

# Intoleransi Minum pada Neonatus Kurang Bulan dan *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938

Risma Kerina Kaban

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo

Neonatus bulan memiliki risiko mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi dibandingkan dengan neonatus cukup bulan. Berbagai komplikasi jangka pendek maupun panjang dapat timbul karena imaturitas sistem organ saat dilahirkan, termasuk imaturitas sistem gastrointestinal. Imaturitas saluran cerna meliputi aspek anatomis, fungsi sensorimotor, dan fungsi fisiologis. Komplikasi yang umum terjadi pada neonatus kurang bulan adalah intoleransi minum bahkan enterokolitis nekrotikans, sedangkan nutrisi merupakan komponen krusial dalam perawatan neonatus kurang bulan. Salah satu faktor yang berperan penting dalam intoleransi minum neonatus kurang bulan adalah disbiosis intestinal yang menyebabkan terganggunya integritas mukosa dan keseimbangan mikrobiota saluran cerna. Berbagai penelitian menunjukkan suplementasi probiotik dapat membantu mencegah dan memperbaiki toleransi minum pada neonatus secara umum termasuk pada neonatus kurang bulan. Beberapa spesies probiotik telah diteliti, salah satunya adalah strain *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Suplementasi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 pada neonatus kurang bulan terbukti memperbaiki berbagai parameter toleransi minum baik secara klinis maupun molekular dan mengurangi angka kejadian enterokolitis nekrotikans tanpa efek samping bermakna. **Sari Pediatri** 2022;23(6):417-23

**Kata kunci:** neonatus kurang bulan, disbiosis intestinal, intoleransi minum, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

# Feeding Intolerance in Preterm Neonates and *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938

Risma Kerina Kaban

Preterm neonates are at higher risk of mortality and morbidity compared to term neonates. Short-term and long-term complications may arise due to the immaturity of the organ systems at birth, including immaturity of the gastrointestinal system. Gastrointestinal immaturity includes anatomical development, sensorimotor function, and physiological function. Complications that commonly occur in preterm neonates are drinking intolerance and even necrotizing enterocolitis, while nutrition serves as a crucial part in the care of preterm neonates. One of the factors that play an important role in feeding intolerance of preterm neonates is intestinal dysbiosis which causes disruption of mucosal integrity and the balance of the intestinal microbiota. Studies have shown that probiotic supplementation can help prevent and improve feeding tolerance in neonates in general, including preterm neonates. Various probiotic species have been studied, one of which is the *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 strain. Supplementation of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preterm neonates has been shown to improve various feeding tolerance parameters both clinically and molecularly, and reducing the incidence of necrotizing enterocolitis without significant side effects. **Sari Pediatri** 2022;23(6):417-23

**Keywords:** preterm neonate, intestinal dysbiosis, feeding intolerance, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

---

**Alamat korespondensi:** Risma Kerina Kaban. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UI Gedung Kiara Lantai 11, Jl. Pangeran Diponegoro No.71 Jakarta 10320.. Email: [rismakke@yahoo.co.uk](mailto:rismakke@yahoo.co.uk)

**N**eonatus kurang bulan didefinisikan sebagai neonatus yang lahir sebelum usia kandungan 37 minggu. Neonatus kurang bulan memiliki risiko mortalitas serta berbagai morbiditas jangka pendek maupun jangka panjang yang lebih tinggi dibandingkan dengan neonatus aterm. Komplikasi yang sering terjadi pada neonatus kurang bulan antara lain sindrom distres pernapasan, displasia bronkopulmoner, sepsis, enterokolitis nekrotikans (EKN), intoleransi minum, leukomalasia periventrikular, kejang, perdarahan intraventrikular, palsy serebral, ensefalopati hipoksik iskemik, hipoglikemia, ikterik, dan sebagainya.<sup>1-2</sup> Lebih dari 40% neonatus sangat prematur (usia gestasi 28 sampai dengan <32 minggu) meninggal pada saat perawatan atau mengalami komplikasi jangka panjang yang berat. Berbagai komplikasi pada neonatus kurang bulan terjadi terutama akibat perkembangan berbagai sistem organ yang imatur, termasuk sistem gastrointestinal dan sistem imun.<sup>3</sup>

