

Pengaruh Pemberian Probiotik terhadap Neonatus dengan Hiperbilirubinemia Effects of Probiotics on Neonates with Hyperbilirubinemia

Dewi A. R. Hastuti,¹ Johnny L. Rompis,² Jeanette I. Ch. Manoppo²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

Email: dewialiyah.280102@gmail.com

Received: January 10, 2023; Accepted: July 19, 2023; Published online: July 21, 2023

Abstract: Hyperbilirubinemia is a medical condition that is often found in the first week of neonates. The usual treatment for hyperbilirubinemia is phototherapy, however, many studies revealed probiotics as another form of treatment. Probiotics are live microorganisms that have similarities to the normal intestinal flora. They are believed to reduce enterohepatic cycle activity which can reduce serum bilirubin in neonates with hyperbilirubinemia. This study aimed to determine the effect of probiotics on neonates with hyperbilirubinemia. This was a literature review study using three different databases, namely Pubmed, Google Scholar, and ClinicalKey. The results obtained 10 literatures carried out from related inclusion and exclusion selections. After reviewing the ten literatures, it was found that the most widely used probiotic genus was *Lactobacillus* where the strain that had the greatest influence was *Lactobacillus reuteri*. Six out of ten literatures stated that probiotics had significant effect as a treatment for neonates with hyperbilirubinemia due to their capability to reduce the total serum bilirubin. In conclusion, probiotics may affect the treatment of neonates with hyperbilirubinemia.

Keywords: probiotics; hyperbilirubinemia; neonates

Abstrak: Hiperbilirubinemia merupakan salah satu kondisi medis yang sering dijumpai pada minggu pertama pada neonatus. Pengobatan yang biasa diberikan pada hiperbilirubinemia ialah fototerapi, namun saat ini telah banyak penelitian mengenai probiotik sebagai bentuk pengobatan lainnya. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang memiliki kesamaan dengan flora normal usus dan dipercaya dapat menurunkan aktivitas siklus enterohepatik dan selanjutnya bilirubin serum pada neonatus yang mengalami hiperbilirubinemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik pada neonatus dengan hiperbilirubinemia. Jenis penelitian ialah suatu *literature review* berdasarkan pencarian melalui tiga database yaitu Pubmed, Google Scholar, dan ClinicalKey. Hasil penelitian mendapatkan 10 literatur yang telah dilakukan seleksi kriteria inklusi dan eksklusi terkait. Dari 10 jurnal yang telah diulas, didapatkan bahwa genus probiotik yang paling banyak digunakan ialah *Lactobacillus*, dan *strain* yang memiliki pengaruh terbesar yaitu *Lactobacillus reuteri*. Enam dari 10 literatur menyatakan bahwa pemberian probiotik dapat berpengaruh bermakna sebagai pengobatan neonatus dengan hiperbilirubinemia karena probiotik dapat membantu menurunkan nilai total serum bilirubin. Simpulan penelitian ini ialah probiotik dapat memengaruhi pengobatan neonatus dengan hiperbilirubinemia.

Kata kunci: probiotik; hiperbilirubinemia; neonatus

PENDAHULUAN

Kondisi klinis yang paling sering ditemui pada bayi baru lahir ialah hiperbilirubinemia.¹ Fenomena hiperbilirubinemia menyebabkan lebih dari 85% bayi cukup bulan kembali dirawat khususnya dalam seminggu pertama kehidupan.² Bayi terdeteksi hiperbilirubinemia apabila kadar serum bilirubin dalam darahnya melebihi normal yang dapat diamati dari adanya tanda ikterus yaitu timbulnya warna kuning pada sklera, mukosa, dan kulit pada neonatus yang terjadi akibat akumulasi pigmen bilirubin yang berwarna kuning.^{3,4}

Menurut *Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting* (GATHER) pada tahun 2016, diperkirakan ikterus neonatus merupakan penyebab kematian 8 dari 100.000 balita di seluruh dunia. Sejak 1990, ikterus neonatus menjadi urutan nomor 16 dari 100 kemungkinan penyebab kematian pada balita dibawah usia 5 tahun. Kematian oleh ikterus neonatus memiliki angka yang cukup tinggi pada negara dengan indeks sosiodemografi menengah kebawah. Pada periode *early-neonatal* (0-6 hari), Asia Selatan berada pada urutan ke-8 sedangkan Eropa Barat berada pada urutan ke-9. Pada periode *late-neonatal* (7-27 hari), Asia Selatan berada pada urutan ke-7 sedangkan Eropa Barat urutan ke-15.⁵

