



CV.GREEN
PUBLISHER

HUMAN MILK

OLIGOSACCHARIDES



Penulis

Verawati Sudarma

Badriul Hegar

**Sanksi Pelanggaran Pasal 113
Undang-Undang No.28 Tahun 2014
Tentang Hak Cipta**

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 19 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES

Dr. dr. Verawati Sudarma, M.Gizi, Sp.GK

Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Prof. dr. Badriul Hegar, Ph.D, Sp.A(K)

Staf Pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Penerbit:

CV. Green Publisher Indonesia



CV. GREEN
PUBLISHER

HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES

Penulis :

Verawati Sudarma
Badriul Hegar

Editor :

Komarudin

Desain Cover :

Radin Surya

ISBN :

978-623-8479-28-3

Terbitan :

Januari 2024

Hak Cipta 2024, Pada Penulis
Copyright © 2024 by CV. Green Publisher
Indonesia

All Right Reserved Hak cipta dilindungi undang-undang Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit

Penerbit:

CV. Green Publisher Indonesia



CV. GREEN
PUBLISHER

KATA PENGANTAR

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS TRISAKTI

Saya menyambut dengan gembira terbitnya monograf dengan judul “*Human Milk Oligosaccharides*” yang disusun oleh Dr. dr. Verawati Sudarma, MGizi, SpGK dan Prof. dr. Badriul Hegar, SpA(K), PhD.

Seorang dosen berkewajiban melaksanakan Tridarma Perguruan Tinggi yang terdiri dari Dharma pendidikan, penelitian dan pengabdian kepada masyarakat. Seorang dosen juga dituntut untuk dapat melakukan transformasi, mengembangkan, & menyebarkan ilmu pengetahuan hasil dari Dharma penelitian kepada masyarakat dengan melakukan publikasi.

Monograf *Human Milk Oligosaccharides* ditulis dengan harapan dapat digunakan sebagai salah satu sumber informasi terkait kandungan yang ada dalam Air Susu Ibu (ASI) dan manfaatnya. Pengetahuan tentang *Human Milk Oligosaccharides* diharapkan dapat memotivasi dan mendorong para ibu di Indonesia untuk dapat memberikan ASI eksklusif. Pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan dilanjutkan hingga dua tahun beserta makanan pendamping merupakan salah satu cara untuk

menurunkan angka kejadian stunting sehingga dapat meningkatkan status kesehatan anak Indonesia.

Akhir kata, saya ucapkan selamat dan terima kasih kepada para penulis yang telah membagikan ilmu dan pengalamannya. Besar harapan saya semoga monograf ini dapat memberikan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan memperluas wawasan pembaca.

Jakarta, 14 Januari 2024

Dekan

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

PRAKATA

Air susu ibu (Asi) merupakan nutrisi pertama dan utama untuk bayi. Asi mengandung karbohidrat, protein, lemak, vitamin, mineral, enzim pencernaan dan hormon. Selain itu ASI juga kaya akan sel imun, dan molekul bioaktif lainnya. Salah satu substrat bioaktif ini, adalah *Human Milk Oligosaccharides* (HMO) adalah salah satu substrat dalam ASI yang dengan jumlah ketiga terbanyak setelah laktosa (70 g/L) dan lipid (40 g/L). HMO baru diidentifikasi tahun 1930 dan baru satu dekade terakhir banyak dieksplorasi melalui berbagai macam penelitian, terutama beberapa tahun terakhir ini, industri mulai menambahkannya di dalam susu formula. HMO diyakini memiliki berbagai manfaat bagi kesehatan bayi, meski hasil penelitian yang dilakukan masih belum konsisten.

Buku/monograf yang membahas tentang HMO secara komprehensif masih terbatas. Informasi tentang HMO yang ada saat ini umumnya berupa hasil penelitian pada publikasi jurnal ilmiah. Yang seringkali menyulitkan pembaca untuk mengenal HMO secara menyeluruh. HMO hanya menjadi satu bab pada buku *Bioactive Components of Human Milk* yang ditulis oleh Erney R, dkk tahun 2001 dan bab pada buku *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series* yang ditulis oleh Lars B, dkk tahun 2020. Oleh karena itu, kehadiran monograf yang dapat membantu seseorang memahami HMO sangat diperlukan, baik

terkait sejarah, jenis, faktor yang mempengaruhi, mekanisme kerja, fungsi, atau penambahan HMO sitentik di dalam susu formula bayi.

Terkait dengan penulisan monograf ini, penulis telah menghasilkan beberapa publikasi yang dapat menunjang penyusunan monograf ini. Adanya monograf akan menjadi referensi bagi penelitian-penelitian selanjutnya terkait dengan HMO. Penulis telah melakukan penelitian yang berjudul: *Relationshis between Human Milk Oligosaccharides Profiles and Weight Growth Indicators of Infants Aged 0 – 4 Months – A Prospective Longitudinal Study*. Dan telah mempublikasikan 2 manuskrip yaitu : *Human Milk Oligosaccharides as a Missing Piece in Combating Nutritional Issues during Exclusive Breastfeeding* (Jurnal internasional Q2) dan *Human Milk Oligosaccharide Profiles and the Secretor and Lewis Gene Status of Indonesian Lactating Mothers* (Jurnal internasional Q2).

Buku ini ditulis untuk masyarakat secara umum, para dosen, praktisi kesehatan anak, praktisi laktasi, dan dan mahasiswa kedokteran yang memiliki ketertarikan tentang ASI dan nutrisi pada masa bayi. Buku ini juga dapat digunakan untuk dosen atau mahasiswa yang sedang melakukan penelitian mengenai nutrisi dan status gizi bayi. Buku ini diharapkan juga dapat menjadi materi pendukung untuk industri di Indonesia terutama industri susu formula dalam menambahkan HMO dalam produknya. Buku ini akan menyajikan teori dasar dan

praktis yang dapat menambah pengetahuan pembaca tentang HMO karena monograf ini menjadi rangkuman dari berbagai sumber yang dapat menjadi referensi bagi pembacanya. Tentunya untuk mendapatkan pemahaman yang utuh, jurnal-jurnal terbaru mengenai HMO tetap disarankan untuk dibaca.

Buku ini diharapkan dapat digunakan oleh masyarakat umum dan kaum intelektual agar lebih mengenal HMO dan semakin mengetahui manfaat ASI bagi kesehatan bayi. Hal ini menjadi salah satu tambahan yang dapat digunakan untuk semakin mempromosikan pemberian ASI eksklusif selama minimal 6 bulan. Hingga saat ini, di seluruh dunia belum ada buku tersendiri yang membahas tentang HMO.

Jakarta, 14 Januari 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR ISTILAH	xi
BAB I <u>P</u> ENDAHULUAN.....	1
BAB II <u>A</u> IR SUSU IBU	6
Komponen nutrisi ASI.....	6
Protein	9
Karbohidrat.....	11
Mikronutrien.....	12
Faktor Bioaktif dalam ASI	13
Manfaat Menyusui	17
Efek pada bayi.....	17
Efek pada ibu.....	18
BAB III <u>H</u> UMAN MILK OLIGOSACCHARIDES	20
Struktur	21
Biosintesis	27
Metabolisme	30
Faktor yang mempengaruhi HMO	33
Genetik	34
Kesehatan ibu dan status gizi ibu	46

Lingkungan	47
Diet.....	47
Durasi kehamilan.....	48
Durasi dan waktu laktasi.....	49
Durasi menyusui.....	51
Faktor lain pada ibu	52
Faktor bayi.....	53
Mekanisme aksi HMO	53
Anti-infeksi	54
BAB IV_HUBUNGAN HMO DENGAN KESEHATAN BAYI	72
HMO dan Pertumbuhan bayi.....	72
HMO dan Alergi.....	77
HMO dan Perkembangan Otak.....	79
HMO dan Morbiditas serta Mortalitas	81
BAB V_HMO PADA IBU MENYUSUI INDONESIA_BAB VI.....	90
SUPLEMENTASI HMO SINTETIK	90
PADA SUSU FORMULA.....	90
DAFTAR PUSTAKA	94
BIOGRAFI PENULIS.....	137

DAFTAR ISTILAH

AA	: arachidonic acid
AMA	: advanced maternal age
ARI	: acute respiratory infection
AUC	: area under curves
BMI	: body mass index
BEBQ	: baby eating behavior
β 4GalT	: questionnaire : β 1-4 galactosyltransferase
CE	: capillary electrophoresis
CMA	: cow milk allergy
CMP-Neu5Ac	: cytidine monophosphate-N-acetylneuramic acid
dbSNP	: Single Nucleotide Polymorphism database
DC	: dendritic cell
DFL	: difucosyllactose
DFLac	: difucosyllactose
DFLNT	: difucosyllacto- <i>N</i> -tetraose
DHA	: docosahexaenoic acid
DNA	: deoxyribonucleic acid
DSLNH	: disiallylacto- <i>N</i> -hexaose
DFLNH a	: difucosylated lacto- <i>N</i> -hexaosa a
DFLNH c	: difucosylated lacto- <i>N</i> -hexaosa c
DSLNT	: disiallylacto- <i>N</i> -tetraose
EPA	: eicosapentaenoic acid

ESPGHAN	: The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
ETEC	: Escherichia coli
FDSLNH	: fucosyl-diasialyl-lacto-N- hexaose
FMI	: fat mass index
Fuc	: fucose
Fuc-HMOs	: fucose-human milk oligosaccharides
F-LNO	: fucosyllacto-N-octaose
Gal	: galactose
GDP-Fuc	: guanosine diphospho-fucose
GDM	: gestational diabetes mellitus
Glc	: glucose
GlcNAc	: N-acetylglucosamine
GLP-1	: glucagon-like peptide 1
GWG	: gestational weight gain
HAZ	: height-for-age z score
HBGAs	: histo-blood group antigens
HDP	: hypertensive disorders of pregnancy
HILIC-ESI-	: hydrophilic interaction liquid chromatography – electro spray Ionization-
MS/MS	: mass spectrometry/ mass spectrometry
HM	: human milk
HMOs	: human milk oligosaccharides
HPLC-FL	: high performance liquid

HPLC-MS	: chromatography - fluorescence high performance liquid chromatography - mass spectrometry
IAP	: intestinal alkaline phosphatase
IEC	: intestinal epithelial cell
IFLNH III	: isomer III fucosyl-paralacto- <i>N</i> - hexaose
IL-8	: interleukin 8
IQ	: intelligence quotient
LAZ	: length-for-age
LBW	: low birth weight
LC-MS	: liquid chromatography – mass spectrometry
LDFT	: lacto difucotetraose
LiST	: lives saved tool
LMICs	: low- and middle income countries
LNDFH I	: lacto- <i>N</i> -difucohexaose I
LNDFH II	: lacto- <i>N</i> -difucohexaose II
LNFP I	: lacto- <i>N</i> -fucopentaose I
LNFP II	: lacto- <i>N</i> -fucopentaose II
LNFP III	: lacto- <i>N</i> -fucopentaose III
LNFP V	: lacto- <i>N</i> -fucopentaose V
LNH	: lacto- <i>N</i> -hexaose
LNnH	: lacto- <i>N</i> -neohexaose
LNT	: lacto- <i>N</i> -tetraose
LNnT	: lacto- <i>N</i> -neotetraose
LOD	: limit of detection
LOQ	: limit of detection

LPS	: lipopolysaccharides
LRTI	: lower respiratory tract infection
LST a	: lactosialotetraose a
LST b	: lactosialotetraose b
LST c	: lactosialotetraose c
MFpLNH IV	: monofucosyll-para-lacto- <i>N</i> -hexaose IV
MIP 2	: macrophage inflammatory protein 2
MNC	: mononuclear cells
MUACZ	: mid upper arm circumference z score
MUFA	: monounsaturated fatty acids
NCBI	: National Center for Biotechnology Information
ND	: not determined
NEC	: necrotizing enterocolitis
Neu5Ac	: N-acetyl neuraminic acid
NF- κ B	: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGS	: next generation sequencing
OM	: otitis media
PBMC	: peripheral blood mononuclear cells
PCA	: principal component analysis
PGE-2	: prostaglandin-E2
PGF	: postnatal growth failure
PHA	: phytohemagglutinin
PNC	: platelet-neutrophil complex

PPWP	: post partum weight retention
Riskesmas	: riset kesehatan dasar
RLFP	: restriction fragment length
PYY	polymorphism : polypeptide YY
SCFA	: short-chain fatty acids
SDS	: standard deviation score
SFA	: saturated fatty acids
sHMOs	: sialo-containing human milk oligosaccharides
Sia	: sialic acid
SNPs	: single nucleotide polymorphisms
sLe ^x	: 3'-sialyl-3-fucosyllactose
TCC	: total calorie content
TLR-3	: toll-like receptor-3
TLR-4	: toll-like receptor-4
TNF- α	: tumor necrosis factor-alfa
UNICEF	: United Nations Children's Fund
URTI	: upper respiratory tract infection
VLBW	: very low birth weight
WAZ	: weight-for-age z score
WLZ	: weight-for-length
WHO	: World Health Organization
2'FL	: 2'fucosyllactose
3'FL	: 3'fucosyllactose
3'SL	: 3'sialyllactose
6'SL	: 6'sialyllactose

BAB I

PENDAHULUAN

Air susu ibu (ASI) adalah komponen biologis yang sangat kompleks dan berevolusi untuk memenuhi kebutuhan nutrisi bayi, melindungi dari penyakit saat sistem kekebalan tubuh bayi belum berkembang matang.¹ Manfaat menyusui dirasakan sejak baru lahir, masa bayi, hingga anak usia dini. Bayi usia 0–5 bulan yang hanya diberikan ASI secara penuh atau tidak diberi ASI memiliki risiko mengalami infeksi yang lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang diberi ASI eksklusif.² Penyakit-penyakit yang disebabkan oleh infeksi dan gangguan imunitas, contohnya diare, infeksi pernafasan dan saluran kemih, otitis media, bakteremia, dan enterokolitis nekrotikan lebih jarang terjadi pada bayi yang diberikan ASI dibanding bayi yang diberi susu formula.³ Sebuah penelitian di Indonesia menyebutkan bahwa anak yang mendapat ASI eksklusif memiliki laju pertumbuhan 51,8% lebih baik dibandingkan anak yang tidak diberi ASI eksklusif. Anak-anak yang tidak diberi ASI eksklusif memiliki risiko 3,7 kali lebih besar untuk mengalami stunting dibandingkan anak-anak yang diberi ASI eksklusif.⁴ Selain itu terdapat banyak bukti bahwa individu yang diberi ASI atau menerima ASI

menunjukkan risiko lebih rendah terhadap beberapa penyakit tidak menular di kemudian hari.³

ASI mengandung karbohidrat, protein, lemak, vitamin, mineral, enzim pencernaan dan hormon. Selain itu ASI juga mengandung sel kekebalan, termasuk makrofag, sel punca, dan banyak molekul bioaktif lainnya.⁵ Salah satu substrat bioaktif ini, adalah *Human milk oligosaccharides* (HMO), yang terdiri dari sejumlah besar struktur yang secara total merupakan struktur ketiga terbanyak dalam ASI, setelah laktosa (70 g/L) dan lipid (40 g/L).^{6,7} Kandungan HMO dilaporkan sebanyak 20–25 g/L dalam kolostrum⁸ dan menurun menjadi 5–25 g/L selama masa menyusui 6 bulan⁹. Diperkirakan terdapat lebih dari 200 HMO yang ada¹⁰ dan hanya sekitar 100 yang telah terkarakterisasi sepenuhnya¹¹. Awalnya diidentifikasi sebagai 'faktor bifidus' dalam ASI, HMO telah dikenal karena efek 'bifidogeniknya'.⁶ Sifat lain dari HMO adalah resisten terhadap pencernaan lambung dan duodenum, mampu memodulasi sistem kekebalan mukosa usus, dan mempengaruhi komposisi mikrobioma usus.^{6,12}

Telah diketahui bahwa profil HMO dipengaruhi oleh faktor genetik¹³ HMO sangat bergantung pada empat fenotipe ibu, yang ditentukan berdasarkan ekspresi dua gen spesifik, yaitu gen α -1-2-fucosyltransferase (FUT2) dan gen α -1-3-4-fucosyltransferase (FUT3). Gen FUT2 mengkategorikan menjadi Sekretor positif (Se+) dan Sekretor negatif (Se-), sedangkan gen FUT3

mengkategorikan menjadi Lewis positif (Le+) atau Lewis negatif (Le-).^{6,14} Wanita dengan status Se+Le+ memiliki konsentrasi HMO yang lebih tinggi, profil HMO lebih kompleks dan mensekresi semua HMO dibandingkan wanita Se-Le-. Sebaliknya Se- atau kadang disebut non sekretor kekurangan enzim FUT2, ditandai dengan ASI yang tidak mengandung *2'fucosyllactose* (2'FL) atau hanya dalam jumlah minimal.¹⁵ Sebuah penelitian menunjukkan bahwa variasi HMO lebih dipengaruhi oleh status Sekretor ibu dibandingkan status Lewis.¹⁶ Di dunia, diperkirakan sekitar 20% ibu memiliki gen Sekretor yang tidak aktif (Se-) meskipun perbedaan geografis dan ras telah dilaporkan.¹⁷ Status Sekretor berbeda antar etnis, dimana dilaporkan 74% ibu Kaukasia adalah Se+, sedangkan hanya 60% ibu Asia adalah Se+.^{13,18} Penelitian terhadap 42 orang Indonesia di Surabaya menunjukkan frekuensi alel nonfungsional, Se^{357,385}, yang hanya ditemukan pada penduduk di Asia masing-masing sebesar 63,1%.¹⁹

Baik World Health Organization (WHO) maupun United Nations Children's Fund (UNICEF) merekomendasikan pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan pertama pasca melahirkan dan dilanjutkan hingga usia 24 bulan.²⁰ The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) merekomendasi pemberian ASI eksklusif minimal selama 4 bulan dengan pemberian ASI eksklusif atau dominan selama kurang lebih 6 bulan sebagai tujuan utama.²¹ Di

Indonesia, pemberian ASI diatur dalam Undang-Undang Kesehatan tahun 2009 pasal 128 no 36.²² Seiring dengan meningkatnya pengetahuan pada ibu di Indonesia, proporsi pemberian ASI eksklusif menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018²³ meningkat menjadi 37,3% (hanya 30,2% pada Riskesdas 2013) secara nasional. Namun penelitian Ananta, dkk²⁴ di 17 provinsi di Indonesia dengan 1.804 subjek bayi menunjukkan hanya 53% bayi usia 1–3 bulan yang mendapat ASI eksklusif, menurun menjadi 42% pada usia 4–6 bulan, dan hanya 34% pada usia 7–9 bulan.

Penelitian menunjukkan bahwa HMO penting selama perkembangan bayi baru lahir. Mekanisme kerja HMO meliputi stimulasi pertumbuhan bakteri komensal di usus¹², aktivitas antimikroba dan antivirus²⁵, pematangan penghalang mukosa, modulasi pengenalan patogen dan efek pada fungsi kekebalan tubuh²⁶. Akhir-akhir ini, HMO juga dikaitkan dengan pertumbuhan pada awal masa bayi, dengan asumsi HMO berpotensi memberikan efek positif pada mikrobiota dan sistem kekebalan bayi.²⁷

HMO diklasifikasikan menjadi tiga kategori¹⁴; (1) HMO terfukosilasi netral misalnya 2'FL, *lacto-N-fucopentaose* I (LNFP I); (2) HMO netral non fukosilasi misalnya *lacto-N-tetraosa* (LNT), *lacto-N-neotetraosa* (LNnT); (3) HMO sialilasi asam misalnya 3'sialyllactose (3'SL), 6'sialyllactose (6'SL). HMO terfukosilasi netral mewakili 35–50% dari total kandungan HMO, netral non fukosilasi

mewakili 42–55% dan sialilasi asam mewakili 12–14% dari total HMO. Hanya gen FUT2 yang relevan dengan sintesis 2'FL, dimana 2'FL adalah jenis HMO dengan jumlah terbesar dengan rata-rata 2,38 g/L.²⁸

Berbagai faktor telah dikaitkan dengan kualitas dan kuantitas HMO, dengan faktor yang paling berpengaruh adalah genetik, terdiri dari gen FUT2 (Sekretor positif (Se+) dan non sekretor (Se-)) dan FUT3 (Lewis positif (Le+) dan Lewis negatif (Le-)). Ibu berstatus Se+ mengeluarkan ASI dengan komposisi HMO paling kompleks, sayangnya penelitian menunjukkan status nonsekretor lebih tinggi ditemukan pada ibu di wilayah Asia dibandingkan dengan ibu di wilayah Kaukasia. Meskipun diasumsikan bahwa ibu di Asia memproduksi ASI dengan kadar HMO yang lebih rendah dibandingkan dengan ibu Kaukasia, akan tetapi sejauh ini belum ada penelitian yang mengungkapkan data status sekretor, status Lewis dan *kandungan* HMO pada ibu menyusui di Indonesia. Hal ini juga menjadi semakin menarik dibahas khususnya mengingat variasi multietnis dalam populasi Indonesia. Tujuan penulisan monograf ini untuk meningkatkan pemahaman para akademisi, praktisi kesehatan, maupun masyarakat umum terkait HMO, mengingat HMO adalah topik baru di Indonesia, meskipun di beberapa negara HMO telah menjadi komoditi industri yang merambah ke pemasarkan susu formula.