Perkembangan saluran cerna neonatus kurang bulan

Pematangan saluran cerna manusia terjadi terutama pada trimester ketiga kehamilan dan hari awal kelahiran. Diferensiasi anatomi dari sistem pencernaan manusia terjadi pada usia gestasi 20 minggu, sedangkan maturasi fungsional dari sistem gastrointestinal terjadi pada usia gestasi 29-30 minggu. Demikian juga maturasi sensorimotor pencernaan yang meliputi pematangan gerakan peristaltik, kemampuan koordinasi dan refleksi oromotor untuk mengisap dan menelan terjadi pada minggu ke 32-34 kehamilan.<sup>4,5</sup> Fungsi dasar pencernaan, seperti sekresi asam lambung juga terganggu pada bayi kurang bulan, terutama pada beberapa hari awal kehidupan, tetapi mengalami normalisasi secara progresif selama satu bulan awal kehidupan. Sekresi asam lambung yang terhambat juga memengaruhi aktivitas enterokinase, yang berperan penting dalam proses katalisasi dan aktivasi protease pankreatik.<sup>6</sup> Oleh karena rentang waktu maturasi berbagai fungsi penunjang pencernaan terjadi pada akhir periode gestasi dan terus berlanjut di minggu-minggu awal kelahiran, bayi yang lahir sebelum usia kehamilan 34 minggu seringkali mengalami intoleransi minum.<sup>7</sup>

Intoleransi minum pada neonatus kurang bulan

Pemberian nutrisi merupakan salah satu tantangan terbesar dalam perawatan bayi kurang bulan. Intoleransi minum mengacu pada kombinasi dari beberapa gejala klinis yang menandakan ketidakmampuan pasien untuk mentolerir atau mencerna nutrisi enteral, meskipun

definisi pasti dari intoleransi minum di berbagai literatur sangat bervariasi.<sup>7</sup> Parameter yang umum dinilai dalam mengevaluasi toleransi minum selain berdasarkan gejala yang timbul adalah waktu yang diperlukan hingga mencapai minum enteral penuh, dan secara antropometrik (berat badan, panjang badan, lingkar kepala, dan terutama berat badan dan waktu yang dibutuhkan hingga kembali ke berat badan lahir).<sup>8</sup> Gejala klinis intoleransi minum yang umum dilaporkan di berbagai literatur, antara lain, distensi abdomen, muntah, refluks atau regurgitasi, dan adanya retensi atau residu gastrik, yang semuanya berkontribusi terhadap adanya disrupsi dalam perencanaan kenaikan volume diet. Refluks mengacu pada propulsi kembali isi gaster ke orofaring. Refluks sering terjadi pada bayi prematur, dengan gejalanya antara lain adalah apnea, bradikardia, muntah, kenaikan berat badan yang terhambat, dan iritabilitas.<sup>8-9</sup>

Penilaian volume residu gastrik di berbagai literatur bervariasi, ada yang menyatakan dalam nilai absolut (ml/kg) dan nilai relatif (persentase dari volume diet sebelumnya). Demikian pula terkait definisi volume residu gastrik yang dianggap patologis, umumnya pada rentang >2-5 ml/kg atau >20-50% dari volume diet sebelumnya.<sup>10-11</sup> Berdasarkan aspek kualitas, residu gastrik dideskripsikan berdasarkan konsistensi dan warnanya, antara lain, jernih, keruh, bilier (kehijauan), kemerahan atau berbercak darah, dan hemoragik. Penilaian kualitas residu gastrik dalam memprediksi intoleransi minum masih inkonsisten dalam berbagai literatur.<sup>7</sup>