Hasil Riskesdas 2017 di Indonesia menunjukkan bahwa hiperbilirubinemia menjadi penyebab ke-5 kematian pada neonatus dengan prevalensi 5,6%.⁶ Di RSCM, kasus hiperbilirubinemia dengan kadar ≥ 5 mg/dL memiliki prevalensi 58% dan 29,3% untuk kasus hiperbilirubinemia dengan kadar ≥ 12 mg/dL (Riskesdas, 2014).⁷ Penelitian di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada tahun 2014-2015 mendapatkan hasil sebanyak 54 neonatus mengalami hiperbilirubinemia dengan jumlah bayi laki-laki sebanyak 32 pasien (59,3%) dan bayi perempuan sebanyak 22 pasien (40,7%).³

Pilihan pengobatan yang sering digunakan pada hiperbilirubinemia ialah fototerapi, yang dapat membantu mengurangi kelebihan bilirubin dalam darah. Walaupun sudah teruji keefektifannya, belakangan ini banyak peneliti yang mencari pengobatan lain terhadap hiperbilirubinemia, salah satunya ialah pemberian probiotik. Probiotik merupakan salah satu kandungan dalam makanan yang mengandung bakteri yang bermanfaat, salah satunya ialah bakteri asam laktat.⁸ Probiotik ialah *strain* mikroorganisme hidup yang dapat memberi manfaat kesehatan pada manusia bila dikonsumsi dalam jumlah memadai,⁹ dan dipercaya berperan dalam menurunkan aktivitas siklus enterohepatik yang selanjutnya dapat menurunkan nilai bilirubin serum sehingga dapat menyembuhkan kondisi hiperbilirubinemia pada neonatus.¹⁰

METODE PENELITIAN

Penelitian ini berbentuk suatu *literature review*. Penelusuran literatur dari beberapa *database* antara lain *GoogleScholar*, *ClinicalKey*, dan *Pubmed* dengan menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik yaitu *probiotics AND neonates AND hyperbilirubinemia*. Setelah melakukan skrining sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 10 jurnal *full text* yang sesuai topik.

HASIL PENELITIAN

Dari hasil penelusuran melalui *database* didapatkan 10 Jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Secara keseluruhan tiap-tiap jurnal membahas mengenai pengaruh pemberian probiotik pada neonatus dengan hiperbilirubinemia yang disajikan pada Tabel 1.

BAHASAN

Dari 10 literatur yang membahas mengenai pengaruh probiotik terhadap neonatus dengan hiperbilirubinemia, terdapat enam literatur yang menyatakan bahwa probiotik memiliki pengaruh bermakna terhadap neonatus dengan hiperbilirubinemia dan empat literatur yang menyatakan bahwa probiotik tidak memiliki pengaruh bermakna terhadap neonatus dengan hiperbilirubinemia. Genus yang digunakan ialah *Lactobacillus* pada delapan jurnal, *Bifidobacterium* digunakan pada lima jurnal, *Streptococcus* digunakan pada satu jurnal, *Saccharomyces* pada dua jurnal, dan *Bacillus* pada dua jurnal.

Kamel et al¹¹ menggunakan metode penelitian *randomized controlled trial* (RCT) pada 100 bayi term baru lahir yang dengan hiperbilirubinemia patologik yang membutuhkan tatalaksana fototerapi berdasarkan penilaian *Bhutani Hour*. Bayi tersebut secara acak dibagi menjadi dua kelompok dengan jumlah sama rata. Kelompok intervensi diberikan probiotik oral (*Lactobacillus* 5 miliar/CFU saset dibagi menjadi 3 dosis harian untuk tujuh hari. Kelompok intervensi dan kelompok kontrol diberikan fototerapi. Setelah pengamatan selama 7 hari, total bilirubin kedua kelompok ($20,2 \pm 3,9$ vs $21,1 \pm 4,2$; $p > 0,05$) pada sebelum intervensi tidak berbeda bermakna. Kemudian pada hari pertama ($1,8 \pm 2,1$ vs $18,4 \pm 3,6$; $p < 0,05$), kedua ($9,06 \pm 2,3$ vs $11,7 \pm 1,6$; $p < 0,05$), dan ketiga ($4,7 \pm 1,4$ vs $6,3 \pm 2,2$; $p < 0,05$) terlihat pada kelompok intervensi memiliki perbedaan total bilirubin yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari perkembangan total bilirubin selama tujuh hari didapatkan bahwa kedua kelompok dapat menurunkan total bilirubin namun pada kelompok intervensi dapat menurunkan total bilirubin lebih baik dengan perbedaan bermakna.