BAB II

AIR SUSU IBU

Pemberian ASI eksklusif selama enam bulan pertama pasca melahirkan dan dilanjutkan dengan pemberian ASI selama 1 hingga 2 tahun pasca melahirkan diakui sebagai standar normatif pemberian makanan bayi.²⁹ Baik WHO maupun UNICEF merekomendasikan inisiasi menyusui dini, eksklusif menyusui selama 6 bulan pertama pasca melahirkan dan melanjutkan menyusui hingga usia 24 bulan.²⁰ Di Indonesia, pemberian ASI diatur dalam Undang-Undang Kesehatan tahun 2009 pasal 128 no 36.²² Namun tingkat pemberian ASI secara global secara umum masih rendah. Di negara-negara berkembang, hanya 37% anak di bawah usia 6 bulan yang mendapatkan ASI eksklusif.³⁰ Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga Nasional Indonesia tahun 2007, praktik pemberian ASI eksklusif pada bayi usia 1–3 bulan adalah 61,7%, namun turun menjadi hanya 23 % pada usia enam bulan.³¹ Studi yang dilakukan Ananta, dkk terhadap 1.804 subjek bayi, secara keseluruhan tingkat pemberian ASI eksklusif adalah 46,3%, berkisar antara 10,5% di Jawa Timur hingga 66,9% di Jambi.²⁴

Komponen nutrisi ASI

ASI mengandung karbohidrat, protein, lemak, vitamin, mineral, enzim pencernaan dan hormon.

Selain nutrisi ini, ASI juga mengandung sel kekebalan, termasuk makrofag, sel induk, dan banyak molekul bioaktif lainnya. Beberapa dari molekul bioaktif ini berasal dari protein dan lipid, sementara yang lain berasal dari karbohidrat dan tidak dapat dicerna, seperti oligosakarida.⁵

Kandungan energi ASI berkisar antara 65–70 kkal/dL, dan sangat berkorelasi dengan kandungan lemak ASI.³² ASI merupakan matriks kompleks dengan komposisi umum terdiri atas 87% air, komposisi makronutrien rata-rata pada ASI matur dan cukup bulan diperkirakan sekitar 0,9–1,2 g/dL untuk protein; 3,2–3,6 g/dL untuk lemak; dan 6,7–7,8 g/dL untuk laktosa.³² Kandungan dalam ASI ditunjukkan pada Tabel 2.1. Komposisi makronutrien berbeda antara susu prematur dan cukup bulan, dengan susu prematur cenderung lebih tinggi protein dan lemak.

Tabel 2.1. Kandungan ASI

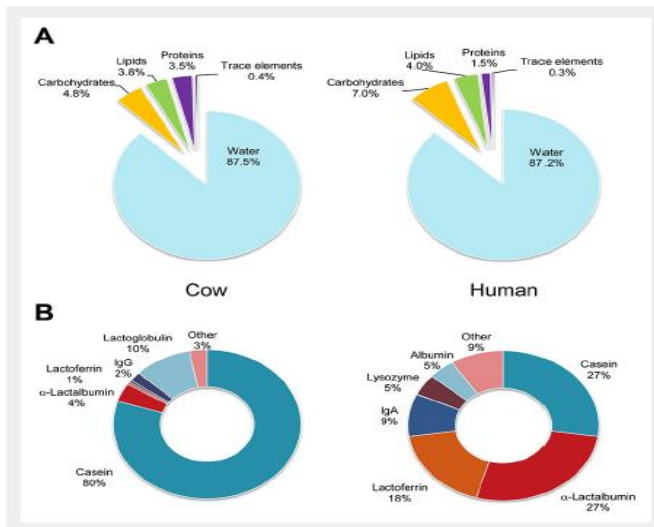
Kandungan	Kolostrum	ASI matur
Laktosa (g/l)	20 – 30	67
Oligosakarida (g/l)	22 – 24	12 – 14
Total protein (g/l)	16	0
Total lemak (%)	2	3,5
Trigliserida (% total lemak)	97 – 98	97 – 98
Kolesterol (% total lemak)	0.7 – 1.3	0.4– 0.5
Kolesterol (mg/dl)	>30	10 – 20
Fosfolipid (% total lemak)	1.1	0.6– 0.8
Asam lemak (berat %) 88	88	

Sumber referensi no.33

Komposisi ASI bersifat dinamis dan berubah seiring berjalannya waktu, menyesuaikan diri dengan kebutuhan pertumbuhan anak. Cairan pertama yang dihasilkan ibu setelah melahirkan adalah kolostrum, yang volume, penampakan dan komposisinya berbeda. Kolostrum, diproduksi dalam jumlah rendah pada beberapa hari pertama pascapersalinan, kaya akan komponen imunologi seperti IgA sekretorik, laktoferin, leukosit, serta faktor perkembangan seperti faktor pertumbuhan epidermal. Kolostrum juga mengandung konsentrasi laktosa yang relatif rendah, yang menunjukkan bahwa fungsi utamanya sebagai fungsi imunologi dan trofik dibandingkan sebagai nutrisi.³⁴

Waktu aktivasi sekretorik (laktogenesis tahap II) bervariasi pada setiap wanita, namun biasanya terjadi pada beberapa hari pertama pascapersalinan. Onset laktogenesis yang tertunda didefinisikan jika laktogenesis >72 jam setelah melahirkan dan tampaknya lebih sering terjadi pada kelahiran prematur dan ibu obesitas, dan dapat diprediksi dengan marker kesehatan metabolik.³⁵ ASI transisi memiliki beberapa karakteristik yang mirip dengan kolostrum tetapi terdapat “peningkatan” produksi ASI untuk mendukung kebutuhan nutrisi dan perkembangan bayi yang tumbuh pesat, dan biasanya terjadi dari 5 hari hingga dua minggu pascapersalinan, dan setelah hari ke-15 pascapersalinan ASI telah matur dengan akhirnya pada minggu keempat hingga keenam pascapersalinan, ASI dianggap matur sepenuhnya.³⁶

Setiap sesi menyusui, ASI yang keluar di awal (*foremilk*) lebih encer dengan kandungan laktosa lebih tinggi, sehingga dapat memuaskan dahaga bayi, selanjutnya diikuti dengan *hindmilk*, yang lebih kental dan mengandung dua hingga tiga kali lipat konsentrasi lemak susu yang lebih tinggi dibanding *foremilk*. Variasi kandungan ASI juga dipengaruhi oleh tahapan menyusui (usia bayi), pola makan ibu, kesehatan ibu, dan paparan lingkungan.³⁷



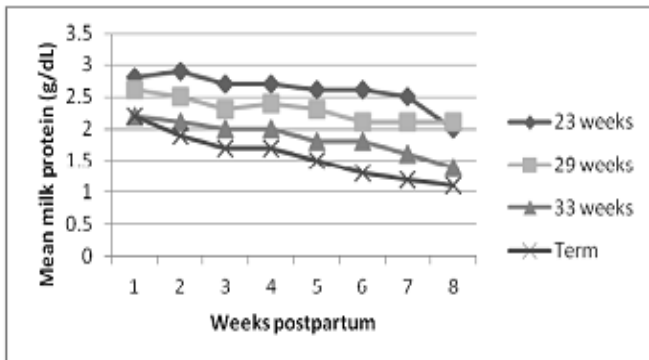
Gambar 2.1. Komposisi ASI dan Susu Sapi. (A) Kelas molekuler umum diberikan dalam persen masa total. (B) Persentase jenis utama protein susu. Sumber referensi no. 38

Protein

Ada dua kelas protein dalam ASI: kasein dan whey. Kasein menjadi gumpalan atau gumpalan di

perut; sedangkan whey tetap berbentuk cair dan lebih mudah dicerna. Tergantung pada tahapan produksi ASI, 50–80% protein dalam ASI adalah whey.³⁷ Rasio whey/kasein dalam ASI berfluktuasi antara 70/30 dan 80/20 pada awal laktasi dan menurun hingga 50/50 pada akhir laktasi.³⁹

Protein yang terdapat dalam jumlah signifikan dalam fraksi whey adalah α -laktalbumin, laktoferin, IgS, albumin serum, dan lisozim.³⁹ Senyawa yang mengandung nitrogen non-protein, termasuk urea, asam urat, kreatin, kreatinin, asam amino, dan nukleotida, terdiri dari ~25% nitrogen ASI. Kandungan protein susu dipengaruhi oleh lama kehamilan dan minggu pasca melahirkan (Gambar 2.2) Kadar protein menurun dalam ASI selama 4 hingga 6 minggu pertama atau lebih pasca melahirkan tanpa memandang waktu persalinan.⁴⁰ Protein lain termasuk lisozim, protein pengikat folat, faktor bifidus, kasein, lipase dan amilase, alfa1-antitripsin dan *antichymotrypsin*, dan *haptocorrin*.³⁷ Setelah dicerna, protein ini dipecah dengan cepat menjadi asam amino bebas untuk penyerapan dan pemanfaatan.



Gambar 2.2. Konsentrasi Protein Susu.

Membandingkan Susu Ibu yang Melahirkan Preterm dan Cukup Bulan, Berdasarkan Usia Kehamilan Saat Melahirkan dan Minggu Pasca Persalinan. Sumber referensi no.36

Lipid

Lipid merupakan sumber energi terbesar dalam ASI, menyumbang 40–55% dari total energi. Lipid berfungsi sebagai emulsi. Sebagian besar lipid yang disekresikan adalah triasilgliserida, yang berkontribusi terhadap 98% fraksi lipid.⁴¹ Hampir separuh asam lemak susu adalah asam lemak jenuh, dengan 23% asam palmitat dalam total asam lemak.³⁷ Asam lemak tak jenuh tunggal, asam oleat, memiliki persentase tertinggi (36%) dalam susu. ASI juga mengandung dua asam lemak esensial, asam linoleat sebesar 15% dan asam alfa-linolenat sebesar 0,35%.³⁷ Kedua asam lemak esensial ini masing-masing diubah menjadi asam arakidonat dan asam eicosapentaenoic, yang selanjutnya diubah menjadi asam docosahexaenoic. Asam arakidonat, EPA dan DHA penting untuk mengatur pertumbuhan, respon inflamasi, fungsi kekebalan tubuh, penglihatan, perkembangan kognitif dan sistem motorik pada bayi baru lahir.⁵

Karbohidrat

Karbohidrat utama ASI adalah laktosa. Karbohidrat penting lainnya dalam ASI adalah oligosakarida, yang jumlahnya sekitar 1 g/dL dalam

ASI, bergantung pada tahap laktasi dan faktor genetik ibu.⁸ Berbeda dengan protein dan lemak, kandungan laktosa cukup konstan pada ASI matur (setelah ASI matang).

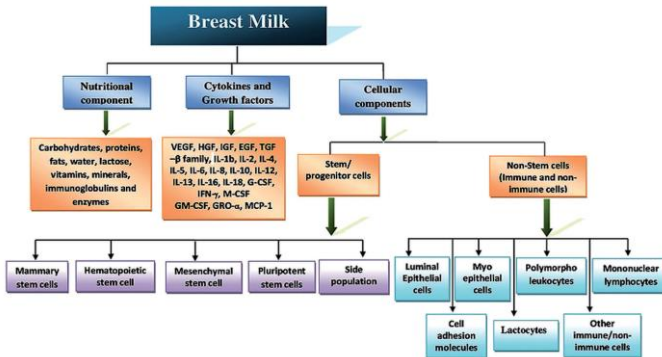
Konsentrasi laktosa yang stabil penting dalam menjaga tekanan osmotik dalam ASI. Laktosa juga membantu penyerapan mineral dan kalsium. Dalam ASI, banyak senyawa bioaktif berbasis karbohidrat, seperti oligosakarida, yang terikat pada laktosa. Jika usus kecil tidak menghasilkan cukup enzim (laktase) untuk mencerna kompleks karbohidrat ini, dapat terjadi malabsorpsi laktosa dan sindrom intoleransi.⁵

Mikronutrien

ASI mengandung sebagian besar vitamin dalam jumlah yang cukup untuk mendukung pertumbuhan bayi normal, kecuali vitamin D dan K. Bayi yang diberi ASI eksklusif menerima asupan vitamin D di bawah jumlah minimum yang direkomendasikan, dan jauh lebih rendah dari asupan makanan yang direkomendasikan. Bayi-bayi ini berisiko mengalami kekurangan vitamin D, mineralisasi tulang yang tidak memadai, dan kondisi seperti rakhitis.⁴² Simpanan vitamin D normal yang ada saat lahir akan habis dalam waktu delapan minggu.

Vitamin K sangat penting untuk protein yang terlibat dalam pembekuan darah. Namun, hanya sejumlah kecil vitamin K yang ditransfer dari plasenta ke janin. Oleh karena itu, bayi baru lahir seringkali memiliki konsentrasi vitamin K yang sangat rendah,

dan berisiko terkena penyakit hemoragik. Setelah lahir, suplementasi vitamin K dianjurkan. Dalam ASI, mineral berkontribusi pada berbagai fungsi fisiologis, membentuk bagian penting dari banyak enzim dan penting secara biologis bagi molekul dan struktur. Kandungan mineral sebanding antara ASI dan susu sapi. Selama beberapa dekade, banyak komponen bioaktif lainnya telah diidentifikasi dalam ASI, termasuk hormon, faktor pertumbuhan dan faktor imunologi.⁵ Komponen lengkap ASI ditunjukkan pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3. Komponen ASI. Sumber referensi no. 43

Faktor Bioaktif dalam ASI

Manfaat ASI dalam jangka pendek dan jangka panjang juga ditentukan oleh komponen fungsional yang dikenal sebagai faktor bioaktif. Komponen fungsional tersebut mempunyai fungsi spesifik terhadap kesehatan bayi seperti terlihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2. Faktor Bioaktif Utama dalam ASI

Komponen	Fungsi
Sel	
Makrofag	Proteksi terhadap infeksi, aktivasi Sel T. ⁴⁴
Sel punca	Regenerasi dan perbaikan. ⁴⁵
Imunoglobulin	
IgA/sIgA	Inhibisi ikatan patogen. ^{34,46,47}
IgG	Anti-mikroba, aktivasi fagositosis (IgG1, IgG2, IgG3); anti-inflamasi, respons terhadap alergi (IgG4). ⁴⁷
IgM	Aktivasi komponen aglutinasi. ^{46,47}
Sitokin	
IL-6	Stimulasi respon fase akut, aktivasi sel B, pro-inflamasi. ^{34,47}
IL-7	Peningkatan ukuran dan output timus. ⁴⁸
IL-8	Perekrutan neutrophil pro-inflamasi. ^{34,47,49}
IL-10	Menekan peradangan tipe Th1, induksi produksi antibodi, fasilitasi toleransi. ^{34,47}

IFN γ	Pro-inflamasi, stimulasi respon Th1 response. ⁴⁷
TGF β	Anti-inflamasi, stimulasi sel T fenotip. ³⁴
TNF α	Stimulasi fenotip inflamasi sel T. ^{34,47}
Kemokin	
MIF	Faktor penghambat migrasi makrofag: mencegah pergerakan makrofag, meningkatkan aktivitas anti pathogen makrofag. ⁵⁰
Faktor Pertumbuhan	
EGF	Stimulasi proliferasi sel dan maturasi. ³⁴
HB-EGF	Proteksi terhadap kerusakan akibat hipoksia dan iskemia. ⁵¹
VEGF	Promosi angiogenesis dan perbaikan jaringan. ⁵²
NGF	Promosi pertumbuhan dan pematangan neuron. ⁵³
IGF	Stimulasi tumbuh kembang, peningkatan sel darah merah dan hemoglobin. ⁵⁴
Erythropoietin	Eritropoiesis, perkembangan usus. ⁵⁵
Hormon	
<i>Calcitonin</i>	Perkembangan neuron enterik. ⁵⁶

Anti-mikroba	
Laktoferin	Protein fase akut, kelasi besi, anti bakteri, antioksidan. ⁵⁷
<i>Lactadherin</i> /MGF E8	Anti-virus, mencegah peradangan dengan meningkatkan figositosis sel apoptosis. ⁵⁸
Hormon Metabolik	
Adiponektin	Pengurangan IMT dan berat badan bayi, anti inflamasi. ⁵⁹
Leptin	Regulasi konversi energi dan IMT bayi, regulasi nafsu makan. ⁶⁰
Ghrelin	Regulasi konversi energi dan IMT bayi. ⁶⁰
Oligosakarida & glikans	
HMOs	Prebiotik, merangsang kolonisasi yang bermanfaat dan mengurangi kolonisasi pathogen; mengurangi peradangan. ⁶¹⁻⁶³
Gangliosida	Perkembangan otak, anti-infeksi. ⁶⁴
Glikosaminoglikans	Anti-infeksi. ⁶⁵
Musin	
MUC1	Blokir infeksi oleh virus dan bakteri. ⁶⁶
MUC4	Blokir infeksi oleh virus dan bakteri. ⁶⁶

Manfaat Menyusui

Selain pertumbuhan somatik, ASI sebagai cairan biologis memiliki beragam manfaat lain, termasuk modulasi fungsi usus pascakelahiran, imunitas tubuh, dan perkembangan otak.⁵ The Bellagio Child Survival Series, yang diterbitkan dalam *The Lancet* pada tahun 2003, mengidentifikasi pemberian ASI yang optimal sebagai salah satu intervensi utama yang dapat mencegah hingga 13% kematian anak di bawah usia 5 tahun.⁶⁷ Tinjauan berikutnya dalam seri *Lancet Neonatal Survival Series* dan *Nutrition* menggunakan *Lives Saved Tool (LiST)* menegaskan kembali pentingnya menyusui dalam mengurangi angka kematian neonatal, bayi dan anak. Perkiraan terbaru menunjukkan bahwa pemberian ASI yang optimal dapat mencegah sekitar 12% kematian anak di bawah usia 5 tahun setiap tahunnya, yang berarti sekitar 800.000 jiwa di negara-negara LMICs.⁶⁸ Sebaliknya, bayi usia 0–5 bulan yang sebagian besar, sebagian, atau tidak diberi ASI mengalami peningkatan signifikan dalam angka kematian anak di bawah usia 5 bulan yang disebabkan oleh semua penyebab dan infeksi lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang mendapat ASI eksklusif.²

Efek pada bayi

Efek jangka pendek pada bayi dikaitkan dengan morbiditas anak, pemberian ASI dapat melindungi anak dari diare dan infeksi pernafasan.⁶⁹

Sekitar setengah dari seluruh episode diare dan sepertiga infeksi pernafasan dapat dihindari dengan pemberian ASI. ASI memberikan perlindungan terhadap otitis media pada anak di bawah usia 2 tahun.⁷⁰ Analisis terhadap hasil kesehatan mulut menunjukkan bahwa menyusui dikaitkan dengan penurunan maloklusi sebesar 68% (95% CI 60 – 75).⁷¹

Efek jangka Panjang dikaitkan dengan penurunan sebesar 26% (95% CI 22–30) dalam kemungkinan kelebihan berat badan atau obesitas.⁷² Untuk kejadian diabetes tipe 2, hasil gabungan dari 11 penelitian menunjukkan penurunan sebesar 35% (95%). CI 14–51).⁷² Menyusui secara konsisten dikaitkan dengan hasil lebih tinggi dalam tes kecerdasan pada anak-anak dan remaja, dengan peningkatan gabungan sebesar 3,4 poin kecerdasan (IQ) (95% CI 2,3–4,6).⁷³ Sebuah tinjauan terhadap 18 penelitian menyarankan bahwa menyusui dikaitkan dengan penurunan 19% (95% CI 11–27) pada kejadian leukemia pada masa kanak-kanak.⁷⁴

Efek pada ibu

Bagi ibu yang menyusui, terdapat dampak yang konsisten terhadap perpanjangan amenorea laktasi, kanker payudara dan ovarium, diabetes tipe 2, dan osteoporosis.⁷⁵ Setiap peningkatan pemberian ASI seumur hidup selama 12 bulan dikaitkan dengan penurunan sebesar 4,3% (95% CI 2,9–6,8) dalam kejadian kanker payudara invasif.³⁰ Meta-analisis

dari 41 penelitian tentang menyusui dan kanker ovarium menunjukkan penurunan sebesar 30% terkait dengan periode menyusui yang lebih lama (95% CI 25–36).³⁰ Peran menyusui dalam menjaga jarak kelahiran sangat penting dan telah lama diketahui. Peningkatan pemberian ASI, dan terutama pemberian ASI eksklusif atau dominan, dikaitkan dengan periode amenorea yang lebih lama.⁷⁵ Sebuah meta-analisis dari enam penelitian kohort pada diabetes tipe 2 menunjukkan rasio odds sebesar 0,68 (95% CI 0,57-0,82).⁷⁶ Sebuah tinjauan kualitatif terhadap 48 penelitian menunjukkan hubungan yang jelas antara menyusui dan penurunan depresi ibu⁷⁷, namun depresi lebih besar kemungkinannya mempengaruhi pemberian ASI dibandingkan sebaliknya.