Residu gastrik kehijauan seringkali ditemukan pada bayi kurang bulan meskipun tanpa keadaan patologis, oleh karena adanya refluks gastro-duodenal parafisiologis atau penempatan selang transpilorik (melewati katup pilorus dan ujungnya terdapat di duodenum). Residu gastrik kemerahan atau disertai bercak darah dapat disebabkan oleh trauma akibat berbagai prosedur (misalnya *suction* saluran napas atas, pemasangan alat bantu napas, dan sebagainya), dan lebih sering ditemukan pada bayi yang dirawat di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU).<sup>7</sup> Bertino dkk<sup>12</sup> menyatakan residu gastrik hemoragik (lebih dari sekedar bercak darah atau warna kemerahan) dapat menjadi prediktor terjadinya EKN. Residu gastrik hemoragik dapat menandakan rusaknya integritas mukosa saluran cerna, kolonisasi bakteri yang abnormal, dan gangguan aliran darah intestinal.<sup>12-3</sup>

Distensi abdomen didefinisikan sebagai peningkatan lingkaran perut neonatus atau dilatasi usus yang dinilai secara klinis maupun melalui ultrasonografi atau radiografi. Distensi abdomen, meskipun pada neonatus yang menggunakan CPAP (*continuous positive airway pressure*) memiliki nilai prediktif buruk terhadap toleransi minum pada bayi kurang bulan.<sup>6-7</sup> Bentuk intoleransi minum yang terberat adalah terjadinya EKN selama perawatan. Enterokolitis nekrotikans (EKN) didefinisikan sebagai gangguan akut berupa nekrotik pada jaringan usus, ditandai dengan distensi abdomen, muntah, dan *hematochezia* sebagai gejala utamanya.<sup>8</sup> Penyebab EKN didapat dari berbagai faktor dalam periode perinatal, dan harus didiagnosis secara klinis dan ditunjang dengan radiografi polos abdomen dan dikategorikan menurut klasifikasi Bell yang dimodifikasi. Patogenesis utama EKN meliputi perkembangan intestinal yang imatur, flora intestinal yang tidak seimbang, diet susu formula, dan gangguan sirkulasi.<sup>7,14</sup>

Strategi pencegahan dan tatalaksana intoleransi minum pada bayi kurang bulan perlu difokuskan dalam memperbaiki dan mendukung fungsi gastrointestinal yang imatur, meliputi aspek motilitas, fungsional pencernaan (kaitannya dengan metabolisme, sekresi enzim dan penyerapan berbagai komponen nutrisi), dan pertahanan ekosistem intestinal (meliputi mikroflora dan sawar intestinal).<sup>7,15</sup>

## Disbiosis intestinal pada neonatus kurang bulan

Fungsi sensorimotor gastrointestinal berkaitan erat dengan sistem imun neonatus, yang berperan penting dalam memodulasi respons saluran cerna terhadap antigen dalam lumen gastrointestinal. Fungsi mendasar tersebut, yang dikenal dengan toleransi oral, didasari oleh interaksi antara berbagai aspek dalam ekosistem dalam lumen gastrointestinal (mikrobiota, antigen dan berbagai molekul lain dari asupan oral) dengan epitel mukosa intestinal serta sistem imun saluran cerna (sel dendritik tolerogenik dari *gut associated lymphoid tissue* atau GALT, serta sitokin).<sup>16</sup> Pola kolonisasi mikrobiota pada saluran cerna berpengaruh pada kemampuan mukosa untuk mengenali berbagai bakteri komensal dan patogen serta berbagai antigen dari makanan maupun antigen yang berpotensi patogenik. Dengan demikian,

secara tidak langsung komposisi mikrobiota usus pada saat kelahiran berkaitan dengan sistem pertahanan pencernaan dan fungsi imun secara umum.<sup>4</sup>

Kolonisasi primer mikrobiota dari vagina dan flora intestinal maternal saat bayi dilahirkan berkaitan dengan perkembangan saluran cerna pada neonatus.<sup>4</sup> Berbagai faktor lain dalam perawatan bayi kurang bulan berperan dalam terjadinya disbiosis intestinal, mulai dari tingginya risiko kelahiran secara bedah Caesarean, peningkatan penggunaan antibiotik, rute pemberian nutrisi, air susu ibu (ASI) yang inadkuat, kemungkinan periode puasa pada hari awal kehidupan, waktu inisiasi minum enteral yang terlambat, dan perawatan berkepanjangan di ruang rawat intensif (NICU) yang meningkatkan risiko paparan terhadap patogen penyebab kolonisasi bakteri oportunistik.<sup>7</sup>

