodi ditargetkan bagi antigen infeksius dari lingkungan ibu yang secara tidak langsung memiliki kesamaan dengan lingkungan anak khususnya pada masa satu tahun kehidupan pertamanya. Oleh karenanya, asupan air susu ibu mewakili integrasi imunologis yang sesungguhnya antara ibu dan anaknya (Per Brandtzaeg, 2002 : 18-19). Gambaran relasi ini dapat diilustrasikan pada gambar di bawah ini.



Gambar 3. Integrasi imunitas mukosal antara ibu dan anak

Perkembangan sistem imun atau ontogeni dari sistem imun dimulai pada tahap awal embrio berlanjut sepanjang kehidupan fetus dan akan menjadi lengkap beberapa tahun setelah kelahiran

PENUTUP

Kesimpulan

1. Proses kolonisasi dan perkembangan mikrobiota normal yang seimbang pada neonatal khususnya pada saluran pencernaan memiliki peranan yang penting karena akan mempengaruhi perkembangan sistem imunitas neonatal.
2. Mukosa merupakan jalan masuk proses infeksi yang sangat rentan terhadap paparan yang berasal dari lingkungan luar, oleh karenanya perkembangan keseimbangan antara komposisi mikrobiota komensal dan patogen dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor.
3. Faktor yang mempengaruhi adalah pemberian antibiotika, diet probiotik, prebiotik dan sinbiotik, jalan lahir neonatal dan air susu ibu (ASI). Keseluruhan faktor tersebut, akan saling berinteraksi dan memberikan kontribusi dalam perkembangan sistem imunitas neonatal.

Saran - saran

Pentingnya edukasi ilmiah memahami faktor yang dapat mempengaruhi perkembangan sistem imunitas neonatal khususnya yang berkaitan dengan perkembangan sistem imunitas saluran pencernaan neonatal, diharapkan berkontribusi pada kesehatan neonatal secara umum.

DAFTAR PUSTAKA

Anu Huurre, Marko Kalliomaki, Samuli Rautava, Minna Rinne, Seppo Salminen, Erika Isolauri. Mode of delivery-effect on gut microbiota and humoral immunity. Neonatology. Finland. 2008.

Gaetano Chirico. Development of the immune system in neonatus. Journal arab neonatal forum. Italy. 2005.

Jerry M Wells, Oriana, Rossia, Marjolein Meijerink, Peter van Baarlana. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosa interface. National academy of sciences "microbes ad health" Netherlands. 2009.

J Romeo, E Nova, J Wanberg, S-Gomez-Martinez, LE Diaz Ligia, A Marcos Immunomodulatory effects of fibers, probiotics and synbiotics in different life-stage. Nutricion Hospitalaria. Spain. 2010.

Kel E Fujimura, Nicole AS, Michael D Cabana, Susan VL. Role of the gut microbiota in defining human health. NIH Public Access. San Fransisco. 2010

Laura M Rabet, Arjen Paul Vos, Gunther Boehm, Johan Garseen. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. The Journal of nutrition. Germany. 2008.

Mairy C Noverr, Gery B Huffnagie. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut. Trends in microbiology. USA. 2004.

Pascal Gourbeyre, Sandra Denery, Marie Bodinier. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. Journal of leukocyte biology. France. 2011.

Per Brandtzaeg. Current understanding of gastrointestinal immuno regulation and its relation to food allergy. Annual N.Y academic sciences. New York. 2002.

P.G. Holt, C.A Jones. The development of immune system during pregnancy and early life. Allergy. Australia. 2000.

Paul W. O. Toole, Marcus J. Claesson. Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly. International dairy journal. Ireland. 2010.

R. Wall, R.P Ross, CA Ryan, S Hussey, B Murphy, GF Fitzgerald, C Stanton. Role of gut microbiota in early infant development. Clinical Medicine : Pediatrics. Ireland. 2009.

Scott Schwartz, Iddo Friedberg, Ivan V Ivano, Laurie A Davidson, Jennifer S Goldsby, David B Dahl et all. Metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. Genome biology. USA. 2012.

**KESEHATAN
ADALAH ANUGRAH UTAMA DARI TUHAN
YANG MAHA KUASA SETELAH IMAN**