BAB III

HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES

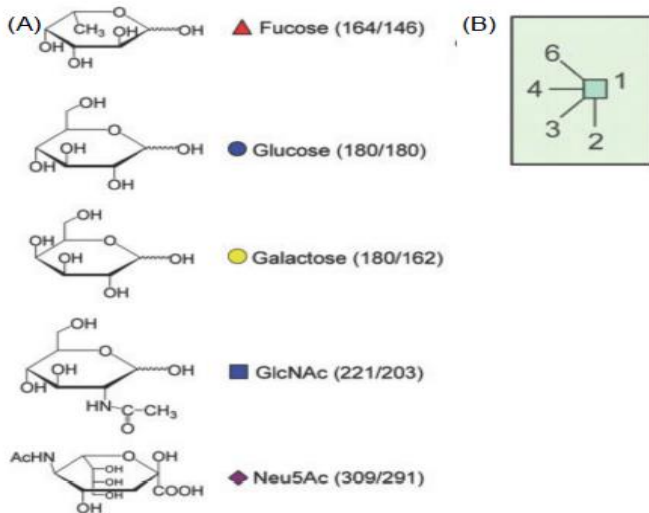
Human milk oligosaccharides (HMO) awalnya dideskripsikan dan disebut sebagai “*gynolactose*” oleh Lespagnol dan Polonowski pada tahun 1930.⁶ HMO, komponen solid ketiga yang paling penting dalam ASI (yang pertama dan kedua adalah laktosa dan lipid), adalah kelompok glikan tak terkonjugasi yang sangat bervariasi yang memiliki efek patofisiologi jangka pendek dan jangka panjang pada bayi^{14,78,79} dan seperti yang baru-baru ini ditunjukkan, bahkan pada ibu^{6,80} Ukuran, struktur, dan fungsi HMO berbeda-beda.⁶ Diperkirakan terdapat lebih dari 200 HMO⁸¹, hanya sekitar 100 yang telah terkarakterisasi sepenuhnya. Hanya sejumlah kecil oligosakarida yang terdapat dalam susu matang hewan peliharaan seperti sapi, kambing, babi, dan domba.⁸²

HMO mewakili sekitar 20% dari total kandungan karbohidrat dalam ASI.⁸¹ HMO adalah komponen padat ketiga terbesar, berkisar antara 10–15 g/L pada ASI matang dan bahkan lebih dari 20 g/L pada kolostrum.^{83,84} Konsentrasi HMO dalam ASI g/L menurun seiring waktu pascapersalinan^{84,85}, namun ketika diukur dalam konsentrasi molar, HMO meningkat seiring waktu.⁸⁶ Hal ini disebabkan oleh peningkatan relatif pada HMO dengan berat molekul

rendah dan penurunan relatif pada HMO dengan berat molekul tinggi seiring berjalannya waktu.⁸⁶

Struktur

Meskipun HMO terdiri dari berbagai jenis dan menjalankan fungsi yang beragam, HMO mempunyai cetak biru struktural dasar (Gambar 3.1). HMO terstruktur oleh monosakarida linier dan bercabang 3 hingga 14^{87,88}, terdiri dari lima monosakarida: D-glukosa (Glc), D-galaktosa (Gal), N-asetilglukosamin (GlcNAc), L-fucose (Fuc), dan asam sialat (Sia; asam N-asetil neuraminat [Neu5Ac])⁸⁹.



Gambar 3.1 Lima Monosakarida sebagai Komponen Dasar HMO. (A) Bahan penyusun monosakarida, beserta representasi figuralnya. (B) Contoh struktur HMO, yang dapat berbentuk linier atau bercabang dan dapat dihiasi dengan fukosa atau asam sialat (NeuAc).

Sumber referensi no.90.

Struktur inti dasar HMO adalah laktosa pada ujung pereduksi yang memanjang oleh fukosa, N-asetilglukosamin, dan asam sialat. Galaktosa dalam laktosa dapat disialilasi dalam ikatan α -(2,3)- dan/atau α -(2,6) untuk masing-masing membentuk 3'SL dan 6'*sialyllactose* (6'SL). Laktosa juga dapat difukosilasi dalam ikatan α -(1,2)- dan α -(1,3) untuk membentuk 2'FL dan 3'FL. Trisakarida ini disebut oligosakarida susu rantai pendek. Sekitar 70% HMO memiliki residu *fucose* dan 20–50% HMO memiliki NeuAc tergantung pada individu dan periode laktasi.⁹¹

Pemanjangan dengan lakto-N-biosa tampaknya mengakhiri rantai, sedangkan N-asetillaktosamin dapat diperpanjang lebih lanjut dengan penambahan salah satu dari dua disakarida. Ikatan β 1-6 antara dua unit disakarida menyebabkan percabangan rantai. Struktur bercabang disebut iso-HMO; struktur linier tanpa cabang disebut para-HMOs.⁶ Pemanjangan dapat dilakukan dengan penambahan lakto-N-biosa yang terhubung dengan β 1-3- atau β 1-6 (Gal β 1-3GlcNAc-, rantai tipe 1) atau N-asetillaktosamin (Gal β 1-4GlcNAc-, rantai tipe 2).

Penambahan residu asam N-asetilneuraminat yang dihubungkan melalui ikatan α -2,3- atau α -2,6 ke struktur inti akan membentuk rangkaian HMO yang bersifat asam. Sedangkan residu fukosa yang dihubungkan melalui ikatan α -1,2-, α -1,3- atau α -1,4 akan membentuk rangkaian oligosakarida fukosilasi netral. Selanjutnya, HMO diklasifikasikan menjadi

tiga kategori^{14,92}: (1) HMO netral (fukosilasi) bersifat netral dan mengandung fukosa pada posisi terminal (misalnya 2'FL dan *lactodifucopentaose*), mewakili 35–50% dari total kandungan HMO. (2) HMO netral yang mengandung N (nonfukosilasi) bersifat netral, mengandung N-asetilglukosamin pada posisi terminal (misalnya, lakto-N-tetraosa (LNT), lakto-N-neotetraosa (LNnT)), dan mewakili 42–55% dari total konten HMO. HMO netral menyumbang lebih dari 75% dari total HMO dalam ASI manusia, (3) HMO asam (sialilasi) bersifat asam dan mengandung asam sialat pada posisi terminal (misalnya, 3'SL). Mereka mewakili 12–14% dari total konten HMO. Konsentrasi HMO utama dalam ASI disajikan pada Tabel 3.1, sedangkan glikan yang terdapat dalam ASI ditunjukkan pada Tabel 3.2.

Sekitar 35–50% HMO bersifat fukosilasi.⁹³ Fukosa dapat terikat pada galaktosa melalui ikatan $\alpha 1,2$, dan pada glukosa atau N-asetilglukosamin melalui ikatan $\alpha 1,3$ -atau $\alpha 1,4$.²⁸ Proporsi HMO yang tersialilasi (HMO asam, aHMOs) dalam ASI dilaporkan berjumlah sekitar 12–14%.⁹³ Residu asam sialat dapat diikat melalui ikatan $\alpha 2,3$ - atau $\alpha 2,6$ ke galaktosa terminal atau GlcNAc subterminal.⁹⁴

Tabel 3.1 Konsentrasi HMO Utama dalam ASI

Kategori HMO (% total)	Oligosakarida	Rerata konsentrasi (range), g/L
Fukosilasi netral (35–50%)	2'FL	2.7 (1.88 – 4.9)
	3'FL	0.5 (0.25 – 0.86)
	LNFP I	0.122 (0.1060 – 0.145)
	LNFP II + III	0.156 (0.120 – 0.161)
Non fukosilasi netral (42–55 %)	LNnT	0.3 (0.17 – 0.45)
Sialilasi (12–14%)	3'SL	0.2 (0.1 – 0.3)
	6'SL	0.5 (0.2 – 1.22)

2'FL, 2'-fucosyllactose; 3'SL, 3'-sialyllactose; 6'SL, 6'-sialyllactose; HMOs, human milk oligosaccharides; LNFP, lacto-N-fucopentaose; LNnT, lacto-N-neotetraose

Sumber referensi no. 78

Tabel 3.2. Struktur Glikans dalam ASI

Nama	Singkatan	Struktur	Determinan Antigen
Fukosilasi netral			
<i>2'fucosyllactose</i>	2'FL	Fuca1-2Galβ1-4Glc	Se
<i>3'fucosyllactose</i>	3'FL	Galβ1-4(Fuca1-3)Glc	ND
<i>Difucosyllactose</i>	DFL	Fuca1-2Galβ1-4(Fuca1-3)Glc	Le ^y
<i>Lacto-N-difucohexaose I</i>	LNDFH I	*Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glc	Le ^b
<i>Lacto-N-difucohexaose II</i>	LNDFH II	*Galβ1-3(Fuca1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-4(Fuca1-3)Glc	Le ^a
<i>Difucosylated</i>			
<i>lacto-N-hexaosa a</i>	DFLNH a	*Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3(Gal β1-4(Fuca1-3)GlcNAcβ1-6)Galβ1-4Glc	Le ^x
<i>Difucosylated lacto-N-</i>			
<i>hexaosa c</i>	DFLNH c	*Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)GlcNAcβ1-3(Gal β1-4GlcNAcβ1-6)Galβ1-4Glc	Le ^x
<i>Lacto-N-fucopentaose I</i>	LNFP I	*Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glc	ND

<i>Lacto-N-fucopentaose II</i>	LNFP II	*Galβ1-3(Fuca 1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glc	Le ^a
<i>Lacto-N-fucopentaose III</i>	LNFP III	**Galβ1-4(Fuca 1-3)GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glc	Le ^x
<i>Lacto-N-fucopentaose V</i>	LNFP V	*Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4(Fuca1-3)Glc	-

Non fukosilasi netral:

<i>Lacto-N-tetraose</i>	LNT	*Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glc	-
<i>Lacto-N-neotetraose</i>	LNnT	**Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glc	-
<i>Lacto-N-hexaose</i>	LNH	*Galβ1-3GlcNAcβ1-3(Galβ1-4 GlcNAcβ1-6)Galβ1-4Glc	-
<i>Lacto-N-neohexaose</i>	LNnH	**Galβ1-4GlcNAcβ1-3(Galβ1-4 GlcNAcβ1-6)Galβ1-4Glc	-

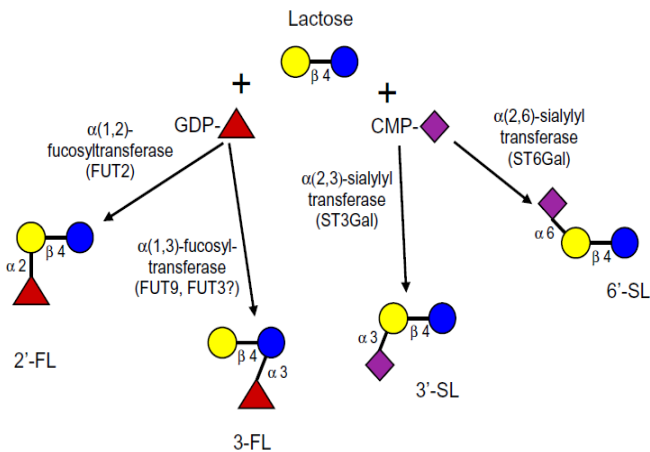
Sialilasi

<i>3'sialylactose</i>	3'SL	NeuAca2-3Galβ1-4Glc	-
<i>6'sialylactose</i>	6'SL	NeuAca2-6Galβ1-4Glc	-
<i>3'-sialyl-3-fucosyllactose</i>	sLe ^x	NeuAca2-3Galβ1-4(Fuca1-3)GlcNAc	Le ^x

Sumber referensi no. 28

terlebih dahulu dikonversi menjadi Glc di hati dan rekonversi menjadi Gal di kelenjar susu.⁹⁸

Akhirnya, baik UDP-Gal dan Glc diangkut ke Golgi dan dihubungkan oleh kompleks laktosa sintase yang terdiri dari dua komponen: protein “A” adalah β 1-4 galactosyltransferase (β 4GalT) yang diekspresikan secara konstitutif yang dengan sendirinya mentransfer UDP-Gal ke terminal GlcNAc selama biosintesis glikokonjugat. Dalam kombinasi dengan protein “B” α -laktalbumin, yang diekspresikan di bawah kendali hormon laktasi, β 4GalT1 mengubah spesifisitas akseptornya dari GlcNAc menjadi Glc untuk menghasilkan laktosa.⁹⁹ Langkah-langkah biosintetik yang mengarah dari laktosa untuk membentuk HMO yang berbeda masih belum dipahami.



Gambar 3.3. Biosintesis Glycans PDB, guanosin difosfat; CMP, sitidin monofosfat.

Sumber referensi no. 28

Struktur HMO (galaktosil, N-asetilglukosaminil, fukosil, dan sialil) seharusnya terbentuk melalui aksi gabungan glikosiltransferase.¹⁰⁰ Pemanjangan laktosa dapat dimulai oleh aksi β -3-N-asetilglukosaminiltransferase dengan transfer enzimatik GlcNAc residu melalui ikatan β -1,3- atau β -1,4 ke GlcNAc untuk menciptakan dua struktur inti tetrasaccharide utama: rantai tipe 1, lakto-N-tetraosa (LNT, Gal- β -1,3-GlcNAc- β -1,3-Gal- β -1,4-Glc); rantai tipe 2, lakto-N-neotetraose (LNnT, Gal- β -1,4-GlcNAc- β -1,3-Gal- β -1,4-Glc). Inti-inti ini selanjutnya memanjang atau bercabang dengan penambahan berbagai gula seperti Gal, GlcNAc, Fuc, dan asam sialat.¹⁰¹

Oligosakarida terfukosilasi seperti 2'FL dan 3'FL memerlukan adanya gula nukleotida guanosin difosfo-fukosa (GDP-Fuc PDB), yang bertindak sebagai donor residu fukosa. Beberapa enzim dapat mempengaruhi transfer ini. 2'FL memerlukan kehadiran *fucosyltransferase* tertentu yang mentransfer *fucose* ke posisi 2 residu β -Gal (FUT2), sedangkan 3'FL dapat disintesis oleh berbagai *fucosyltransferases*. Sintesis oligosakarida asam 3'SL dan 6'SL dikatalisis oleh dua transferase asam sialat berbeda yang masing-masing disebut ST3Gal dan ST6, dan donor gulanya adalah asam sitidin monofosfat-N-asetilneuramat (CMP-Neu5Ac).²⁸

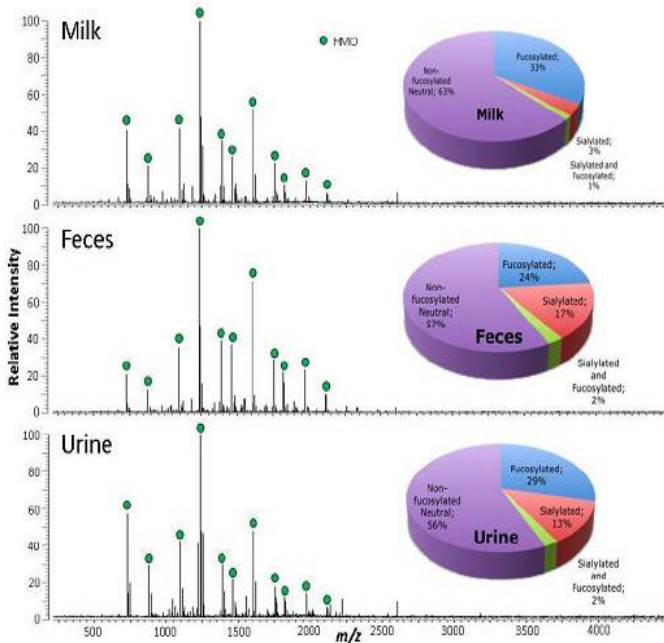
Metabolisme

Pada tahap pertama antara kelahiran dan dua bulan pasca melahirkan, tinja bayi yang diberi ASI mengandung HMO sialilasi dan nonsialilasi yang serupa, tetapi tidak. Pada tahap kedua berikutnya, feses sebagian besar mengandung HMO hasil degradasi dan pengolahan yang cukup berbeda dari HMO pada sampel susu tersebut. Pada tahap ketiga, mulai dari pemberian makanan selain ASI, HMO sepenuhnya hilang dari kotoran bayi.¹⁰² Hasil ini menunjukkan bahwa HMO diserap di usus bayi dan mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, beberapa ratus miligram per hari dapat beredar dalam darah bayi yang menunjukkan potensi fungsi sistemik.¹⁶

Selain itu, profil glikan terlarut dari tinja bayi yang disusui mirip dengan ASI; misalnya, 2'FL dan 3'FL telah terdeteksi dalam tinja bayi yang diberi ASI yang ASInya mengandung glikan terfukosilasi ini.¹⁰³ Sebaliknya, oligosakarida yang ditemukan dalam tinja bayi yang diberi susu formula hanya terdapat dalam jumlah kecil dan secara struktural berbeda dengan kandungan dalam ASI. Terdapat spekulasi bahwa oligosakarida ini berasal dari bakteri atau merupakan hasil remodeling glikokonjugat usus.¹⁰⁴ *Fucosyllactose* dilaporkan sebagai glikan yang paling melimpah baik dalam ekstrak tinja maupun ASI.¹⁰²

Meskipun nutrisi utama ASI seperti laktosa, lipid, dan protein mudah dicerna dan dikonsumsi oleh bayi, molekul lain, seperti HMO, dapat lolos dari

pencernaan usus dan transit melalui saluran pencernaan.¹⁰⁴ HMO sebagian besar diproses di usus dan diekskresi dalam tinja (99%), namun persentase yang sangat kecil (1%) dapat diserap dan mencapai banyak organ target melalui sirkulasi sistemik.^{14,80,105} Penelitian secara konsisten menemukan HMO sebanyak 1–2% diekskresikan bersama urin bayi.¹⁰⁶ (Gambar 3.4)

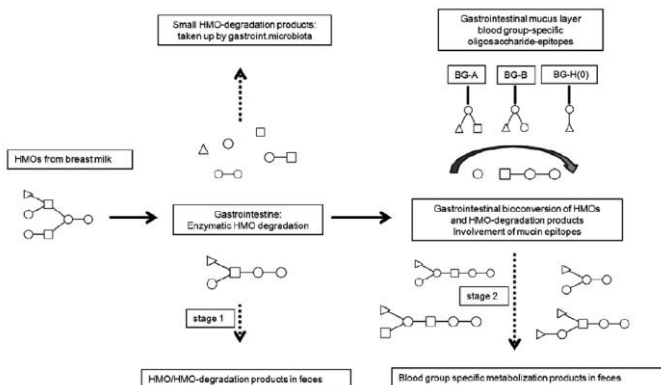


Gambar 3.4. Profil MALDI FT-ICR MS dalam Mode Ion Positif HMO pada Susu (A), Feses (B), dan Urin (C) Bayi Ibu Prematur.

HMO ditandai dengan titik biru. Distribusi glikan terfukosilasi dan sialilasi didasarkan pada intensitas HMO yang dinormalisasi terhadap total intensitas HMO.