Komposisi flora normal pada bayi kurang bulan umumnya berbeda dengan pada bayi cukup bulan.<sup>17-8</sup> Neonatus kurang bulan memiliki diversitas bakterial yang lebih rendah dan juga sebaran strain mikrobiota yang berbeda. Pada umumnya, pada saluran cerna bayi prematur terdapat lebih banyak *Proteobacteria* dan *Enterococcus*, yang berpotensi menjadi kolonisasi patogenik.<sup>3</sup>

Kolonisasi mikrobiota yang abnormal, yang dikenal dengan istilah disbiosis, dapat menyebabkan terlambatnya maturasi postnatal dari fungsi pertahanan epitel, jaras neuronal saluran cerna, dan sistem imunomodulasi oleh GALT. Disbiosis intestinal menyebabkan terganggunya integritas dan fungsi saluran cerna serta keseimbangan mikrobiota yang berhubungan dengan kolonisasi bakteri patogen.<sup>8</sup> Fungsi saluran cerna yang berkembang secara aberan dapat mengakibatkan inflamasi mukosa, yang secara klinis ditandai dengan adanya intoleransi minum.<sup>19</sup> Kolonisasi bakteri patogen dan toksin bakterial dapat melewati pertahanan mukosa saluran cerna yang imatur pada neonatus kurang bulan, memasuki sirkulasi darah dan limfatik, dan dapat menyebabkan infeksi yang mengancam nyawa, termasuk sepsis, EKN, diare, dan dapat berujung pada kematian.<sup>3,19</sup>

## Probiotik pada neonatus kurang bulan

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup, yang apabila diberikan dalam jumlah yang sesuai, dapat bermanfaat bagi keseimbangan mikrobiota saluran

cerna, memperbaiki imunitas dan mengurangi inflamasi. Suplementasi probiotik pada neonatus kurang bulan digunakan secara luas untuk berbagai indikasi, termasuk dalam pencegahan dan tatalaksana intoleransi minum, diare, EKN, ikterik neonatorum, dan berbagai gangguan yang berkaitan dengan alergi.<sup>4,7-8</sup> Pada pasien pediatrik, probiotik umum digunakan dalam pencegahan dan tatalaksanan refluks infantil, konstipasi fungsional, dan gastroenteritis akut. Introduksi koloni probiotik ke sistem gastrointestinal neonatus sedari dini dapat memperbaiki toleransi minum pada neonatus kurang bulan, yang membantu ontogenesis saluran cerna dengan baik.<sup>4,20</sup> Berbagai studi menunjukkan probiotik dapat menstimulasi sekresi hormon gastrin dan motilin, memperbaiki motilitas saluran cerna, dan mempersingkat waktu yang dibutuhkan untuk mencapai minum enteral penuh.<sup>8</sup>

Mekanisme spesifik dari suplementasi probiotik terhadap fungsi gastrointestinal hingga kini masih belum jelas dimengerti.<sup>4</sup> Terdapat berbagai hipotesis terkait mekanisme probiotik dalam memperbaiki toleransi minum pada bayi kurang bulan, antara lain menjaga integritas sawar mukosa saluran cerna, inhibisi translokasi bakterial, regulasi kolonisasi bakterial, aktivasi pertahanan imun secara umum, dan modulasi respons inflamasi intestinal.<sup>7</sup>