Penelitian oleh Liu et al¹² dengan metode RCT pada 68 bayi yang dibagi dua menjadi kelompok kontrol dan kelompok intervensi. Kelompok intervensi menerima *bifid triple viable* oral (*Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium hidup*, dan *Streptococcus thermophilus*). Bilirubin serum sebelum pengobatan pada kedua kelompok memiliki nilai yang sama ($p > 0,05$). Hasil penelitian tersebut memperlihatkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada hari pertama setelah pengobatan ($p > 0,05$), tetapi pada hari keempat ($p = 0,002$) dan ketujuh ($p = 0,001$) tampak perbedaan bermakna pada kelompok intervensi ($p < 0,05$).

Makhoul et al¹³ dengan penelitian RCT nya pada 69 neonatus yang membutuhkan fototerapi karena hiperbilirubinemia indirek. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok probiotik yang diberikan *Lactobacillus reuteri* dalam bentuk "Bio Gaia" memiliki perbedaan bilirubin yang bermakna pada hari pertama ($p = 0,000$), kedua ($p = 0,000$), dan ketiga ($p = 0,000$) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tingkat penurunan bilirubin juga tampak lebih bermakna pada kelompok probiotik antara hari pertama dan kedua ($p = 0,000$), juga antara hari kedua dan ketiga ($p = 0,000$).

Hal yang sejalan juga ditunjukkan oleh Hamed et al¹⁴ pada penelitiannya terhadap 100 bayi term dengan penyakit kuning yang dirawat di rumah sakit untuk fototerapi. Hamed et al¹⁴ menggunakan metode penelitian RCT dimana kedua kelompok menerima fototerapi dan kelompok intervensi menerima 10 ml *formula sachet* yang mengandung probiotik. Hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa kelompok intervensi dapat menurunkan level bilirubin secara bermakna pada hari pertama ($p = 0,003$), keempat ($p = 0,001$), dan kelima ($p = 0,001$) setelah pengobatan.

Penelitian RCT yang dilakukan oleh Torkaman et al¹⁵ pada 92 pasien dengan usia gestasional lebih dari 35 minggu, berat badan lahir lebih dari 2,5 kg, kadar bilirubin lebih dari 15 mg/dl, dan kadar bilirubin direk kurang dari 1,5 mg/dl. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa terjadi perbedaan kadar bilirubin yang bermakna pada kelompok intervensi pada hari kedua ($p = 0,001$) dan ketiga ($p = 0,026$) dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Hasil penelitian dari kelima jurnal yang telah diuraikan sesuai dengan *systematic review* oleh Desmukh et al¹⁶ yang menggunakan sembilan jurnal dengan metode penelitian RCT (enam penelitian profilaktif, $N = 1761$; tiga jurnal terapeutik, $N = 279$). Desmukh et al¹⁶ menyimpulkan bahwa probiotik dapat menurunkan bilirubin serum total pada 96 jam [MD: -1.74 (-2.92 , -0.57) $p = 0,004$] dan 7 hari [MD: -1.71 (-2.25 , -1.17) $p < 0,00001$; LOE: Low] setelah intervensi. Penelitian-penelitian tersebut dapat membuktikan bahwa kombinasi fototerapi dengan suplementasi probiotik berpengaruh pada penyembuhan neonatus dengan hiperbilirubinemia. Pengobatan dengan fototerapi mempunyai tiga mekanisme aksi pada konversi bilirubin menjadi lamirubin yang mencegah deposisi bilirubin ke dalam jaringan. Fototerapi yang dipadukan dengan probiotik dapat membantu pengobatan dengan memperbaiki flora normal usus, menghambat pertumbuhan bakteri berbahaya, stimulasi imun lokal, menaikkan reabsorpsi air di usus besar, membantu motilitas usus, reabsorpsi asam empedu, serta meningkatkan pemberian makanan dan frekuensi feces. Hal tersebut dapat menurunkan aktivitas β -glukuronidase mencegah hidrolisis bilirubin direk menjadi bilirubin

indirek, sehingga sirkulasi enterohepatik berkurang.¹⁶

Walaupun demikian, pada beberapa literatur, pemberian probiotik tidak memberikan hasil bermakna terhadap neonatus dengan hiperbilirubinemia. Ozge et al¹⁷ menggunakan metode penelitian prospektif, *double-blind*, RCT pada 119 bayi dengan usia gestasional 35 sampai 42 minggu. Kelompok studi menerima *Saccharomyces boulardii* dan kelompok kontrol menerima plasebo. Penelitian ini memantau perkembangan kadar bilirubin total kedua kelompok pada 0 jam ($p=0,60$), 24 jam (0,085), 48 jam (0,41), 72 jam (0,41), dan 96 jam (0,24) setelah intervensi, dan hasil yang diperoleh yaitu tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam menurunkan kadar bilirubin total ($p>0,05$).