Sumber referensi no. 103

Dalam beberapa bulan pertama (tahap 1), HMO terdegradasi menjadi monomer dan dimer, yang berfungsi sebagai sumber energi bagi mikrobiota gastrointestinal yang sedang berkembang, diantaranya lakto-N-biosa, yang dapat digunakan oleh *Bifidobacterium*.¹⁰⁷ Produk degradasi (seperti LNFP-Y) terdeteksi dalam tinja bayi ini disertai kombinasi dengan profil HMO ini menggambarkan sidik jari ASI. Alternatifnya, sejumlah HMO asam terdeteksi, yang mungkin disebabkan oleh kumpulan HMO yang berasal dari ASI. Terlepas dari keberadaan awal oligosakarida netral atau asam (tahap 1), perubahan bertahap ke profil oligosakarida yang didominasi oleh bagian HMO yang dihiasi dengan epitop spesifik golongan darah diamati seiring berjalannya waktu (tahap 2) seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.5



Gambar 3.5. Tinjauan Skema tentang Usulan Degradasi dan Metabolisme HMO pada Saluran Pencernaan
 Sumber referensi no. 102

HMO terdegradasi di saluran pencernaan selama tahap 2, menghasilkan seperangkat unit dasar yang serupa, yang kemudian terkonjugasi dengan oligosakarida golongan darah. Keterlibatan epitop karakteristik golongan darah, yang terletak di lapisan lendir gastrointestinal¹⁰⁸, diduga memegang peran penting dalam restrukturisasi HMO. Reaksi konjugasi mungkin dimediasi oleh aksi enzim bakteri gastrointestinal yang larut dan terikat pada sel. Hal ini menghasilkan profil oligosakarida tinja yang dipersonalisasi selama tahap 2. Mekanisme pasti dan signifikansi biologis dari desain ulang gastrointestinal ini masih harus diselidiki. Terakhir, tidak adanya HMO dan turunan karakteristik golongan darah pada tahap 3, menunjukkan terbentuknya flora mirip dewasa pada saat penyapihan. Oleh karena itu diusulkan bahwa profil oligosakarida tinja dapat digunakan sebagai gambaran untuk memantau maturasi saluran cerna selama bulan-bulan pertama pascapersalinan.

Faktor yang mempengaruhi HMO

Meskipun sintesis HMO secara umum mengikuti proses dasar yang sama, terdapat variasi antarpribadi dan intrapribadi yang penting dalam komposisi HMO.¹⁰⁹ Faktor-faktor ini selanjutnya dikategorikan menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi.

Genetik

Faktor genetik sangat mempengaruhi profil HMO.⁹ Komposisi HMO mencerminkan karakteristik golongan darah, yang bergantung pada ekspresi glikosiltransferase tertentu.¹¹⁰ Gen FUT2, dikode oleh gen Se dan memungkinkan klasifikasi Sekretor positif (Se+) dan Sekretor negatif (Se-). FUT2 hanya ditemukan pada Sekretor, yaitu orang yang mengeluarkan zat golongan darah terlarut (A, B, dan O(H)) yang cocok dengan golongan darah spesifiknya dalam cairan tubuh seperti air mata, susu, atau air liur.¹¹¹ Ibu Se- biasanya tidak mengekspresikan (atau mengekspresikan dalam jumlah kecil) α -1,2-fucosyloligosakarida dalam susu atau sekresi tubuh lainnya.¹¹² Gen α -1-3-4-fucosyltransferase (FUT3) menunjukkan Lewis positif (Le+) atau Lewis negatif (Le-).^{6,14,113} Sebuah penelitian menunjukkan bahwa variasi HMO lebih bergantung pada status Sekretor ibu dibandingkan status Lewis.¹⁶

FUT2 memiliki panjang total 9.980 bp, dan terdiri dari dua ekson (masing-masing 118 dan 2.995 bp) yang dipisahkan oleh intron 6.865-bp dan merupakan gen yang sangat polimorfik. Seluruh ekson pertama merupakan wilayah pengodean yang belum diterjemahkan, ekson kedua mengode protein 343-asam amino yang telah dipelajari secara luas.¹¹⁴ Sitogenetik Fucosyltransferase-2 terletak di q13 kromosom 19 (lengan panjang kromosom 19) dengan lokasi pasangan basa dimulai pada 48695971 dan

berakhir pada 48705934 bp frpm pter.¹¹⁵ Banyak varian alelik dengan fenotip Sekretor telah ditemukan di FUT2.¹¹⁶ Meskipun banyak polimorfisme di FUT2 spesifik populasi, fenotip non Sekretor terdapat di sebagian besar populasi.¹¹⁷ Secara total, ada 30 polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) telah ditemukan, menghasilkan berbagai varian alelik dari fenotip Sekretor.^{116,118}

Fenotipe Non Sekretor disebabkan oleh mutasi pada ekson kedua gen FUT2, dengan dua alel menjadi penyebab paling umum dari status non Sekretor: 1) alel nonfungsional se⁴²⁸ (rs601338G>A), yang mengkode kodon stop yang menonaktifkan enzim FUT2¹²⁵ menghasilkan protein non-fungsional dan bertanggung jawab atas fenotip non Sekretor di Eropa¹¹⁹ dan 2) se³⁸⁵ (rs1047781, A>T; A385T, Ile129Phe), yang merupakan penyebab paling sering dari fenotip non Sekretor¹²⁰ di Asia Timur¹²¹.

Studi yang dilakukan Pang, dkk di 42 orang Indonesia menunjukkan frekuensi alel nonfungsional se^{357,385} yang hanya ditemukan pada populasi Asia adalah 63,1%.¹⁹ Distribusi SNP dan frekuensi alel ditunjukkan pada Tabel 3.3. Beberapa mutasi *missense* dan *nonsense* yang mempengaruhi status Sekretor telah diidentifikasi, banyak di antaranya spesifik pada populasi. Dua yang paling umum dan banyak diselidiki adalah Se⁴²⁸ (menghasilkan fenotip Sekretor negatif) dan Se³⁸⁵ (menghasilkan fenotip Sekretor lemah) (Tabel 3.4).

Tabel 3.3. Distribusi SNP dan Frekuensi Alel pada Populasi Cina

Posisi Nukleotida	SNP		Alel			
	<i>Wild-type</i> n (%)	Mutan Heterozigot n (%)	Mutan Homozigot n (%)	Alel Primer n (%)	Alel Varian n (%)	
Sekretor	375	TT	TC	CC	T	C
		238 (75.32)	70 (22.15)	8 (2.53)	546 (86.39)	86 (13.61)
	385	AA	TA	TT	A	T
		94 (29.75)	153 (48.42)	69 (21.84)	341 (53.96)	291 (46.04)
	428	GG	GA	AA	G	A
		312 (98.73)	4 (1.27)	0 (-)	628 (99.37)	4 (0.63)
Lewis	739	GG	GA	AA	G	A
		312 (98.73)	4 (1.27)	0 (-)	628 (99.37)	4 (0.63)
	59	TT	TG	GG	T	G
		190 (60.13)	102 (32.28)	24 (7.59)	482 (76.27)	150 (23.73)
	202	TT	TC	CC	T	C
		298 (94.30)	18 (5.70)	0 (-)	614 (97.15)	18 (2.85)
	314	CC	TC	TT	C	T
		298 (94.30)	18 (5.70)	0 (-)	614 (97.15)	18 (2.85)
	508	GG	GA	AA	G	A
		237 (75.00)	64 (20.25)	15 (4.75)	538 (85.13)	94 (14.87)
	1067	TT	TA	AA	T	A

290 (91.77)

23 (7.28)

3 (0.95)

603 (95.41)

29 (4.59)

Sumber referensi no. 122

Tabel 3.4. Polimorfisme FUT2 dan Efek Status Sekretor pada Populasi berbeda

Alel	Tipe Mutasi	Fenotip	Populasi
Se ³⁰²	<i>Missense</i>	Sekretor negatif	Thailand, Banglades
Se ³⁸⁵	<i>Missense</i>	Sekretor lemah	Asia Timur
Se ⁴²⁸	<i>Nonsense</i>	Sekretor negatif	Kaukasia, Afrika, Meso-Amerika, Sentral Asia
Se ⁵⁷¹	<i>Nonsense</i>	Sekretor negatif	Filipina dan Samoa
Se ⁶²⁸	<i>Nonsense</i>	Sekretor negatif	Jepang dan Cina
Se ⁶⁵⁸	<i>Nonsense</i>	Sekretor negatif	Cina
Se ^{357,480,778}	<i>Frameshift</i>	Sekretor negatif	Afrika
Se ⁸⁴⁹	<i>Nonsense</i>	Sekretor negatif	Cina dan Filipina
Se ^{del1}	<i>Deletion</i>	Sekretor negatif	India dan Banglades
Se ^{del2}	<i>Deletion</i>	Sekretor negatif	Samoa
Se ^{del3}	<i>Fusion</i>	Sekretor negatif	Jepang

Sumber referensi no. 120

Pada genotipe FUT2, alel se^{385} merupakan faktor utama yang menandakan 97% fenotipe non Sekretor. Pada kelompok Sekretor positif, Se/se^{385} dipastikan menjadi genotip yang paling banyak ditemukan, dengan frekuensi 36,08%, dan individu dengan *wild type* Sekretor (Se/Se) sebesar 17,41%. Fenotipe non Sekretor ditemukan dengan frekuensi 22,46% dan sebagian besar (21,84%) teridentifikasi sebagai se^{385}/se^{385} . Genotip non Sekretor lainnya, se^{385}/se^{357} , se^{385}/se^{428} , se^{385}/se^{739} jauh lebih jarang ditemukan (0,63%). Se^{428} sebelumnya dilaporkan sebagai mutasi mayor yang menyebabkan fenotip non Sekretor dan didistribusikan secara luas pada ras lain, tetapi tidak terdeteksi di Cina. Selain itu, variasi pada posisi 428 juga hadir dalam konjugasi dengan variasi 357 dan 739, dan bersamaan dengan 739.¹²² Fenotip Sekretor memperkirakan risiko yang lebih tinggi terhadap infeksi virus (misalnya, norovirus^{123,124}, rotavirus¹²⁵⁻¹²⁷, dan virus pernapasan, sedangkan fenotip negatif Sekretor memprediksikan risiko infeksi *Escherichia coli* (ETEC) enterotoksigenik¹²⁸. Jumlah relatif besar dari α -1-2-linked-fucosyloligosaccharides dan rasio α -1-2-linked-terhadap non-1-2-linked-fucosyloligosaccharides memprediksi risiko diare pada bayi yang lebih rendah.¹²⁹

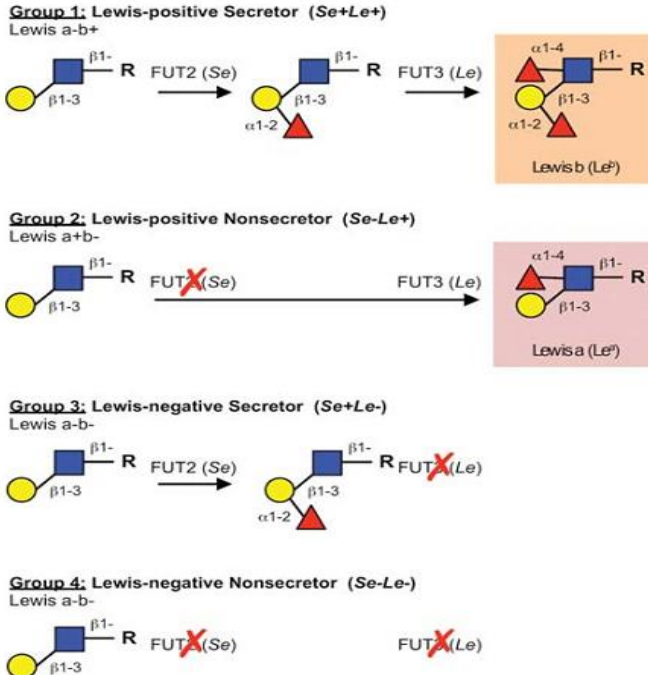
FUT3 berada di sisi pendek kromosom 19.¹³⁰ FUT3 memiliki panjang total 8.562 bp dan gen pengkode protein. Sistem golongan histo-darah Lewis terdiri dari sekumpulan glikosfingolipid fukosilasi yang disintesis oleh sel epitel eksokrin dan bersirkulasi dalam

cairan tubuh. Glikosfingolipid berfungsi dalam embriogenesis, diferensiasi jaringan, metastasis tumor, peradangan, dan adhesi bakteri. Gen FUT3 merupakan bagian dari *fucosyltransferase*, yang mengkatalisis penambahan *fucose* ke polisakarida prekursor pada langkah terakhir biosintesis antigen Lewis. Gen FUT3 mengkode enzim dengan aktivitas alfa(1,3)-*fucosyltransferase* dan alfa(1,4)-*fucosyltransferase*.¹³¹

Mutasi pada gen ini bertanggung jawab atas sebagian besar fenotip antigen-negatif Lewis. Beberapa varian yang disambung secara alternatif, mengkode protein yang sama, telah ditemukan untuk gen ini. Mutasi pada gen FUT3 dapat menghasilkan fenotip Lewis-null (le).¹¹⁴ SNP rs28362459 (T59G), rs812936 (T202C), rs778986 (C314T), rs3745635 (G508A) dan rs3894326 (T1067G) dari gen FUT3 adalah lokus polimorfik yang paling umum di Asia.¹³² Substitusi asam amino yang disebabkan oleh mutasi T202C, C314T, G508A dan T1067G menyebabkan inaktivasi enzim FUT3, dan mutasi T59G mengurangi ketersediaan *α-(1,3/4)-fucosyltransferase*.¹³³ Individu Lewis-negatif asli tidak sepenuhnya negatif, karena mereka mengekspresikan sejumlah kecil epitop Lewis di jaringan lain. Baik gen FUT2 maupun FUT3 diekspresikan dalam epitel kelenjar.¹³⁴ FUT2 diekspresikan dalam kelenjar susu dan ditandai dengan melimpahnya *α1-2-fucosyltransferase*, khususnya 2'FL.^{15,135} Sebaliknya, Non Sekretor kekurangan enzim FUT2 dan, oleh karena itu, ASI tidak mengandung 2'FL dan jenis HMO *α1-2-fucosyltransferase* lainnya, atau

hanya dalam jumlah minimal.¹⁵ HMO yang bersifat asam (3'SL, 6'SL, *lactosialotetraosa* a (LST a), *lactosialotetraosa* b (LST b), *lactosialotetraosa* c (LST c), *disialyllacto-N-tetraose* (DSLNT) tidak bergantung pada status Sekretor.¹³⁶

Tabel 3.5 menunjukkan bahwa ASI dapat dimasukkan ke dalam salah satu dari empat kelompok berdasarkan ekspresi FUT2 dan FUT3: Sekretor positif Lewis positif (Se+Le+), Sekretor positif Lewis negatif (Se+Le-), Sekretor negatif Lewis positif (Se-Le+) dan Sekretor negatif Lewis negatif (Se-Le-).⁶ Dalam hal fukosilasi, ibu Se+Le+ menghasilkan ASI dengan komposisi HMO yang paling kompleks, sedangkan ibu Se-Le- menghasilkan ASI dengan HMO yang paling tidak kompleks komposisinya (Gambar 3.6).



Gambar 3.6. Fukosilasi HMO yang bergantung pada Se- dan Le-. Fukosilasi HMO Sangat Bergantung pada Status Golongan Darah Se dan Le Ibu dan Memungkinkan Perbedaan Empat Golongan ASI.
Sumber referensi no. 6

Table 3.5. Keanekaragaman HMO Berdasarkan Latar Belakang Genetik Ibu

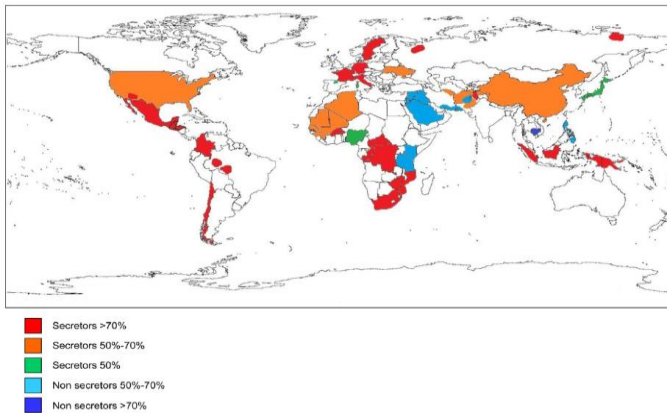
Gene	Lewis gene +	Lewis gene –
Sekretor gene +	Se+ Le+ (Group 1)	Se+ Le- (Group 3)
	Secrete all HMOs	Secret 2'FL, 3'FL, LNFP I, LNFP III
Sekretor gene -	Se- Le+ (Group 2)	Se- Le- (Group 4)
	Secrete 3'FL	Secrete 3'FL, LNFP III
	LNFP II, LNFP III	LNFP V

Sumber referensi no.134, 137

Status Sekretor berbeda antar etnis, pada ibu Kaukasia 74% adalah Sekretor^{13,18} dibandingkan dengan hanya 60% di Asia. Sekitar 70% populasi adalah Se+ Le+ dan sekitar 5–10% adalah Se+Le-¹⁰⁶ (Gambar 2.8).

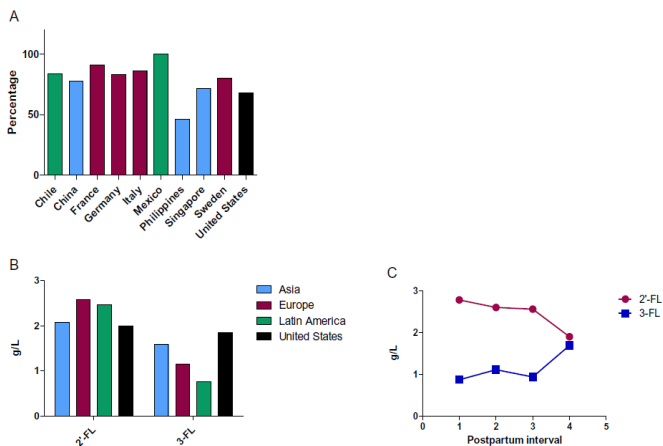
Kehadiran 2'FL dalam ASI juga digunakan dalam penelitian untuk mengidentifikasi status Sekretor, karena 2'FL merupakan produk dari $\alpha(1,2)$ fucosyltransferase 2, yang dikode oleh gen FUT2 yang tidak berfungsi pada ibu Sekretor negatif. Ma, dkk. di Malaysia menunjukkan 37% ibu Tionghoa di Malaysia adalah non Sekretor, sementara hanya 12% ibu Malaysia non Sekretor.¹³⁸ Sprenger, dkk melakukan penelitian di Singapura pada 50 wanita,

ditemukan 32% adalah non Sekretor.¹⁵ Penelitian lain dari Austin, dkk di Tiongkok menunjukkan bahwa 2'FL terdeteksi di semua sampel, meskipun 22% sampel memiliki tingkat 2'FL yang lebih rendah.⁹ Konsentrasi 2'FL menurut wilayah dan interval nifas disajikan pada Gambar 3.7



Gambar 3.7. Distribusi Geografis Sekretor dan Fenotipe Sekretor Negatif. Sumber referensi no. 28

Ditemukan kadar 2'FL yang tinggi dalam ASI ibu Sekretor, terutama dalam kolostrum tetapi kemudian menurun dalam beberapa minggu pertama pascapersalinan seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.8.¹³⁵ Namun, dalam penelitian Austin dkk, 2'FL ditemukan tidak sepenuhnya absen pada ibu Sekretor negatif. Hal ini menjadi dasar untuk mengkategorikan Sekretor Status, dimana ibu dengan sekretor negatif memiliki kadar 2'FL <50 mg/L.⁹



Gambar 3.8. Konsentrasi 2'FL dalam ASI berdasarkan Wilayah dan Interval Pascapersalinan.