Berbagai meta analisis telah dilakukan untuk menilai efek probiotik terhadap perbaikan fungsi saluran cerna bayi kurang bulan, dengan berbagai luaran terutama terhadap risiko EKN sebagai permasalahan gastrointestinal paling berat yang paling umum terjadi pada bayi kurang bulan, serta risiko sepsis dan mortalitas.<sup>21</sup> Berbagai probiotik yang telah diteliti, antara lain, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosis* GG, *Bifidobacterium longum* BB536, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum* OLB6378.<sup>7,22</sup> Sebuah meta analisis oleh Lau dkk<sup>23</sup> yang melibatkan 20 *randomized controlled trial* (RCT) melaporkan pemberian probiotik mengurangi risiko EKN sebanyak 49,1% (RR=0,509; IK 95% 0,385-0,672; p<0,001) dan mortalitas sebanyak 26,9% (RR=0,731; IK 95% 0,577-0,926; p=0,009). Meta analisis lain oleh Deshpande dkk<sup>24</sup> yang melibatkan 11 RCT menyatakan bahwa secara umum probiotik dapat mengurangi risiko kejadian EKN hingga 65% (RR=0,35; IK 95% 0,23-0,55; p<0,00001; NNT=25) dan mengurangi mortalitas hingga 58% (RR=0,42; IK 95% 0,29-0,62; p<0,0001; NNT=20). Namun, studi yang ditelaah dalam meta analisis tersebut sangat heterogen oleh karena variabel

yang disajikan berbeda-beda, meliputi spesies mikroba yang diberikan, dosis, durasi dan jadwal pemberian, dan juga jenis susu yang dikonsumsi oleh subyek penelitian. Deshpande dkk<sup>24</sup> menekankan bahwa efek probiotik berkaitan dengan *strain* mikroba yang spesifik, dan tidak dapat diekstrapolasi terhadap *strain* lain dari spesies mikroba yang sama. Meskipun demikian, data klinis secara konsisten menunjukkan penurunan risiko EKN meskipun dengan regimen probiotik yang berbeda pada satu penelitian dengan lainnya.<sup>21</sup>

### ***Lactobacillus reuteri* DSM 17938**

*Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) DSM 17938 merupakan salah satu turunan *strain* *L. reuteri* ATCC 55730 yang dahulu pertama kali diekstraksi dari air susu seorang ibu dari Peru yang tinggal di pegunungan Andes. *Strain* tersebut kemudian dimodifikasi dengan menghilangkan dua plasmid yang memiliki resistensi terhadap tetrasiklin dan linkomisin. *Strain* yang telah dimodifikasi disimpan di Pusat Lembaga Konservasi Spesies Mikrobial di Jerman, yang dikenal dengan nama *Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen* (DSMZ), sehingga *strain* ini dinamakan *L. reuteri* DSM 17938. *Strain* ini dapat berkoloni di sepanjang saluran gastrointestinal manusia, meliputi antrum gaster, duodenum, dan ileum.<sup>8</sup>

Suplementasi *L. reuteri* DSM 17938 pada neonatus kurang bulan secara klinis memperbaiki toleransi minum,<sup>25</sup> laju pertumbuhan, durasi perawatan, insiden sepsis<sup>26</sup> dan durasi pemberian antibiotik. Salah satu mekanismenya adalah perbaikan dalam motilitas gastrik, yang ditandai dengan waktu pengosongan lambung yang lebih singkat dan kadar asam lemak bebas yang lebih rendah. Perbaikan aktivitas saluran cerna dinilai melalui residu gastrik yang lebih sedikit, waktu mencapai minum enteral penuh yang lebih cepat, dan waktu lebih singkat yang dibutuhkan untuk kembali ke berat badan lahir. Aktivitas gastrik yang baik sangatlah penting, sebab motilitas dan imunitas saluran cerna berkaitan dengan fungsi intestinal secara keseluruhan.<sup>4</sup>

Kaban dkk,<sup>25</sup> melaporkan perbedaan signifikan pada kejadian intoleransi minum yang dinilai dengan adanya muntah dan atau distensi. Pada kelompok yang disuplementasi *L. reuteri* DSM 17938, kejadian intoleransi minum sebanyak 8,5%, dibandingkan dengan 25,5% pada kelompok placebo (RR 0,33; IK 95% 0,12-0,96; p=0,03). Pada studi oleh Cui dkk,<sup>8</sup>