Hasil tersebut selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Pasha et al¹⁸ dan Jenabi et al²⁰ Keduanya menggunakan metode penelitian RCT, memiliki kelompok intervensi yang sama-sama diberikan *PediLact* drop yang mengandung *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, dan *Bifidobacterium*, dan terapi fototerapi. Pemantauan rerata bilirubin serum pada hari pertama, hari kedua, dan hari ketiga setelah pengobatan mendapatkan hasil bahwa penelitian oleh Pasha et al¹⁸ dan Jenabi et al²⁰ menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol dalam nilai serum bilirubin ($p>0,05$).

Pada penelitian RCT yang dilakukan oleh Afzal et al¹⁹ pada 60 neonatus hiperbilirubinemia dengan berat lebih dari 1,5 kg yang membutuhkan tatalaksana fototerapi pada 7 hari pertama kehidupan. Bayi-bayi tersebut dibagi dua menjadi kelompok intervensi yang menerima 2,5 ml *Enterogermina ampule* yang mengandung *Bacillus clausii* secara oral dan kelompok kontrol; kedua kelompok menerima tatalaksana fototerapi. Pemantauan bilirubin serum kedua kelompok dinilai pada 24 jam ($p=-0,119$), 48 jam ($P=-0,93$), dan 72 jam ($p=0,724$) setelah intervensi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam penurunan nilai bilirubin serum ($p>0,05$).

SIMPULAN

Pemberian probiotik berpengaruh terhadap neonatus dengan hiperbilirubinemia yang terlihat dari penurunan kadar bilirubin.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mathindas S, Wilar R, Wahani A. Hiperbilirubinemia pada neonatus. Manado: Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi; 2013. p. 4-10.
2. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. Iran J Public Health. 2016;45(5):558-68.
3. Rompis YRY, Manoppo JIC, Wilar R. Gambaran hiperbilirubinemia pada bayi aterm dan prematur di RSUP Prof Dr. R. D. Kandou Manado. e-CliniC. 2019;7(2):103-7.
4. Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, Ankola PA. Neonatal jaundice. StatPearls [Internet]. 2022; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/>
5. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. Lancet Child Adolescence Health [Internet]. 2018;2(8):610–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30139-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30139-1)
6. Simanullang P, Chairani, Simanjuntak T. Pengetahuan dan sikap ibu tentang hiperbilirubin pada bayi yang menjalani blue light therapy di ruangan Kamar Bayi Rumah Sakit Ibu dan Anak Stella Maris Medan. J Darma Agung Husada [Internet]. 2021;8(April):31-8. Available from: <http://lib.ui.ac.id/file?file=digital/137200-T Yanti Riyantini.pdf>
7. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hiperbilirubinemia. Jakarta: 2019.
8. Yuniastuti A. Probiotik (Dalam perspektif kesehatan). Semarang: UNNES Press; 2015.

9. Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the modulation of gut microbiota: an overview. *Biomed Res Int.* 2018;2018;9478630. Doi: 10.1155/2018/9478630.
10. Firmansyah A. Terapi probiotik dan prebiotik pada penyakit saluran cerna anak. *Sari Pediatri.* 2016; 2(4):210.
11. Kamel TR, Alfia AAA, Hablas HR, Al-Shorbagy MS. Impact of probiotics on neonatus hyperbilirubinemia. *Al-Azhar J Pediatr.* 2019;22(46):617-28.
12. Liu W, Liu H, Wang T, Tang X. Therapeutic effects of probiotics on neonatal jaundice. *Pak J Med Sci.* 2015;31(5):1172-5.
13. Makhoul G, Mardini J, Al Ojaimi M, AbiFares G, Hanna P, Alameddine A, et al. Effect of probiotic “L.Reuteri” Association on the reduction of serum bilirubin in neonatal jaundice. *Eur Sci J.* 2018;14(12):384-91.
14. Hamed AMM, Abdelmeguid MM, Omar SAAMO. The effect of probiotics on reducing duration of hospitalization in infants with indirect hyperbilirubinemia. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2017;27(1):5900-5.
15. Torkaman M, Mottaghizadeh F, Khosravi MH, Najafian B, Amirjalali S, Afsharpaiman S. The effect of probiotics on reducing hospitalization duration in infants with hyperbilirubinemia. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2017;27(1).
16. Deshmukh J, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2019;32(1):154-63.
17. Serce O, Gursoy T, Ovali F, Karatekin G. Effects of *Saccharomyces boulardii* on neonatal hyperbilirubinemia : a randomized controlled. *Am J Perinatol.* 2015;30(2):137-42. Doi: 10.1055/s-0034-1376390.
18. Pasha YZ, Ahmadpour-kacho M, Jazi AA, Gholinia H. Effect of Probiotics on serum bilirubin level in term neonates with jaundice: a randomized clinical trial. *International Journal of Pediatrics.* 2017;5(10):5925-30.
19. Afzal T, Butt N, Munir S, Zia N. Effect of addition of probiotics to standard treatment on neonatal jaundice. *Ann Pak Inst Med Sci.* 2021;17(2):194-8.
20. Jenabi E, Eghbalian F, Sabzehei MK, Reisi R, Talesh ST. The effect of probiotics and phototherapy combined application in comparison with phototherapy alone on bilirubin reduction in term neonates : a randomized controlled trial. *Research Square.* 2022:1-12. Doi: 10.21203/rs.3.rs-1387582/v1

Tabel 1. Hasil kajian literatur penelitian

No.	Penulis dan tahun	Bentuk penelitian	Jenis probiotik	Hasil penelitian
1.	Kamel et al (2019) ¹¹	Randomized Controlled Trial	<i>Lactobacillus</i>	Pengobatan dengan pemberian fototerapi yang dikombinasikan probiotik lebih berpengaruh bermakna (p<0,05)
2.	Ozge et al (2015) ¹⁷	Randomized Controlled Trial	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Tidak adanya perbedaan bermakna dalam penurunan serum bilirubin baik pada pemberian <i>Saccharomyces boulardii</i> (p>0,05).
3.	Liu et al (2015) ¹²	Randomized Controlled Trial	<i>Bifid triple viable (Lactobacillus bulgaricus, Bifidobacterium hidup, dan Streptococcus thermophilus)</i>	Probiotik dapat menurunkan level serum bilirubin lebih bermakna dibandingkan dengan fototerapi (p=0,002 dan p=0,001)
4.	Makhoul et al (2018) ¹³	Randomized Controlled Trial	Bio Gaia (<i>Lactobacillus reuteri</i>)	Pemberian <i>L. reuteri</i> dapat menurunkan TSB lebih bermakna dibandingkan fototerapi (p<0,001)
5.	Pasha et al (2010) ¹⁸	Randomized Controlled Trial	PediLact (<i>Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri, dan Bifidobacterium</i>)	Tidak ada perbedaan bermakna antara pemberian probiotik dengan fototerapi (p>0,05)
6.	Jenabi et al (2022) ²⁰	Randomized Controlled Trial	PediLact (<i>Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri, dan Bifidobacterium</i>)	Tidak ada perbedaan bermakna pada pemberian probiotik dalam menurunkan bilirubin (p<0,05)
7.	Hamed et al (2019) ¹⁴	Randomized Controlled Trial	<i>Bifidobacteriumlactis, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, dan Lactobacillus rhamnosus</i>	Pemberian probiotik dapat menurunkan kadar bilirubin serum lebih baik dari fototerapi (p<0,05)
8.	Afzal et al (2021) ¹⁹	Randomized Controlled Trial	Enterogermina ampule (<i>Bacillus clausii</i>)	Tidak terdapat perbedaan penurunan bilirubin yang bermakna antara probiotik dan fototerapi (p>0,05)
9.	Torkaman et al (2016) ¹⁵	Randomized Controlled Trial	<i>Bifidobacteriumlactis, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, dan Lactobacillus rhamnosus</i>	Pemberian probiotik memberikan perbedaan yang bermakna pada penurunan bilirubin (p=0,001 dan p=0,026),
10.	Deshmukh et al (2017) ¹⁶	Systematic review of Randomized controlled trials	<i>Saccharomyces boulardii, Lactobacillus reuteri DSM, dan Bacillus clausii</i>	Suplementasi probiotik dapat menurunkan kadar bilirubin serum pada 96 jam [MD: -1.74 (-,292,-0,57) p=0,004] dan 7 hari [MD: -1,71(-2,25,-1,17) p<0.00001; LOE: rendah]