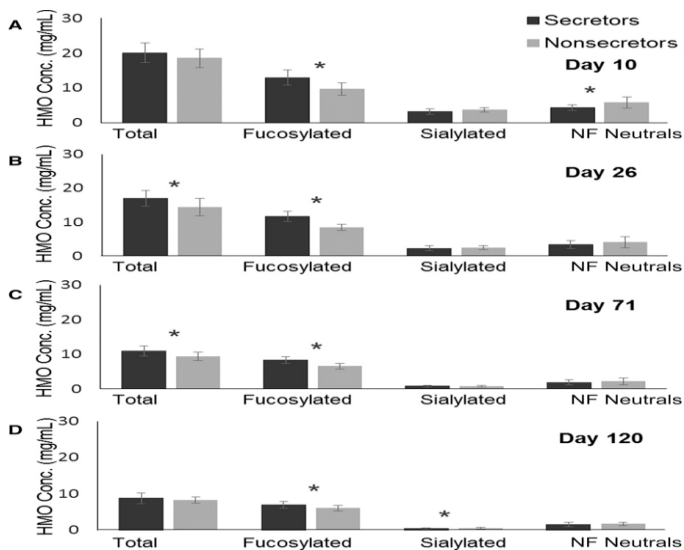
A) Persentase Donor per Negara Penghasil 2'FL. B) Rata-rata konsentrasi 2'FL dan 3'FL menurut wilayah. C) Rata-rata Konsentrasi 2'FL dan 3'FL berdasarkan Interval Pascapersalinan (1=0-2 Hari; 2=3-10 Hari; 3=11-30 Hari; 4=31-452 Hari).

Sumber referensi no. 28

Studi lain dari Azad dkk, menunjukkan ibu dengan sekretor negatif menghasilkan HMO yang jauh lebih sedikit (rata-rata±SD 8,94±1,51 dibandingkan dengan 15,90±2,80 mol/mL, P<0,001) dan perbedaan ini terutama disebabkan oleh tidak adanya 2'FL, yang menyumbang 38,6% ± 14,6 % dari total HMO dalam susu Sekretor.¹⁸

Berdasarkan waktu laktasi, pada penelitian di Amerika, konsentrasi total HMO pada kelompok Sekretor positif sedikit lebih tinggi (6,3-18%) dibandingkan konsentrasi HMO pada kelompok Sekretor negatif pada keempat titik waktu, sedangkan

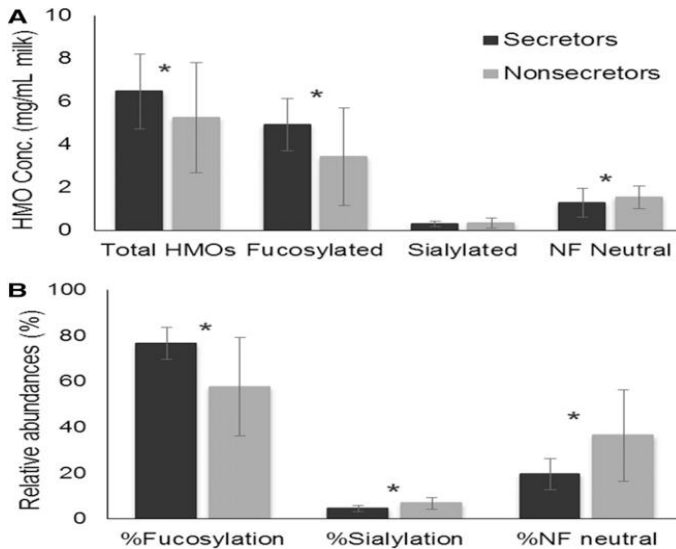
perbedaannya signifikan secara statistik pada hari ke 26 dan 71 pascakelahiran ($p < 0,05$) tetapi bukan hari pascakelahiran 10 ($p = 0,23$) atau 120 ($p = 0,30$). Perubahan konsentrasi absolut HMO berfukosilasi, sialilasi, dan nonfukosilasi netral juga ditunjukkan pada Gambar 3.9. Fukosilasi lebih tinggi 14-39% sepanjang waktu pengujian, sedangkan sialilasi 26% lebih rendah pada hari ke 120 pascakelahiran dan netral nonfukosilasi 25% lebih rendah pada hari ke 10 pascakelahiran pada ibu Sekretor dibandingkan dengan ibu non Sekretor ($p < 0,05$).¹³⁹



Gambar 3.9. Perbedaan Konsentrasi HMO Antara Ibu Sekretor dan Non Sekretor di studi Amerika.

Sumber referensi no.79

Sementara data dari 88 ibu di Malawi menyimpulkan bahwa pada ibu Sekretor negatif (22%), konsentrasi total HMO dalam ASI ($5,25 \pm 2,55$ g/L) secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada ibu Sekretor positif ($6,46 \pm 1,74$ g/L) ($p < 0,05$). Konsentrasi absolut dan persentase HMO netral fukosilasi, sialilasi, dan nonfukosilasi dalam sampel Malawi ditunjukkan pada Gambar 3.10. Perbandingan antara susu Sekretor dan non Sekretor menunjukkan bahwa susu dari ibu Sekretor mengandung konsentrasi HMO total dan HMO fukosilasi yang jauh lebih tinggi.⁷⁹



Gambar 3.10. Perbedaan Konsentrasi HMO Absolut (A) dan Relatif (B) antara Ibu Sekretor dan non-Sekretor dalam Studi Malawi.

Sumber referensi no. 79

Kesehatan ibu dan status gizi ibu

Meskipun indeks massa tubuh (IMT) sebelum hamil sebagian besar tidak berhubungan dengan komposisi HMO¹⁸, jumlah total HMO secara signifikan lebih rendah pada wanita dengan IMT antara 14–18 dibandingkan wanita dengan IMT antara 24–28.⁶ Studi terbaru dari Ferreira dkk, menunjukkan kebalikannya dengan menunjukkan bahwa IMT ibu sebelum hamil mempengaruhi komposisi HMO pada wanita sehat di kohort Brasil.⁸⁶ Dalam penelitian tersebut, IMT sebelum hamil dan berat badan sebelum hamil berkorelasi langsung dengan LNnT pada hari ke 2–8.⁸⁶ LNH juga ditemukan lebih rendah pada ibu yang mengalami obesitas.¹⁸ Binia dkk, menemukan bahwa wanita yang mengalami obesitas memiliki kadar *DSLNT-sialylated* yang lebih tinggi dalam ASI pada hari ke-2, dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal, yang memiliki kadar 3'SL lebih tinggi pada hari ke 60, 90, dan 120 setelah melahirkan.¹⁴⁰

Terlebih lagi, penambahan berat badan ibu yang lebih tinggi selama kehamilan dikaitkan dengan kadar 3'SL, DSLNT dan LNFP-III yang lebih tinggi dalam ASI pada hari ke-2 setelah melahirkan dibandingkan dengan wanita dengan penambahan berat badan yang lebih rendah selama kehamilan.¹⁴⁰ Pengaruh malnutrisi umum maupun defisit nutrisi spesifik dalam mempengaruhi sintesis HMO masih perlu diperdalam.

Lingkungan

Studi menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam profil oligosakarida antara lokasi geografis yang berbeda. Misalnya, jumlah LNnT di wilayah pedesaan Gambia berbeda dibandingkan dengan wilayah perkotaan di Gambia, perbedaan tersebut terjadi meskipun memiliki latar belakang genetik yang serupa, sehingga menunjukkan bahwa faktor lingkungan mungkin berperan penting.¹³

Variasi musiman juga mempengaruhi beberapa HMO (misalnya, LNFP III yang lebih tinggi pada musim gugur dan, dalam analisis multivariabel, LNnT yang lebih tinggi di musim dingin, juga DSLNT dan 6'SL yang lebih tinggi di musim semi).¹⁸ Sebuah penelitian terhadap 33 perempuan Gambia menemukan bahwa ibu menghasilkan lebih banyak HMO di musim kemarau (saat makanan lebih banyak), meskipun HMO individu tidak diperiksa. Para penulis berspekulasi bahwa asupan energi yang lebih tinggi pada musim kemarau mungkin bertanggung jawab atas sintesis HMO yang lebih tinggi.¹⁴¹

Diet

Pola makan ibu secara signifikan mengubah mikrobiota ASI, komposisi HMO, dan banyaknya *taxa* yang berhubungan dengan usus.¹⁴² *Fucosyllactose* berkorelasi positif dengan biji-bijian, *Lactosialotetraose* berkorelasi negatif dengan total protein sementara LNT berkorelasi positif dengan

total asupan energi.¹⁸ Diet tinggi lemak berhubungan dengan berkurangnya oligosakarida ASI sialilasi pada manusia dan tikus.¹⁴³ Pada satu bulan pascapersalinan, asupan lemak jenuh berbanding terbalik dengan LNT dan berhubungan positif dengan DFLNH. Sedangkan pada enam bulan pascapersalinan, tambahan gula dan total asupan gula berhubungan negatif dengan *fucodisialyllacto-N-hexaose* (FDSLNH).¹⁴⁴ Suplementasi dengan suplemen nutrisi berbasis lipid atau beberapa zat gizi mikro selama kehamilan dan pascapersalinan tidak meningkatkan HMO atau bioaktif protein ASI pada enam bulan pascapersalinan diantara wanita Malawi.¹⁴⁵ *Disiallylacto-N-hexaose* (DSLNH) lebih tinggi pada mereka yang mengonsumsi multivitamin.¹⁸ Asupan vitamin A berhubungan positif dengan HMO sialilasi.¹⁴⁶ Namun bertentangan dengan asumsi sebelumnya, penelitian dari Azad dkk, tidak menunjukkan korelasi antara pola makan ibu dan konsentrasi HMO, meskipun beberapa komponen menunjukkan hubungan yang relatif lemah.¹⁸

Durasi kehamilan

ASI dari ibu yang melahirkan bayi prematur dilaporkan memiliki konsentrasi oligosakarida yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan susu cukup bulan, terutama pada struktur sialilasi.^{6,8} ASI bayi prematur mengandung kadar HMO fukosilasi yang lebih rendah dibandingkan susu cukup bulan¹⁴⁷ dan tidak ditemukan perbedaan antara HMO netral dan

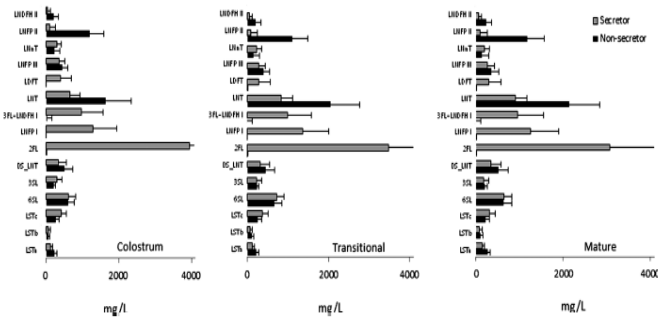
asam antara ASI bayi prematur dan aterm.¹⁴⁸ LNT lebih melimpah dan lebih bervariasi pada ASI wanita yang melahirkan prematur.¹⁴⁹ Temuan ini menimbulkan pertanyaan menarik apakah fortifikasi dengan HMO pada susu formula prematur akan mengurangi risiko NEC dan sepsis awitan lambat.

Durasi dan waktu laktasi

Jumlah dan komposisi HMO juga bervariasi selama masa menyusui. HMO muncul di cairan ketuban dan janin sudah terpapar HMO di dalam rahim.¹⁵⁰ Kolostrum, cairan kental berwarna kekuningan yang disekresikan oleh kelenjar susu beberapa hari sebelum dan sesudah melahirkan, mengandung sebanyak 20–25 g/L HMO.⁸ Seiring dengan matangnya produksi ASI, konsentrasi HMO menurun menjadi 5–25 g/L selama periode laktasi enam bulan.⁹

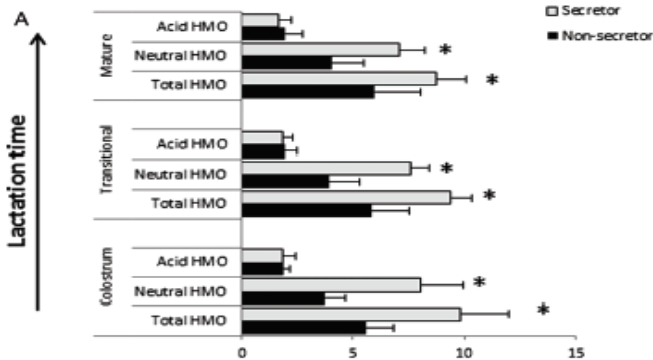
Kolostrum sangat kaya akan oligosakarida *sialylated*.¹⁵¹ Selama tahap awal laktasi, 2'FL, 3'SL, 6'SL, LNT, LNnT, LNFP I, LNFP V awalnya memiliki konsentrasi yang tinggi namun kemudian berkurang seiring berjalannya waktu.⁹ Sebaliknya, konsentrasi 3'FL meningkat seiring dengan laktasi.⁹ 6'SL merupakan bentuk dominan pada tahap awal laktasi; namun pada tahap selanjutnya (lebih dari 2–4 bulan), konsentrasi kedua *sialyllactose* menjadi serupa, dengan rata-rata kadar 3'SL menjadi lebih tinggi pada 4–8 bulan. Konsentrasi total HMO yang lebih tinggi dalam ASI pada periode awal pascapersalinan konsisten dengan fungsi perlindungan kolostrum dan ASI pada

saat bayi belum matang secara imunologis dan mikrobiota usus belum terbentuk sepenuhnya.¹¹⁰ Perubahan kadar HMO selama masa menyusui mungkin mencerminkan perubahan dalam tahap perkembangan bayi yang sedang tumbuh, dan kebutuhan akan komposisi spesifik dari HMO. Profil HMO menurut tahapan laktasi dan status Sekretor ditunjukkan pada Gambar 3.11 dan Gambar 3.12



Gambar 3.11. Perbedaan Profil HMO Berdasarkan Tahapan Laktasi dan Status Sekretor.

Sumber referensi no.139

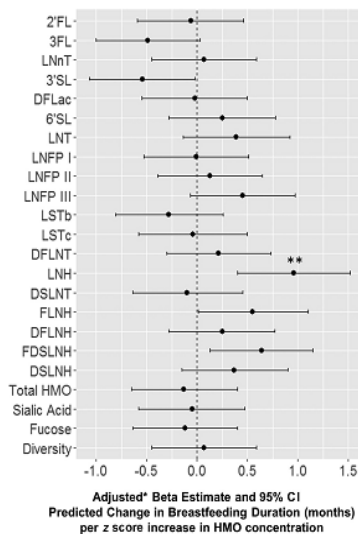


Gambar 3.12. Profil HMO Total, Netral, dan Asam Selama Laktasi Dalam g/L.

Sumber referensi no. 139

Durasi menyusui

Beberapa HMO berhubungan signifikan dengan durasi menyusui. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.13 di bawah, setiap peningkatan skor z pada LNH dikaitkan dengan peningkatan durasi menyusui sebesar satu bulan ($\alpha\beta = +0,96$ bulan; 95% CI: 0,40, 1,52 bulan), tidak bergantung pada waktu laktasi dan eksklusivitas menyusui, pengumpulan sampel, dan potensi perancu lainnya. *Disiallylacto-N-hexaose* (DSLNH) yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan durasi menyusui yang lebih lama ($\alpha\beta = +0,64$ bulan; 95% CI: 0,13 - 1,15 bulan) sedangkan hubungan terbalik ditemukan untuk 3'SL ($\alpha\beta = -0,54$ bulan; 95% CI: $-1.07, -0.02$ bulan).¹⁸



Gambar 3.13. Komposisi HMO dan Durasi Menyusui pada *CHILD Cohort*. Perkiraan efek mencerminkan perubahan durasi menyusui (dalam bulan) untuk setiap peningkatan skor z

dalam konsentrasi HMO. Garis menunjukkan 95% Cis dari model regresi linier. *Disesuaikan dengan waktu menyusui (minggu pascapersalinan), etnis, paritas, pendidikan, IMT, kualitas pola makan (Skor Indeks Makan Sehat), lokasi penelitian, dan eksklusivitas menyusui.

Sumber referensi no. 18

Faktor lain pada ibu

Usia ibu tidak berhubungan dengan komposisi HMO^{18,140}, namun konsentrasi DFLNT yang lebih rendah ditemukan pada ibu yang berusia lebih tua¹⁸. LSTc lebih tinggi dan DSLNH lebih rendah ditemukan pada ibu di Asia dibandingkan dengan ibu yang berkulit putih.¹⁸ Pengobatan ibu dan obat-obatan tampaknya berperan dalam komposisi HMO.⁸⁴ Sebaliknya, cara persalinan tidak mempengaruhi profil HMO.^{18,152}

Konsentrasi HMO telah terbukti berubah seiring dengan peningkatan paritas¹⁴³, dengan LNnT dan LNT yang lebih tinggi, dan 3'FL yang lebih rendah pada ibu multipara¹⁸. Demikian pula, Tonon dkk, menemukan korelasi positif antara paritas dan LNT dan LNnT dan korelasi negatif dengan 3'FL.¹⁵³ Ferreira dkk, juga menemukan bahwa ibu dengan anak kembar memiliki 2'FL sebagai komponen utama yang berkontribusi terhadap profil HMO.⁸⁶ Ada kemungkinan bahwa interval antar kehamilan mungkin berperan dalam hubungan ini, karena interval ini sebelumnya digambarkan berhubungan dengan perubahan dalam praktik pemberian ASI sehingga dapat dikaitkan dengan komposisi ASI.¹⁵⁴

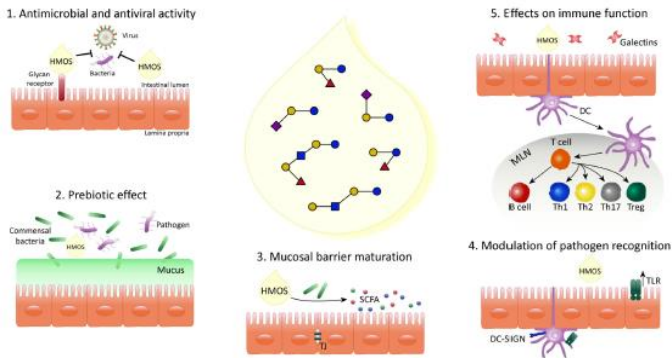
Namun, mekanisme yang menjelaskan hubungan antara paritas dan HMO masih belum jelas.

Faktor bayi

Sebuah penelitian menunjukkan ibu yang memiliki anak perempuan memiliki konsentrasi 2'FL yang jauh lebih tinggi dalam ASI dibandingkan ibu yang memiliki anak laki-laki.¹⁵³ Bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Azad dkk, yang menunjukkan jenis kelamin bayi dan berat lahir tidak berhubungan dengan komposisi HMO.¹⁸ Pengenalan makanan padat dikaitkan dengan kadar LNnT yang lebih tinggi dan 3'FL yang lebih rendah, sedangkan suplementasi susu formula dikaitkan dengan kadar 6'SL dan LST b yang lebih tinggi.¹⁸

Mekanisme aksi HMO

Penelitian menunjukkan bahwa HMO penting selama perkembangan bayi baru lahir.¹⁵⁵ HMO awalnya dikenal sebagai “faktor bifidus” prebiotik.⁶ Saat ini, HMO dikenal lebih dari sekadar “makanan mikrobiota”. HMO berkontribusi dalam membentuk mikrobiota cairan ketuban dan menentukan perkembangan mikrobiota bayi pasca kelahiran, kesehatan bayi, morbiditas, mortalitas, kesehatan orang dewasa¹⁵⁰ dan seperti yang baru-baru ini ditunjukkan, bahkan pada ibu^{6,80}. Fungsi umum HMO ditunjukkan pada Gambar 3.14.



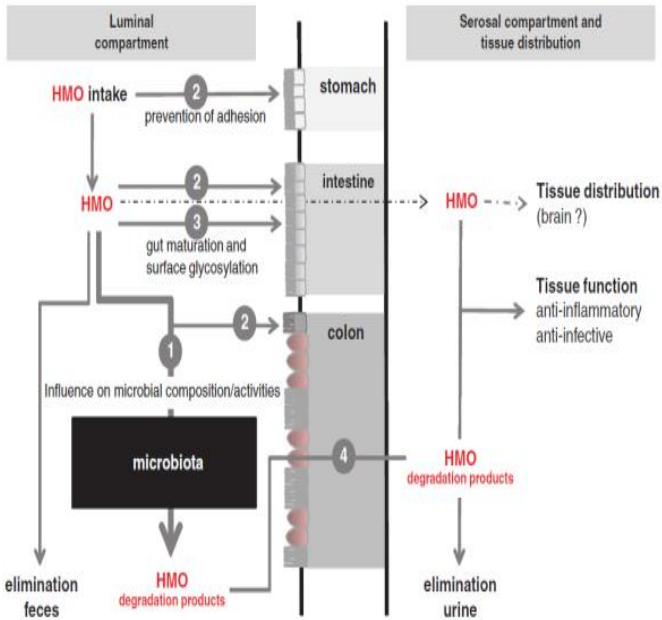
Gambar 3.14. Ikhtisar Skema Fungsi HMO.