suplementasi *L. reuteri* DSM 17938 memperbaiki kejadian refluks harian secara signifikan, pada kelompok intervensi sebanyak  $2,18 \pm 0,83$  kali, dibandingkan dengan pada kelompok kontrol sebanyak  $3,77 \pm 0,66$  kali (dalam satuan jumlah kejadian per hari,  $p < 0,01$ ). Durasi yang dibutuhkan untuk mencapai minum enteral penuh juga lebih singkat,  $9,95 \pm 2,46$  hari pada kelompok intervensi dibandingkan dengan  $13,80 \pm 3,47$  hari pada kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Rerata laju pertumbuhan harian pada kelompok intervensi juga secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol, baik pada indikator berat badan ( $14,55 \pm 3,07$  vs  $10,12 \pm 2,8$ ) gram/hari, panjang badan ( $0,1878 \pm 0,0151$  vs  $0,1756 \pm 0,0166$ ) cm/hari, dan lingkaran kepala ( $0,0760 \pm 0,0157$  vs  $0,0681 \pm 0,0108$ ) cm/hari, dengan  $p < 0,01$ . Indikator lain yang dipantau adalah jumlah defekasi dalam satu hari, yaitu pada kelompok intervensi sebanyak  $3,08 \pm 0,33$  kali per hari, dan pada kelompok kontrol  $2,29 \pm 0,20$  kali per hari. Dari durasi perawatan rumah sakit, pada kelompok yang mendapat *L. reuteri* DSM 17938 lebih singkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol, yaitu  $20,60 \pm 5,36$  hari dibandingkan dengan  $23,75 \pm 8,57$  hari ( $p < 0,05$ ).

Temuan klinis dalam berbagai studi tersebut sejalan dengan berbagai parameter molekular, salah satunya memengaruhi profil sitokin pada feses neonatus kurang bulan. Pada feses neonatus yang mendapat suplementasi *L. reuteri* DSM 17938, didapat penurunan kadar berbagai sitokin proinflamatorik, antara lain, IL-17, IL-8, TNF- $\alpha$ , serta meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi, yaitu IL-10.<sup>4</sup> Selain itu, suplementasi *L. reuteri* DSM 17938 juga memodulasi penanda inflamasi saluran cerna lain, yaitu *fecal calprotectin*.<sup>27</sup> Berbagai laporan tersebut mengindikasikan *L. reuteri* DSM 17938 berpotensi memiliki efek antiinflamasi dan memperbaiki fungsi dan maturasi sistem gastrointestinal baik dari variabel klinis maupun fungsional. Hipotesis dari mekanisme antiinflamasi dari probiotik adalah secara tolerogenik pada sel T CD4+ yang mensupresi ekspresi sel T efektor (Th1 dan Th2) dan menstimulasi ekspansi sel T regulatorik (Tregs). Suplementasi *L. reuteri* DSM 17938 dapat memperbaiki motilitas saluran cerna pada neonatus kurang bulan, yang ditandai dengan perubahan signifikan pada kadar IL-1 $\beta$  dan IL-6. Kedua sitokin tersebut memiliki peran eksitasi dan neuromodulator pada pleksus myenterik, sehingga menstimulasi motilitas gastrointestinal.<sup>4</sup> Penelitian pada model hewan juga menemukan bahwa *L. reuteri* dapat

meregulasi level *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dengan meregulasi *toll-like receptor* (TLR)-2, TLR-4, dan jalar sinyal *nuclear factor Kappa-B* (NF-KB).<sup>28</sup>

*L. reuteri* DSM 17938 diketahui dapat melakukan fermentasi dan menghasilkan asam asetat dan reuterin. Asam asetat dapat membuat pH saluran cerna lebih rendah dan memiliki efek antibakterial yang kuat terhadap berbagai patogen. Sedangkan reuterin dapat menyebabkan stres oksidatif terhadap patogen.<sup>8</sup> Cui dkk<sup>8</sup> melaporkan *L. reuteri* dapat secara signifikan menginduksi produksi immunoglobulin A (IgA), menghambat adhesi bakteri dan virus ke sel epitel, dan menetralkan toksin.