Sumber referensi no. 97

Anti-infeksi

Bayi sangat rentan terhadap infeksi. Sebagian besar penyakit yang timbul pada masa bayi disebabkan oleh infeksi. Infeksi bakteri, virus, dan protozoa masih menjadi penyebab utama kematian bayi. HMO diduga memberikan perlindungan terhadap infeksi pada bayi yang mendapat ASI. Kesehatan saluran cerna dan fungsi sawar usus pada bayi merupakan garis pertahanan pertama pada kekebalan bawaan. Ada beberapa mekanisme yang diajukan mengenai fungsi anti-infeksi HMO, terutama karena HMO dianggap; (i) bertindak sebagai substrat pilihan untuk pertumbuhan bakteri “baik” terpilih di saluran pencernaan; (ii) bertindak sebagai molekul umpan yang berikatan dengan bakteri patogen, sehingga mencegah bakteri tersebut berikatan dengan permukaan inang; (iii) memodulasi

sistem imun melalui interaksi langsung. (Gambar 3.15).



Gambar 3.15. Tinjauan Metabolisme HMO dan Fungsi Potensial pada Bayi yang Menerima ASI. Angka 1 sampai 4 menunjukkan fungsi tertentu, yaitu (1) pengaruh terhadap komposisi dan/atau aktivitas mikrobiota, (2) pencegahan adhesi patogen, (3) efek langsung pada sel epitel dan (4) efek sistemik. Sumber referensi no. 156

Substrat pilihan untuk kolonisasi bakteri “baik” saluran cerna

Prebiotik didefinisikan sebagai “bahan yang difermentasi secara selektif dan menghasilkan perubahan spesifik, baik dalam komposisi dan/atau aktivitas mikroflora gastrointestinal, sehingga

memberikan manfaat bagi kesehatan tubuh”.¹⁵⁷ Definisi ini mensyaratkan bahwa prebiotik tahan terhadap asam lambung, tidak terhidrolisis oleh enzim inang dan tidak diserap di saluran cerna. HMO memenuhi ketiga kriteria tersebut mengingat tingkat penyerapan sebesar 1% dapat diabaikan dalam konteks khusus ini dan sebagian besar HMO mencapai usus halus bagian distal dan usus besar secara utuh dan dalam konsentrasi tinggi.¹⁵⁸ Manusia kekurangan enzim (sialidase dan fucosidases) yang memecah HMO; oleh karena itu HMO mencapai usus besar secara utuh, lalu dicerna oleh bakteri dalam mikrobiota usus.¹³⁷ HMO telah dianggap sebagai satu-satunya sumber karbon (prebiotik) untuk fermentasi bakteri yang dibutuhkan bayi yang diberi ASI.¹³⁷ Hal ini akan menentukan komposisi mikrobiota usus bayi yang sedang berkembang. Dengan demikian, HMO yang mengandung GlcNAc - faktor bifidus diperlukan untuk pertumbuhan *Bifidobacterium*.¹⁰¹ Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa hanya GlcNAc yang mengandung oligosakarida yang merupakan faktor bifidus yang efektif.¹⁵⁹ Bukti menunjukkan bahwa hanya spesies dan strain bakteri tertentu yang dapat mempertahankan pertumbuhan dan meningkatkan aktivitas metabolisme dengan memfermentasi glikan terlarut dalam ASI.¹⁶⁰ Studi metagenomik skala besar dan berbasis kultur saat ini menunjukkan bahwa *Bifidobacterium* adalah genus dominan dalam mikrobiota usus bayi yang diberi ASI, dalam

beberapa kasus mewakili sekitar 75% dari total bakteri.^{161,162} Spesies *Bifidobacterium* dan *Bacteroides* diketahui memetabolisme HMO dengan efisiensi tinggi dibandingkan dengan spesies bakteri lain seperti *E. coli*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Enterococci*.¹⁶³ Jumlah berlebihan *Bifidobacterium* di lingkungan ini kurang terlihat pada bayi yang diberi susu formula, yang menunjukkan mikrobiota yang lebih beragam.¹⁶⁴ Oleh karena itu, tidak tepat untuk menyebut HMO sebagai “bifidogenik” karena mereka memacu pertumbuhan *Bifidobacterium* tertentu, tetapi tentu semua. Beberapa *Bifidobacterium* lebih mampu mengonsumsi HMO dibandingkan yang lain. *Bifidobacterium longum subsp. infantis* ditemukan lebih baik mengkolonisasi pada usus bayi prematur dibandingkan *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* bila diberikan bersamaan dengan ASI, kemungkinan besar disebabkan oleh kapasitas *B. longum subsp. infantis* mengonsumsi spektrum HMO yang luas.¹⁰⁵

Bifidobacterium membantu perkembangan sistem kekebalan bawaan dan kekebalan yang didapat, meningkatkan pengawasan dan mengurangi peradangan.¹⁶⁵ Banyaknya *Bifidobacterium* yang mendominasi dalam usus bayi juga menyebabkan penurunan pH gastrointestinal melalui produksi asam lemak rantai pendek (short chain fatty acids; SCFA, khususnya asetat), yang secara signifikan mengurangi pH kolon usus dan meningkatkan fungsi sawar usus.¹⁶⁶ SCFA juga dapat berinteraksi dengan

reseptor SCFA, yaitu GPR41 dan GPR43, untuk meningkatkan sekresi polipeptida YY (Peptide YY, PYY) dan peptida mirip glukagon (Glucagon like peptide-1, GLP-1) di usus.^{167,168} Hal ini, pada gilirannya, mengurangi pertumbuhan bakteri patogen, seperti *E. Coli* dan *Clostridium perfringens*.¹⁶⁹

Metabolit yang dihasilkan oleh HMO secara tidak langsung dapat mendukung pertumbuhan anggota mikroba spesies lain (yaitu *B. fragilis* atau *E. coli*). Interaksi ini, seperti dalam kaskade “*cross feeding*” telah ditemukan antara strain *B. adolescentis* dan bakteri penghasil butirrat yang diisolasi dari usus manusia.¹⁷⁰ Dengan demikian, *Enterococcus* dan *Veillonella* mungkin tidak mendegradasi HMO, namun mungkin mampu memanfaatkan produk penguraian sebagian atau produk akhir fermentasi yang dihasilkan oleh bakteri usus lain, seperti *Bifidobacterium* dan *Bacteroides*.¹⁷¹ Proses ini dapat menimbulkan beberapa efek metabolik; antara lain dapat meningkatkan pertumbuhan bayi dan memberikan efek manfaat pada berbagai organ (seperti hati, saluran pernafasan dan saluran kemih serta otak, termasuk peningkatan perkembangan saraf dan kecerdasan jangka panjang).^{79,172,173}

Molekul umpan bagi bakteri patogen

Ada dua mekanisme penghambat potensial adesi patogen atau mencegah berikatan dengan permukaan inang.

- A. HMO adalah analog reseptor terlarut dari karbohidrat di permukaan sel epitel, dan bersaing dengan ligan epitel untuk berikatan dengan patogen melalui ikatan protein pada patogen (lektin atau *haemmagglutinin*). Kolonisasi dan invasi memerlukan perlekatan trofozoit pada mukosa inang. Banyak dari patogen ini menggunakan lektin, protein pengikat glikan, untuk menempel pada glikan tertentu di permukaan epitel, yang seringkali merupakan langkah awal yang penting untuk menginvasi inang dan menyebabkan penyakit. Beberapa lektin memerlukan mitra pengikat glikannya untuk bersialilasi; lektin lain bergantung pada Fuc yang terhubung secara spesifik sebagai bagian dari ligan glikannya. Patogen lain menggunakan lektin yang berbeda dan mampu mengekspresikan banyak lektin untuk meningkatkan peluang mereka menjajah inang. Satu HMO saja tidak dapat memblokir semua lektin yang berbeda dan menangkis berbagai macam penyusup yang telah dan telah dialami oleh bayi sepanjang evolusi. Tekanan seleksi ini mungkin memberikan satu penjelasan mengapa ASI tidak hanya mengandung satu, namun lebih dari 100 HMO yang berbeda secara struktural.¹⁰⁹
- B. HMO juga dapat mengatur ekspresi gen yang terkait dengan enzim yang mengubah glikoma permukaan sel yang dapat mengganggu adhesi,

proliferasi, dan kolonisasi patogen.¹⁷⁴ Penelitian lain telah mengonfirmasi bahwa HMO secara langsung memodulasi respons sel epitel usus. HMO mengurangi pertumbuhan sel dan menginduksi diferensiasi dan apoptosis pada sel epitel usus manusia (intestinal epithelial cell, IEC) yang dikultur seperti HT-29 dan Caco-2 dengan mengubah gen siklus sel yang berhubungan dengan pertumbuhan.¹⁷⁵ Demikian pula, ekspresi faktor pematangan mukosa dipromosikan dalam kultur usus janin setelah paparan HMO yang diisolasi dari kolostrum.^{176,177} Pengamatan dari berbagai penelitian *in vitro* menunjukkan dengan kuat bahwa HMO dapat berinteraksi langsung dengan IEC bayi, mempengaruhi ekspresi gen dan memprogram ulang siklus sel serta glikosilasi permukaan sel.¹⁷⁵

Modulasi sistem kekebalan tubuh

Di antara berbagai fungsi HMO yang telah dijelaskan di atas, imunomodulasi adalah salah satu yang paling luar biasa.¹⁷⁸ HMO memodulasi respon imun secara tidak langsung, dengan mengubah komposisi mikrobiota usus bayi, dan secara langsung, dengan mempengaruhi sel imun pada tingkat sistemik, setelah memasuki sirkulasi darah. Tingkat penyerapan HMO dari saluran pencernaan telah dilaporkan sekitar 1%¹⁷⁹ dan kadar sistemiknya diperkirakan berada dalam kisaran 10–100 µg/mL¹⁸⁰,

yang mungkin cukup untuk berinteraksi dengan reseptor sel.

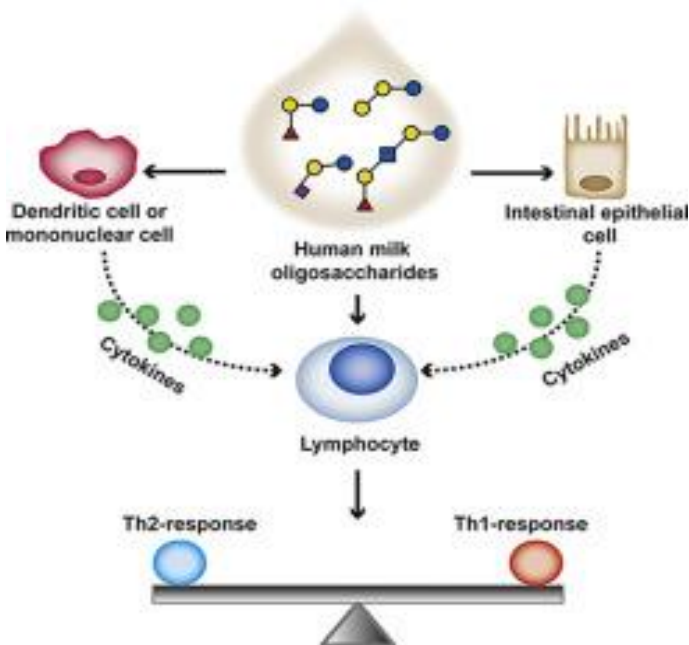
Sebagian besar aktivitas HMO terfukosilasi yang dilaporkan sejauh ini bersifat mempromosikan Th2 dan, dengan demikian, umumnya bersifat anti-inflamasi. Oligosakarida terfukosilasi menurunkan kadar IL-12 dan IFN- γ yang berasal dari makrofag proinflamasi, dan meningkatkan kadar IL-10, yang dapat mengurangi proinflamasi yang mendorong polarisasi Th2 secara *in vitro*. LNFP III terbukti secara signifikan meningkatkan respons Th2 secara *in vivo* dan *in vitro* dengan meningkatkan rekrutmen makrofag penekan dan pematangan sel dendritik 2 (DC2), sehingga mendorong sel T-helper (sel CD4 β) untuk menghasilkan peningkatan kadar IL-4. dan penurunan kadar proinflamasi IFN-g.¹⁸¹ LNFP III menstimulasi makrofag untuk memainkan peran penting dalam menurunkan regulasi respon imun Th1 dan mempertahankan respon Th2 secara *in vivo*. Khususnya, HMO terfukosilasi mengatur hemostasis dengan menekan peradangan yang disebabkan oleh trombosit pada bayi ASI. *Lactodifucotetraose* (LDFT) terbukti menekan pelepasan protein proinflamasi turunan trombosit yang diinduksi oleh trombin, yang dengan mempengaruhi neutrofil, endotel, dan leukosit, dapat memicu peradangan pembuluh darah.¹⁸²

2'FL menurunkan kadar mRNA dan CD14 terikat membran, yang merupakan koreseptor untuk lipopolisakarida bakteri. Hal ini menyebabkan

melemahnya peradangan yang disebabkan oleh lipopolisakarida bakteri akibat infeksi oleh spesies *E. coli* yang menyebabkan diare dan penyakit urologi.¹⁸¹ Selain itu, 2'FL dan LNFP I, yang juga mengandung *α*1,2-linked fucose, secara substansial mengurangi proliferasi LPS-sel mononuklear teraktivasi (MNC) pada orang sehat, dan pada pasien dengan *multiple sclerosis*, yang dijadikan model penyakit inflamasi kronis.¹⁸¹

Proporsi HMO yang tersialilasi (HMO asam, aHMO) dalam ASI dilaporkan sekitar 12–14%¹⁶ atau 30%¹⁶⁹ Pengaruh sialil oligosakarida sebagai pendorong Th2 telah diketahui secara *in vitro* menggunakan darah manusia. Fraksi HMO yang mengandung satu atau dua residu asam sialat secara signifikan mengurangi pembentukan kompleks platelet-neutrofil (*platelet-neutrophil complex*, PNC) dan aktivasi neutrofil.¹⁸³ Hasil ini mengarahkan pada kesimpulan bahwa HMO berpartisipasi dalam menurunkan regulasi peradangan dan berperan positif dalam pencegahan *necrotizing enterocolitis* (NEC) pada bayi baru lahir yang diberi ASI.¹⁸⁴ Peran anti-inflamasi dari spesies spesifik HMO, 3'SL terbukti meningkatkan respons Th2 melalui pengenalan pola peptidoglikan 3 (PGlyRP3) yang memediasi penurunan IL-8 dan ekspresi gen TNF- α pada sel Caco-2.¹⁸⁵ Di sisi lain, stimulasi sel dendritik CD11c⁺ kelenjar getah bening mesenterika oleh 3'SL mengakibatkan pelepasan sitokin yang mendorong pergeseran sel T-helper terhadap fenotipe Th1 dan

Th17.¹⁸⁶ Selain itu, 6'SL terbukti menghambat sel mast yang teraktivasi IgE secara *in vitro*.¹⁸⁷ 195 Namun, mekanisme yang mendasari dampak ini belum diteliti.



Gambar 3.16. HMO Menyeimbangkan Respon Th1-Th2.

Sumber referensi no. 178

Meskipun perubahan komposisi mikrobiota bayi atau respon sel epitel usus yang dimediasi HMO secara tidak langsung dapat mempengaruhi sistem kekebalan bayi, banyak penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa HMO juga secara langsung memodulasi respon imun. HMO mempunyai banyak fungsi imunomodulator yang mempengaruhi

kesehatan anak.¹⁸⁸ HMO dapat bekerja secara lokal, pada sel-sel jaringan limfoid yang berhubungan dengan mukosa, atau pada tingkat sistemik, ketika 1% HMO diserap dan mencapai sirkulasi sistemik.¹⁰⁶ HMO mengubah respon sistem kekebalan tubuh dengan mengalihkan respons sel T ke produksi sitokin Th1/Th2 yang seimbang.¹⁸⁰ HMO menurunkan kadar protein sitokin, seperti IL-8, IL-6, *monocyte chemoattractant protein-1/2* dan IL-1 α , sekaligus meningkatkan kadar sitokin yang terlibat dalam perbaikan jaringan dan homeostasis.¹⁸¹

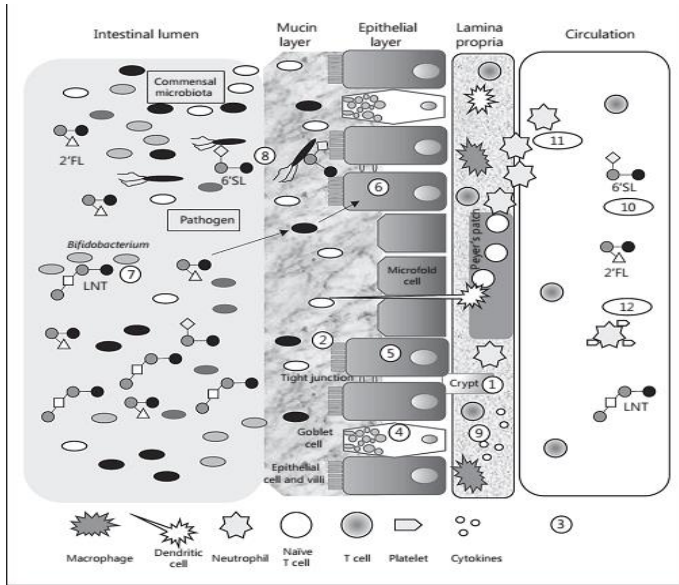
Bakteri patogen gram negatif dapat mengaktifkan peradangan mukosa melalui pengikatan LPS ke *toll-like receptor* (TLR4) di IEC. Dalam kondisi *in vitro*, IEC dipaparkan strain *E. coli* enterotoksigenik untuk mengevaluasi efek penghambatan pengobatan HMO terhadap sekresi IL-8. Kedua pengobatan (campuran HMO atau 2'FL tunggal) berhasil menurunkan stimulasi IL-8 yang bergantung pada LPS melalui pelemahan induksi CD14. Ekspresi CD14 memediasi stimulasi LPS-TLR4 pada jalur inflamasi “faktor penghambat migrasi makrofag” melalui penekanan sitokin yang memberi sinyal 2/transduser sinyal dan aktivator transkripsi (STAT) 3/NF- κ B.¹⁸¹

Pemberian HMO juga menunjukkan penghambatan pertumbuhan *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus grup B*). Aktivitas bakteriostatik ini dimediasi melalui aksi glikosiltransferase yang diduga memberikan

resistensi terhadap oligosakarida.¹⁸⁹ Terapi dengan 2'FL melemahkan sebagian besar invasi *C. jejuni* dan menurunkan pelepasan IL-8 dan IL-1 β sebesar 80–90%, serta menurunkan kadar kemoatraktan netrofil protein inflamasi *macrophage inflammatory protein 2* (MIP 2).¹⁹⁰

Struktur spesifik HMO diduga memodulasi sinyal bakteri dan virus pada sel epitel dan/atau sel dendritik (dendritic cell, DC).¹⁷⁸ Misalnya, 2'FL memodulasi ekspresi CD14 pada enterosit manusia, sehingga melemahkan LPS yang menginduksi peradangan *in vitro*.¹⁸¹ 2'FL dan 3'FL mampu memodulasi TLR-3 dan menimbulkan efek anti-inflamasi, sementara paparan 2'FL menghambat peradangan melalui TLR-4.¹⁸¹ Selain itu, telah ditunjukkan bahwa HMO, khususnya 2'FL dan 3'FL berinteraksi langsung dengan DC, melalui molekul adhesi antar sel spesifik sel Dendritik-3-Grabbing Non-integrin (DC-SIGN) yang juga penting dalam sistem kekebalan tubuh.^{191–193}

Dirangkum dalam Gambar 3.17 adalah hasil dari kumpulan bukti yang menunjukkan bahwa HMO secara langsung dan tidak langsung mempengaruhi fungsi kekebalan mukosa dan sistemik bayi. Secara umum, kesehatan usus dan fungsi sawar dianggap sebagai garis pertahanan pertama dalam kekebalan bawaan. HMO mengurangi proliferasi sel kriptus usus, meningkatkan pematangan sel usus, dan meningkatkan fungsi penghalang.¹⁹⁴



Gambar 3.17. Mekanisme Potensial Dimana HMO Mempengaruhi Fungsi Kekebalan Tubuh Inang.