Suplementasi *L. reuteri* DSM 17938 relatif aman untuk diberikan pada neonatus preterm, sebab sejauh ini belum ada studi yang melaporkan efek samping bermakna pada kelompok yang diberikan *L. reuteri* DSM 17938.<sup>8,24,26</sup>

## Kesimpulan

Neonatus kurang bulan rentan mengalami intoleransi minum yang ditandai dengan distensi abdomen, muntah atau regurgitasi, peningkatan residu gastrik, dan yang terberat EKN. Salah satu faktor yang berperan dalam intoleransi minum pada neonatus kurang bulan adalah disbiosis intestinal. Suplementasi probiotik secara umum terbukti memperbaiki intoleransi minum dan insidens EKN. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 memperbaiki berbagai parameter toleransi minum baik secara klinis maupun molekular tanpa efek samping bermakna.

## Daftar pustaka

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, dkk. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 1;7:e37-46.
2. Pinto F, Fernandes E, Virella D, Abrantes A, Neto MT. Born preterm: a public health issue. *Port J Public Health* 2019;37:38-49.
3. Chi C, Buys N, Li C. dkk. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2019;73:657-70.
4. Indrio F, Riezzo G, Tafuri S, dkk. Probiotic supplementation

- in preterm: feeding intolerance and hospital cost. *Nutrients* 2017;9:965.
5. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev* 2007;83:767-75.
  6. Shulman RJ, Ou CN, Smith EO. Evaluation of potential factors predicting attainment of full gavage feedings in preterm infants. *Neonatology* 2011;99:38-44.
  7. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2013;89:S13-20.
  8. Cui X, Shi Y, Gao S, Xue X, Fu J. Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preterm infants: a double-blinded randomized controlled study. *Ital J Pediatr* 2019;45:1-7.
  9. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Adv Neonatal Care* 2011;11:149-54.
  10. Rice TW. Gastric residual volume: end of an era. *JAMA* 2013;309:283-4.
  11. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Polin RA. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of pre-term infants with birth weight 750-1250 g. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:223-8.
  12. Bertino E, Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Martano C, Fabris C. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:437-42.
  13. Cobb BA, Waldemar AC, Mamasivayam A. Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113: 50-3.
  14. Gephart MS, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care* 2012;12:77.
  15. Indrio F, Riezzo G, Cavallo L, Di Mauro A, Francavilla R. Physiological basis of food intolerance in VLBW. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:64-6.
  16. Peron JP, de Oliveira AP, Rizzo LV. It takes guts for tolerance: the phenomenon of oral tolerance and the regulation of autoimmune response. *Autoimmun Rev* 2009;9:1-4.
  17. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003;91:48-55.
  18. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *J Paediatr Child Health* 2012;39:1-6.
  19. Saavedra JM, Dattilo AM. Early development of intestinal microbiota: implication for future health. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;39:717-31.
  20. Drozdowski Laurie A, Clandinin Tom, Thomson Alan BR. Ontogeny, growth and development of the small intestine: Understanding pediatric gastroenterology. *World J Gastroenterol* 2010;1:787-99.
  21. Athalye-Jape G, Patole S. Probiotics for preterm infants—time to end all controversies. *Microb Biotechnol* 2019;12:249-53.
  22. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, dkk. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012;31:6-15.
  23. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015;50:1405-12.
  24. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125: 921-30.
  25. Kaban RK, Hegar B, Rohsiswatmo R, dkk. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 improves feeding intolerance in preterm infants. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:545-53.
  26. Oncel MY, Arayici S, Sari FN, dkk. Comparison of *Lactobacillus reuteri* and nystatin prophylaxis on *Candida* colonization and infection in very low birth weight infants. *J Matern-Fetal Neonat Med*. 2015;28:1790-4.
  27. Campeotto F, Suau A, Kapel N, dkk. A fermented formula in pre-term infants: Clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nut* 2011;105:1843-51.
  28. Hoang TK, He B, Wang T, Tran DQ, Rhoads JM, Liu Y. Protective effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 against experimental necrotizing enterocolitis is mediated by toll-like receptor 2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018;315:231-40.