HMO mempengaruhi imunitas bawaan melalui penghalang epitel; HMO mengurangi proliferasi sel kript usus (1), meningkatkan pematangan sel usus (2), meningkatkan fungsi sawar (3), dan dapat mempengaruhi fungsi sel goblet (4), seperti yang ditunjukkan pada galakto-oligosakarida. Selain itu, HMO mempengaruhi ekspresi gen imun epitel baik secara langsung (5) dan tidak langsung melalui mikrobiota (6). HMO berfungsi sebagai prebiotik untuk mendorong pertumbuhan bakteri sehat, termasuk spesies *Bifidobacterium* dan *Bacteriodes* (7), dan HMO menghambat infeksi oleh bakteri dan virus dengan cara mengikat patogen di lumen atau dengan menghambat pengikatan reseptor glikan di permukaan sel (8). HMO mempengaruhi populasi sel kekebalan dan sekresi sitokin (9). HMO juga diserap ke dalam darah (10), yang mempengaruhi pengikatan monosit, limfosit, dan neutrofil ke sel endotel (11) dan pembentukan kompleks trombosit-neutrofil (12). Sumber referensi no. ⁹³

Perkembangan otak

HMO telah ditemukan penting untuk perkembangan otak. Sejumlah bukti menunjukkan bahwa perkembangan otak dan kognitif sebagian bergantung pada gangliosida yang mengandung Sia dan poli-Sia yang mengandung glikoprotein.¹⁹⁵ Selain fungsi-fungsi utama ini, peran oligosakarida sialilasi, yaitu asam *N-asetilneuraminat* yang mengandung oligosakarida, pada otak awal pertumbuhan telah didalilkan dari penelitian pada hewan.¹⁹⁵ Produk metabolisme HMO seperti asam sialat meningkatkan produksi gangliosida, yang merupakan komponen penting dari reseptor membran dan permukaan sel sistem saraf, meningkatkan transmisi saraf, dan sinaptogenesis.¹⁹⁶ Diet 2'FL mengganggu domain kognitif dan meningkatkan pembelajaran dan memori dalam hewan pengerat. Lebih lanjut, 3'SL dan 6'SL, mendukung komunitas mikrobiota normal dan respons perilaku selama paparan stresor, yang berpotensi melalui efek pada poros mikrobiota-otak usus.¹⁹⁷

Alergi

Bahkan pada konsentrasi rendah (1 µg/mL), terdapat bukti bahwa HMO mampu secara langsung meningkatkan maturasi respons limfosit Th1.¹⁷⁹ Jumlah limfosit CD3+CD4+ dan CD3+CD8+ yang memproduksi interferon-γ serta IL-13 penghasil CD3+CD8+ meningkat ketika sel T darah tali pusat terpapar HMO yang tersialiasi.¹⁸⁰ Dalam konteks

yang berbeda, HMO perlu difukosilasi dan disialilasi untuk mengurangi adhesi dan aktivasi leukosit yang dimediasi selektin, yang mungkin melindungi bayi yang diberi ASI dari respons imun yang berlebihan.¹⁰⁹

Zehra dkk, menunjukkan bahwa 2'FL dan 6'SL memodulasi respons sel epitel manusia terkait penyakit alergi dengan cara yang berbeda.¹⁹⁸ 6'SL menghambat pelepasan kemokin IL-8 dan CCL20 yang dilepas oleh T-84 dan HT-29 yang distimulasi oleh kompleks antigen-antibodi TNF- α atau PGE-2; efek yang bergantung pada PPAR γ dan berhubungan dengan penurunan aktivitas faktor transkripsi AP-1 dan faktor nuklir kappa-peningkat rantai cahaya sel B (teraktivasi) NF- κ B. Sebaliknya, 2'FL secara selektif menghambat pelepasan CCL20 kemokin (motif C-C) sebagai respons terhadap kompleks antigen-antibodi dalam peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor γ (PPAR γ). Temuan ini memperkuat konsep bahwa oligosakarida yang berbeda secara struktural memiliki aktivitas biologis yang berbeda.¹⁹⁸

HMO sialilasi juga mengurangi produksi IL-4 pada sebagian limfosit pasien dewasa dengan alergi kacang, yang mengarah pada kesimpulan bahwa HMO sialilasi tertentu dapat berkontribusi terhadap pencegahan alergi.¹⁸⁰ Perawatan oral harian dengan 2'FL melemahkan gejala alergi makanan di model mulut dengan menginduksi sel pengatur IL-10+ dan stabilisasi tidak langsung sel mast.¹⁸⁷ HMO diasumsikan meningkatkan keragaman dan stabilitas

mikrobiota usus juga mendukung pematangan sistem kekebalan tubuh.¹⁹⁹

Pengaruh Ibu

Sejauh ini, seluruh potensi manfaat HMO berhubungan dengan bayi yang diberi ASI. Namun, ada kemungkinan bahwa HMO juga mempengaruhi ibu menyusui dan mekanisme dasarnya mungkin serupa. Bakteri yang diinduksi oleh HMO juga dapat dianggap sebagai bakteri komensal potensial yang memodulasi komposisi ASI atau patogen penyebab penyakit seperti mastitis. *Staphylococcus*, misalnya, adalah penyebab utama mastitis, yang didefinisikan sebagai peradangan pada payudara yang berhubungan dengan kemerahan, bengkak, nyeri saat menyusui, dan terkadang demam atau gejala mirip flu.²⁰⁰ Beberapa strain *Staphylococcus* berikatan dengan 2'FL dalam sebuah pengujian berbasis biosensor, namun apakah 2'FL atau HMO lainnya berinteraksi dengan strain *Staphylococcus* untuk mengurangi atau meningkatkan risiko mastitis tidak diketahui. HMO spesifik dan fungsinya ditunjukkan pada Tabel 3.6.

Tabel 3.6. H
MO Spesifik dan Fungsinya

2'FL	<p><i>Bifidobacterium</i> mendominasi microbiota awal usus pada bayi yang diberikan ASI.¹²</p> <p>Memblokir pertumbuhan <i>Enterobacteriaceae</i>.²⁵</p> <p>Secara <i>in vitro</i> melemahkan 80% invasi <i>C. jejuni</i> terkait diare.²⁰¹</p> <p>Kejadian diare <i>Campylobacter</i> lebih rendah.²⁰¹</p> <p>Menurunkan pelepasan sinyal proinflamasi mukosa.¹⁹⁰</p> <p>Memblokir adhesi <i>E. coli</i> ke sel Caco-s.²⁰²</p> <p>Melemahkan derajat keparahan NEC dengan meningkatkan perfusi mesenterika di usus neonatal pada model tikus percobaan NEC.²⁰³</p> <p>Memodulasi respon sel epitel manusia terhadap penyakit alergi dengan cara yang berbeda dengan menghambat CCL20 sebagai respon terhadap kompleks antigen-antibodi dengan cara yang bergantung pada PPARy.¹⁹⁸</p> <p>Menghambat peradangan yang dimediasi lipopolisakarida selama invasi <i>enterotoxigenic E.coli</i> (ETEC).¹⁷⁶</p> <p>Meningkatkan respon imun humoral dan selular terhadap vaksinasi pada tikus.²⁶</p> <p>Meningkatkan pembelajaran dan memori pada hewan pengerat.²⁰⁴</p> <p>Peningkatan respon adaptif setelah reseksi usus pada model murine. Suplemen 2'FL meningkatkan penambahan berat badan setelah reseksi ile-cecal dan mendorong perubahan histologis pada mukosa usus yang sesuai untuk adaptasi.²⁰⁵</p>
3'FL	<p>Mempengaruhi skor WAZ minggu ke-20.¹⁴¹</p>

LNFP I	<p>Tinggi kadarnya pada bayi yang tidak memiliki hari sakit atau memiliki morbiditas rendah.¹⁸⁸</p> <p>Mempengaruhi komposisi tubuh.⁸⁴</p> <p>Menurunkan angka kematian bayi pada bayi yang terpajan HIV selama menyusui.¹⁸⁸</p>
3'SL	<p>Mendukung komunitas microbiota normal dan respon perilaku selama paparan stressor, yang berpotensi melalui efek pada aksis microbiota usus – otak.¹⁹⁷</p>
6'SL	<p>Memblokir pertumbuhan <i>nterobacteriaceae</i>²⁵</p> <p>Memblokir adhesi <i>E. coli</i> ke sel Caco-s.²⁰²</p> <p>Memodulasi respon sel epitel manusia terhadap penyakit alergi dengan cara yang berbeda dengan menghambat pelepasan kemokin (IL-8 dan CCL 20) dari sel T-84 dan HT-29 yang distimulasi dengan kompleks antigen-antibodi TNFα atau PGE-2, efek yang bergantung pada PPARy dan terkait dengan penurunan aktivitas faktor transkripsi AP-1 dan faktor nuklir kappa-peningkat rantai cahaya sel B teraktivasi NF-kB.¹⁹⁸</p> <p>Mendukung komunitas microbiota normal dan respon perilaku selama paparan stresor, melalui efek pada aksis microbiota usus – otak.¹⁹⁷</p>
LNnT	<p>Memblok pertumbuhan <i>Enterobacteriaceae</i>²⁵</p> <p>Berhubungan terbalik dengan massa lemak tubuh pada usia 6 bulan.⁸⁴</p>

BAB IV

HUBUNGAN HMO DENGAN KESEHATAN BAYI

HMO dan Pertumbuhan bayi

Penelitian menunjukkan bahwa HMO penting selama perkembangan bayi baru lahir. Mekanisme kerja HMO meliputi stimulasi pertumbuhan bakteri komensal di usus¹², aktivitas antimikroba dan antivirus²⁵, pematangan penghalang mukosa, modulasi pengenalan patogen dan efek pada fungsi kekebalan tubuh²⁶. HMO baru-baru ini dikaitkan dengan pertumbuhan pada awal masa bayi, dengan asumsi HMO berpotensi memberikan efek positif pada mikrobiota dan sistem kekebalan bayi.²⁷

HMO spesifik dan/atau jalur glikosiltransferase spesifik dapat mengubah komposisi ASI menjadi profil yang lebih protektif yang dikaitkan dengan tingkat infeksi/peradangan yang lebih rendah, dan memungkinkan bayi untuk menginvestasikan energinya dalam pertumbuhan.¹⁴¹ HMO juga mungkin memiliki efek yang lebih langsung pada pertumbuhan bayi dan komposisi tubuh, karena mempengaruhi respons sel epitel di usus.¹⁰⁹ Ada kemungkinan juga bahwa HMO tampaknya terkait dengan pertumbuhan bayi dan komposisi tubuh karena variasi alami dari waktu ke waktu.⁸⁴ HMO dan komponen fukosilasinya mendukung peningkatan

Bifidobacterium, yang mendominasi mikrobiota bayi yang diberi ASI.²⁰⁶ HMO diperkirakan membantu pertumbuhan dan kemanjuran metabolik mikrobioma bayi yang sedang berkembang.²⁰⁷ Mikrobioma usus telah dikaitkan dengan kelebihan berat badan dan obesitas²⁰⁶, yang menyebabkan sebuah teori bahwa HMO tertentu mungkin mempengaruhi perkembangan kelebihan berat badan dan obesitas secara tidak langsung dengan mengubah struktur atau fungsi mikrobioma usus¹⁷¹. Gridneva dkk, menunjukkan juga hubungan HMO dengan komposisi tubuh bayi.²⁰⁸ Konsentrasi HMO berhubungan positif dengan massa otot bayi dan negatif dengan adipositas.²⁰⁸

HMO mempunyai arti penting dalam kesehatan bayi dan status gizi. Beberapa penelitian menunjukkan peran HMO dalam kesehatan bayi melalui perkembangan mikrobiota usus melalui mekanisme selektif sifat anti-adhesi terhadap bakteri patogen²⁰⁹, sehingga bakteri menguntungkan dapat berikatan dengan epitel usus dan menurunkan pH usus yang disebabkan oleh asam lemak rantai pendek yang diproduksi oleh bakteri untuk memperkuat fungsi penghalang usus²¹⁰ serta modulasi sistem kekebalan tubuh dengan membatasi ikatan limfosit, monosit, dan neutrofil ke sel epitel.²¹¹

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa zat non-gizi dalam ASI mempengaruhi pertumbuhan dan komposisi tubuh pada awal kehidupan. HMO baru-baru ini dikaitkan dengan

pertumbuhan pada awal masa bayi. Davis dkk. dalam penelitian dengan 33 pasangan ibu/bayi di Gambia pada 4, 16, 20 minggu pascapersalinan menunjukkan bahwa kelimpahan relatif 3'SL memberikan kontribusi positif sedangkan LSTc memberikan kontribusi negatif terhadap WAZ pada minggu ke-20.¹⁴¹ Artinya semakin tinggi proporsi 3' SL yang dihasilkan ibu pada usia 4 hingga 20 minggu semakin besar skor WAZ bayinya pada minggu ke-20.

Larsson dkk, dalam penelitian terhadap 30 bayi yang disusui menunjukkan bahwa 2'FL, HMO yang paling melimpah, berhubungan positif dengan kecepatan berat badan 0 – 5 bulan ($p=0,015$). Terdapat arah serupa untuk hubungan dengan perubahan WAZ sejak lahir hingga 5 bulan, namun tidak mencapai signifikansi statistik. Difucosyllactose (DFLac) juga berhubungan positif dengan kecepatan berat ($p=0,048$). Sebaliknya, LNnT menunjukkan hubungan terbalik dengan kecepatan beban ($p=0,009$). Total fukosa yang terikat HMO berhubungan positif dengan kecepatan berat badan 0–5 bulan ($p=0,005$), sedangkan total HMO berhubungan positif dengan kecepatan berat badan 0–5 bulan ($p=0,016$). Baik untuk fukosa terikat HMO total maupun HMO total, diamati adanya arah yang sama untuk hubungan dengan perubahan WAZ sejak lahir hingga 5 bulan, namun tidak mencapai signifikansi statistik. Ketika menggabungkan Sekretor dan non Sekretor, keragaman HMO masih

berbanding terbalik dengan kecepatan berat ($p=0,023$).²⁷

Alderete dk, dalam studi kohort yang melibatkan 25 pasangan ibu-bayi dalam observasi sembilan bulan menunjukkan bahwa dalam satu bulan, setiap peningkatan 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LNFP I dikaitkan dengan penurunan berat badan bayi sebesar 0,40 kg. Sementara pada bulan ke-enam, setiap peningkatan LNFP I sebesar 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dikaitkan dengan penurunan berat badan bayi sebesar 1,11 kg ($p=0,03$).⁸⁴ Sebaliknya, penelitian di Singapura yang dilakukan oleh Sprenger dkk, pada 50 ibu pada 30, 60, 120 hari post partum tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada berat badan, panjang badan, indeks massa tubuh dan lingkar kepala bayi yang mengonsumsi ASI dengan konsentrasi dan komposisi HMO terkait FUT2 rendah atau tinggi.²¹²

Loutet dkk,²¹³ melakukan studi kohort di Dhaka, Banglades terkait hubungan HMO dengan dan pertumbuhan bayi (skor panjang-untuk-usia (LAZ) dan berat-untuk-panjang (WLZ) z-skor) pada usia 12 bulan pascakelahiran. Konsentrasi HMO diukur dalam 13 \pm 1 minggu sampel pascapersalinan, pengukuran antropometri bayi dilakukan segera setelah kelahiran dan pada 12 bulan pascapersalinan pada 192 pasangan ibu dan bayi. Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa konsentrasi 6'SL, LNnT, HMO non-sialilasi non-fukosilasi berbanding terbalik dengan LAZ pada usia 12 bulan. Lebih lanjut konsentrasi HMO non-sialilasi fukosilasi

berhubungan positif dengan LAZ pada usia 12 bulan. Asosiasi ini kuat dalam analisis yang terbatas pada bayi yang secara eksklusif/dominan diberi ASI selama 3 (atau 6) bulan pertama.

Studi obeservasional di Amerika Serikat mengamati perubahan longitudinal HMO dan hubungannya dengan pertumbuhan bayi sampai usia 24 bulan. Sebanyak 24 HMO dikuantifikasi dalam sampel yang diambil pada 2 minggu (n=107), 6 minggu (n=97) dan 3 bulan (n=76). Panjang badan, berat badan, dan lingkar kepala diukur pada 8 titik waktu, sampai 24 bulan. Velositas berat badan dan tinggi badan lebih baik secara bermakna berhubungan dengan status Lewis negatif. Konsentrasi 3'GL, 3FL, 6'GL, DSNLT, LNFP-II, LNFP-III, LNT, LSTb berhubungan negatif dengan velositas panjang badan.²¹⁴ Mansell dkk, pada tahun 2023 mempublikasikan hasil studi longitudinal dari 292 sampel ASI enam minggu pascapersalinan hingga usia 4 tahun.²¹⁵ Konsentrasi 19 HMO diukur menggunakan *high-performance liquid chromatography* (HPLC) dan status sekretor ibu (n=221 sekretor) ditentukan dari konsentrasi 2'FL. Studi tersebut menunjukkan bahwa status sekretor ibu tidak berhubungan dengan skor antropometri hingga usia empat tahun. Kadar 2'FL yang lebih tinggi berhubungan dengan berat badan yang lebih besar [$\beta=0,91$ 95% CI (0.17, 1.65)] dan panjang [$\beta= 1.22$, (0.25, 2.20)] pada anak yang lahir dari ibu sekretor. Kadar LNT yang lebih tinggi berhubungan dengan

berat badan yang lebih besar [$\beta=0,22$, (0,02, 0,41)] dan panjang ($\beta=0,30$, (0,07, 0,53)] di antara anak-anak yang lahir dari keluarga nonsekretor ibu.

Suatu tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 245 artikel, 27 di antaranya dimasukkan dalam tinjauan sistematis dan 12 dalam meta-analisis dilakukan oleh Mulinge dkk.²¹⁶ Meta-analisis mengungkapkan heterogenitas yang substansial antar penelitian, $I^2 = 97,3\%$. *Pooled effect* sebesar 0,21 (95% CI; -0,41–0,83), $p = 0,484$, menunjukkan bahwa sekretor memiliki konsentrasi HMO yang lebih tinggi, meskipun perbedaan tidak secara statistik bermakna. Kecepatan pertumbuhan berkorelasi dengan HMO fukosilasi dan sialilasi konsentrasi, dengan konsentrasi yang lebih rendah dikaitkan dengan stunting.

HMO dan Alergi

Jenis HMO yang berbeda akan mempengaruhi dan meningkatkan persentase strain mikroba tertentu di usus. Misalnya, peningkatan 2'FL dan penurunan 6'SL akan mempengaruhi komposisi mikrobiota yang akan memodulasi perkembangan risiko alergi.²¹⁷

Efek dari berbagai jenis HMO dalam pencegahan alergi telah diamati secara tidak konsisten. Siziba, dkk menyelidiki efek HMO yang diukur pada 6 minggu dan 6 bulan pascakelahiran dan perkembangan alergi pada usia dua tahun.²¹⁸ Dalam studi ini ditemukan bahwa LNnT dalam ASI enam minggu pascapersalinan dikaitkan dengan eksim pada

anak usia 2 tahun dan 3'SL dalam ASI enam bulan pascapersalinan di antara ibu non-sekretor dikaitkan dengan eksim pada usia 1 tahun. Namun, asosiasi ini menjadi tidak signifikan setelah disesuaikan untuk beberapa pengujian.

Lodge dkk, menganalisa hubungan profil HMO dari 285 ibu dan penyakit alergi pada anak di bawah usia 18 tahun dalam *high-allergy-risk Melbourne Atopy Cohort Study*.²¹⁹ Sembilan belas HMO diukur dan diketahui bahwa dibandingkan dengan bayi yang mendapat ASI dengan profil Lewis HMO netral, paparan Lewis HMO asam berhubungan dengan risiko penyakit alergi dan asma yang lebih tinggi saat kanak-kanak (odds rasio asma saat usia 18 tahun, 5,82; 95% CI, 1,59–21,23). Penelitian observasional ini mendukung teori modifikasi alergi efek paparan HMO pada 1 bulan dengan menemukan hasil positif hubungan antara kadar 2'FL dan eksim saat usia 24 bulan dan hubungan yang bervariasi antara eksim dan tingkat 6'SL tergantung pada cara pemberian makan bayi. Alergi makanan di usia 12 bulan juga dikaitkan dengan kadar 2'FL yang lebih tinggi. Selain itu diketahui bahwa peningkatan kadar total HMO dan 2'FL saat usia satu bulan berhubungan dengan peningkatan risiko eksim dan alergi makanan.

Chen dkk, melakukan studi dengan mengukur empat HMO (2'FL, LNnT, 3'SL dan 6'SL) dalam ASI satu bulan pascapersalinan dari 80 ibu hamil Cina yang sehat terlepas dari riwayat alergi dan mengikuti bayi sampai umur 24 bulan.²¹⁷ Diketahui bahwa

konsentrasi 2'FL lebih tinggi pada anak yang mengalami eksim pada usia 24 bulan dan alergi makanan saat bayi usia 12 bulan ditemukan pada bayi yang mengonsumsi ASI dengan kadar 2'FL yang tinggi. Eksim ditemukan pada bayi yang mendapat ASI eksklusif dengan kadar 6'SL yang rendah, tetapi pada bayi yang mendapat makanan campuran eksim ditemukan pada ASI dengan kadar 6'SL yang tinggi.

HMO dan Perkembangan Otak

Secara mekanis, HMO diperkirakan berdampak pada perkembangan saraf melalui modulasi mikrobiota dan peningkatan sinyal saraf. Mikrobiota usus telah terbukti berperan penting dalam interaksi ini melalui poros usus-otak, yang didefinisikan sebagai komunikasi dua arah antara sistem saraf enterik dan pusat.²²⁰ Namun, lebih dari 200 struktur HMO unik telah diidentifikasi, sehingga sulit untuk dipahami fungsi unik HMO individu dengan struktur berbeda pada neurokognitif perkembangan bayi dari studi observasional. Manfaat HMO untuk perkembangan kognitif mungkin disebabkan oleh komponen-komponennya, asam sialat dan fukosa, yang terlibat dalam perkembangan otak. Asam sialat (SA) adalah nutrisi penting untuk perkembangan otak karena merupakan komponen gangliosida di otak. Selain itu, SA telah dilaporkan menjadi senyawa penting selama perkembangan saraf karena mendukung perkembangan otak, transmisi saraf, dan pembentukan sinaps.²²¹

2'FL diketahui dapat menstimulasi pertumbuhan *Bifidobacterium* di usus. Selain itu, di otak tikus, 2'FL menginduksi potensiasi jangka panjang yang terlibat dalam pembelajaran dan memori.²⁰⁴ Selain itu, kekurangan 6'SL mempengaruhi fungsi kognitif, seperti yang terlihat oleh berkurangnya ekspresi gen penting di korteks prefrontal, wilayah otak yang menjadi perantara fungsi eksekutif dan memori.²²² Terakhir, asam sialat diduga berperan penting berperan dalam perkembangan saraf selama tahap awal pascakelahiran, karena menyediakan pembangunan blok untuk gangliosida otak, yang telah dikaitkan dengan hasil neurofisiologis, seperti pembentukan memori.²²¹ Tinjauan sistematis dan meta-analisis dari Mulinge dkk, menunjukkan bahwa pada usia satu bulan, 2'FL, 3FL, dan 3'SL berperan penting dalam pematangan otak sehingga berperan peran penting dalam perkembangan kognitif.²¹⁶

Sebuah studi oleh Berger dkk, dilakukan untuk mengetahui dampak 2'FL terhadap perkembangan kognitif bayi pada usia 24 bulan pada 50 pasangan ibu-bayi Hispanik. ASI dikumpulkan pada usia satu dan enam bulan serta skor perkembangan kognitif bayi dinilai dengan Skala Bayley-III saat usia 24 bulan. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar 2'FL pada 6 bulan dengan perkembangan kognitif bayi.²²³ Penelitian lain dilakukan untuk untuk mengetahui asosiasi antara konsentrasi HMO dan perkembangan kognitif.

Subyek terdiri dari anak yang sedang berkembang (usia 2-25 bulan) dan setidaknya mendapat ASI sebagian. *The Mullen Scales of Early Learning* (MSEL) digunakan untuk menilai kognitif awal perkembangan. Hasil studi diketahui bahwa terdapat hubungan antara 3'SL dengan fungsi kognitif, terutama fungsi Bahasa.²²⁴

Kajian dari Fan, dkk menunjukkan hubungan yang konsisten antara HMO dan perkembangan kognitif, termasuk ketrampilan motorik, Bahasa, pengembangan, memori kerja dan referensi dan IQ. Meskipun sebagian besar hubungan bersifat korelasional dan non-kausal, 2'FL, 3'FL, 3'SL, dan 6'SL secara konsisten menunjukkan peranan dalam mendukung perkembangan otak dan kognitif.²²⁵ Studi longitudinal dilakukan untuk menilai hubungan HMO pada dua belas minggu pertama pascakelahiran dikaitkan fungsi eksekutif pada usia tiga tahun pada ibu yang menyusui secara eksklusif (n=45) atau menyusui sebagian (n=18). Hasil menunjukkan bahwa konsentrasi 2'FL dan HMO fukosilasi berhubungan dengan fungsi eksekutif yang lebih baik, sementara konsentrasi HMO sialilasi berhubungan fungsi eksekutif yang lebih buruk pada usia tiga tahun.²²⁶

HMO dan Morbiditas serta Mortalitas

ASI mengandung banyak sekali unsur yang bermanfaat bagi pertumbuhan bayi. Selain unsur makro dan mikro utama, ASI juga mengandung

komponen bioaktif seperti HMO yang melindungi bayi dari invasi patogen melalui beberapa cara. Mekanisme proteksi HMO diantaranya, penyediaan metabolisme substrat untuk meningkatkan pertumbuhan bakteri usus menguntungkan²²⁷, meniru reseptor pada lapisan usus tempat patogen berikatan, mengikat reseptor usus secara kompetitif²²⁸, bertindak sebagai bakteriostatik atau bakterisida¹⁸⁹, dan memodulasi respon imun.²²⁷

Penelitian di Malawi bertujuan untuk menguji hubungan kandungan HMO dengan kejadian dan prevalensi longitudinal morbiditas bayi (semua penyakit, demam, diare, infeksi saluran pernapasan akut, dan kehilangan nafsu makan) dan penanda peradangan [*C-reactive protein* (CRP) dan glikoprotein asam α -1. Sampel ASI pada 6 bulan pascapersalinan (n = 659) dianalisis untuk mengukur kelimpahan absolut HMO, kelimpahan relatif HMO, HMO terfukosilasi, HMO sialilasi, dan 51 HMO individu. Morbiditas bayi didata dari usia 6 hingga 7 dan 6 hingga 12 bulan, serta CRP dan AGP pada usia 6 dan 18 bulan, dengan mempertimbangkan status sekretor ibu [ada atau tidaknya enzim fungsional yang dikode oleh FUT2]. Penelitian ini menyimpulkan pada ASI dari ibu sekretor positif terdapat hubungan positif antara total HMO dan prevalensi demam longitudinal (p=0,032), antara fukosilasi HMO dan kejadian diare (p=0,026), dan antara laktoferin dan peningkatan CRP pada 18 bulan (p= 0,011). Pada nonsektor, terdapat kebalikannya hubungan antara

laktoferin dan kejadian demam ($p=0,007$), antara osteopontin dan prevalensi kehilangan nafsu makan secara longitudinal ($p=0,038$), dan antara HMO fukosilasi dan kejadian diare ($=0,025$), kehilangan nafsu makan ($p= 0,019$), dan konsentrasi AGP dan CRP pada 6 bulan ($p=0,001$ dan $0,010$); dan hubungan positif antara total HMO dan kejadian kehilangan nafsu makan ($p= 0,024$) dan peningkatan CRP pada 18 bulan ($p= 0,026$), antara laktalbumin dan kejadian diare ($p=0,006$), dan antara laktoferin dan peningkatan CRP pada 18 bulan ($p= 0,015$).²²⁹

BAB V

HMO PADA IBU MENYUSUI INDONESIA

Penelitian longitudinal dilakukan oleh Sudarma, dkk pada 120 pasangan ibu dan anak di Jakarta.²³⁰ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil HMO dan status Sekretor serta status Lewis pada ibu menyusui di Indonesia, perubahan HMO selama pemantauan dan efek HMO bagi bayi. Publikasi pertama memaparkan data dasar dari penelitian tersebut.

Konsentrasi HMO yang diperiksa antara lain, 2'FL dan LNFP I (HMO fukosilasi netral); LNT dan LNnT (HMO nonfukosilasi netral) dan 3'SL dan 6'SL (HMO sialilasi). Analisis genetik dilakukan menggunakan *targeted next-generation sequencing* dan sekuensing Sanger. AA *wild type* pada rs1047781 (A385T) dikategorikan sebagai sekretor positif, sedangkan AT mutan heterozigot tergolong sekretor lemah. Kehadiran gen AC mutan heterozigot rs28362459 (T59G) dan gen CT mutan heterozigot rs3745635 (G508A) menunjukkan status negatif Lewis, dan tidak adanya gen ini menunjukkan status positif. Selanjutnya ASI dikelompokkan menjadi beberapa kelompok, yaitu Kelompok 1; Se+Le+, Kelompok 2: Se-Le+, Kelompok 3: Se+Le-, dan Grup 4: Se-Le-. Data dianalisis menggunakan uji

Mann-Whitney dan Kruskal-Wallis, dan nilai p kurang dari 0,05 menunjukkan signifikansi statistik. Hasil menunjukkan bahwa sebanyak 58,3% adalah ibu dengan Sekretor positif dan 41,7% sampel berstatus sekretor lemah. Proporsi kelompok 1 adalah 85%, sedangkan 15% adalah kelompok 3. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya kadar 2'FL yang berbeda bermakna dengan status sekretor (p -value=0,018).

Tabel 5.1 Profil HMO Berdasarkan Status Sekretor – Lewis

Profil HMO (mg/L)	Status Sekretor		Status Lewis		Sekretor – Lewis Status	
	Sekretor +	Sekretor lemah	Lewis +	Lewis -	Se+Le-	Se+Le-
2'FL	2.292 (809-4.891)*	1.900 (49-2.670)	2.150 (6403.284)	1.969 (65-5.643)	2.150 (64-3.284)	1.969 (85-5.643)
LNFP I	591 (169-1.503)	394 (59-977)	490 (150-1.398)	340 (35-994)	490 (150-1.398)	341 (35-994)
LNT	106 (50-185)	109 (65-215)	111 (65-215)	104 (25-160)	111 (65-215)	104 (25-160)
LNnT	76 (36-119)	65 (38-102)	76 (38-118)	63 (29-87)	76 (38-118)	63 (29-87)
3'SL	188 (132-261)	188 (142-225)	190 (140-249)	177 (58-209)	190 (140-249)	177 (58-209)
6'SL	185 (132-260)	188 (142-223)	188 (139-246)	178 (56-208)	188 (139-246)	178 (56-208)

Tabel 5.2. Profil HMO Berdasarkan Faktor Maternal

Profil HMO (mg/L)	Jenis Persalinan		IMT Ibu			Jumlah Anak		
	Vaginal	<i>Caesar</i>	<18,5	18,5 – 22,9	>23	1	2	3
2'FL	2.017 (61-3.201)	2.437 (122-3.842)	1.934 (998-4.620)	2.094 (339-3.237)	2.150 (61-3.870)	2.409 (364-3.931)	1.666 (49-4.069)	2.150 (59-5.167)
LNFP I	432 (138-1.343)	560 (123-1.398)	135 (87-19.761)	598 (207-1.076)	317 (112-1.407)	467 (136-1.452)	500 (112-1.343)	389 (166-917)
LNT	109 (64-204)	106 (53-239)	41 (27-68)	123 (81-220)	103 (60-204)	115 (57-189)	122 (57-215)	103 (71-238)
LNnT	67 (38-114)	82 (33-116)	28 (20-33)	83 (49-118)	69 (36-109)	78 (37-111)	67 (36-118)	63 (39-126)
3'SL	188 (145-238)	184 (112-259)	128 (70-144)	183 (149-233)	195 (132-261)	188 (158-223)	181 (132-251)	209 (137-261)
6'SL	188 (144-233)	182 (112-256)	128 (70-144)	183 (148-232)	192 (132-249)	186 (154-217)	181 (132-250)	208 (136-260)

Tabel 5.3 Profil HMO berdasarkan Faktor Bayi

Profil HMO (mg/L)	Usia Bayi (hari)		Status Menyusui		Jenis Kelamin	
	14 - 21	22 – 31	Eksklusif	Parsial	Laki-laki	Perempuan
2'FL	2.124 (60-3.291)	2.084 (80-5.267)	2.183 (76-3.314)	461 (48-2.088)	1.951 (62-3.969)	2.288 (81-3.274)
LNFP I	599 (157-1.592)	341 (64-815)	440 (136-1.319)	644 (84-1.786)	430 (72-1/039)	500 (173-1.467)
LNT	111 (76-196)	97 (46-224)	106 (58-215)	136 (98-181)	110 (59-175)	104 (65-257)
LNTnT	75 (40-115)	64 (30-115)	66 (36-111)	88 (54-123)	65 (36-98)	90 (38-130)
3'SL	192 (158-252)	183 (87-230)	183 (137-237)	247 (143-283)	188 (132-247)	189 (145-251)
6'SL	190 (157-248)	184 (86-230)	183 (137-233)	246 (143-282)	185 (132-244)	188 (144-250)

Dalam penelitian ini, sebagian besar ibu sekretor positif memiliki konsentrasi 2'FL yang berkisar antara 0,12–6,4 g/L selama menyusui.²³⁰ Sementara itu, genotipe non-sekretor secara konsisten menghasilkan konsentrasi kurang dari 0,1 g/L, menunjukkan bahwa 0,1 g/L 2'FL dapat digunakan sebagai kriteria untuk membedakan ibu sekretor dan non-sekretor secara fenotip.²¹¹ Meskipun profil HMO sebagian besar ditentukan oleh genetika, yang tidak berubah sepanjang hidup seseorang, konsentrasinya dapat bervariasi seiring waktu. Hal ini sesuai dengan fungsi pelindungnya kolostrum dan ASI dini ketika neonatus belum matang secara imunologis dan mikrobiota gastrointestinal belum terbentuk.¹¹⁰ Stabilitas atau peningkatan konsentrasi HMO selama menyusui menunjukkan bahwa mereka memiliki fungsi biologis yang penting melampaui beberapa bulan pertama bayi. Gen FUT2 yang bermutasi dapat menghasilkan aktivitas yang fenotip lemah.

BAB VI

SUPLEMENTASI HMO SINTETIK PADA SUSU FORMULA

Meskipun susu formula bayi berhasil memberikan nutrisi yang cukup bagi bayi yang tidak dapat menerima ASI, namun banyak komponen yang tidak terkandung dalam susu formula, seperti HMO dan antibodi spesifik. Produksi susu formula telah mencoba untuk mengisi kekurangan tersebut dengan penambahan zat seperti oligosakarida prebiotik, contohnya *short chain* galakto atau *long chain* fruktooligosakarida (scGOS/lcFOS) dan akhir-akhir ini penambahan HMO. Uni Eropa (UE) menganggap dua HMO, 2'FL dan LNnT, sebagai makanan baru. Saat ini, *Food and Drug Administration* (FDA) AS menganggap tiga HMO secara umum aman. *The European Food Safety Authority* (EFSA), berdasarkan informasi ilmiah dan teknis yang diberikan, menyimpulkan bahwa 2'FL aman untuk bayi hingga usia satu tahun bila ditambahkan ke susu bayi dan susu formula lanjutan, di kombinasi dengan LNnT, pada konsentrasi hingga 1,2 g/L untuk 2'FL dan hingga 0,6 g/L untuk LNnT, dengan perbandingan 2:1 dalam formula yang dilarutkan. 2'FL aman untuk anak kecil (usia lebih dari satu tahun) bila ditambahkan ke susu formula lanjutan,

dengan konsentrasi hingga 1,2 g/L untuk 2'FL (diberikan tunggal atau kombinasi dengan LNnT, pada konsentrasi hingga 0,6 g/L, dengan perbandingan 2:1).¹³⁴

Publikasi pertama mengenai bayi yang diberi susu formula yang diperkaya 2'FL dengan kalori menyerupai ASI dipublikasikan pada tahun 2015. Publikasi tersebut menyatakan bahwa susu formula yang diperkaya 2'FL aman dikonsumsi, lebih lanjut pertumbuhan dan *uptake* 2'FL pada bayi tersebut menyerupai bayi yang mendapat ASI.²³¹ Penelitian random acak multisenter pada bayi sehat usia 0–14 hari yang mendapat susu formula sapi (kontrol, n=87) atau formula yang sama dengan penambahan 1 g/L 2'FL dan 0,5 g/L LNnT (tes, n=88). Variabel utama adalah pertambahan berat badan selama empat bulan, dan variabel tambahan pengukuran antropometri, toleransi gastrointestinal, pola sikap dan morbiditas hingga usia 12 bulan. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan formula bayi dengan 2'FL dan LNnT aman, dapat ditoleransi dengan baik, dan mendukung pertumbuhan sesuai usia. Temuan hasil sekunder menunjukkan hubungan antara mengonsumsi susu formula yang ditambah HMO dan lebih rendah morbiditas yang dilaporkan orang tua (khususnya bronkitis) dan penggunaan obat (antipiretik dan antibiotik) walau masih memerlukan konfirmasi dalam penelitian selanjutnya.²¹⁰

Penelitian lain meneliti efek pemberian susu formula yang dilengkapi dengan HMO 2'FL terhadap

iomarker fungsi kekebalan pada bayi cukup bulan yang sehat. Penelitian membandingkan bayi yang terdata pada hari ke 5 kehidupan, yang diberi susu formula secara eksklusif (n=317) atau ASI (n=107) hingga usia 4 bulan. Bayi yang diberi susu formula secara acak menerima 1 dari 3 susu formula yang mengandung 2,4 g total oligosakarida/L [kontrol: galakto-oligosakarida (GOS) saja; GOS + 0,2 atau 1,0 g 2'FL/L], dan dibandingkan dengan kelompok referensi yang diberi ASI. Untuk substudi ini, sampel darah diambil dari bayi pada usia 6 minggu (n = 31–42/kelompok).

Di akhir penelitian disimpulkan bahwa bayi yang diberi ASI dan bayi yang diberi susu formula eksperimental dengan 2'FL tidak berbeda tetapi memiliki konsentrasi sitokin inflamasi plasma 29–83% lebih rendah dibandingkan bayi yang diberi susu formula kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa bayi yang diberi susu formula yang dilengkapi dengan 2'FL menunjukkan plasma dan ex vivo yang lebih rendah profil sitokin inflamasi, mirip dengan kelompok referensi yang diberikan ASI.²³² Di sisi lain, suplementasi HMO pada uji coba terkontrol single-center, acak, dan *double-blind* baru-baru ini gagal mendeteksi manfaat apa pun dari susu pertumbuhan yang dilengkapi 2'FL susu formula dalam mencegah pernafasan dan pencernaan infeksi pada balita di Tiongkok selama masa penelitian 6 bulan.²³³ Masih belum jelas apakah 2'FL tidak efektif, atau apakah dosisnya tidak memadai atau bahwa

strategi seperti itu sebaiknya diterapkan pada generasi muda bayi ketika susu formula merupakan sumber nutrisi utama asupan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fujita M, Roth E, Lo YJ, Hurst C, Vollner J, Kendell A. In poor families, mothers' milk is richer for daughters than sons: A test of Trivers-Willard hypothesis in agropastoral settlements in Northern Kenya. *Am J Phys Anthropol.* 2012 Sep;149(1):52–9.
2. Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, Bhandari N, Taneja S, Martines J, et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015 Dec;104:3–13.
3. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015 Dec;104:30–7.
4. Dewi DP. Status stunting. Kaitannya dengan pemberian ASI eksklusif pada balita di Kabupaten Gunung Kidul. *J Med.* 2015;10(4).
5. Martin C, Ling PR, Blackburn G. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients.* 2016 May 11;8(5):279.
6. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012 Sep 1;22(9):1147–62.

7. Musilova S, Rada V, Vlkova E, Bunesova V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):273–83.
8. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, et al. Preterm Milk Oligosaccharides During the First Month of Lactation. *PEDIATRICS*. 2011 Dec 1;128(6):e1520–31.
9. Austin S, De Castro C, Bénét T, Hou Y, Sun H, Thakkar S, et al. Temporal Change of the Content of 10 Oligosaccharides in the Milk of Chinese Urban Mothers. *Nutrients*. 2016 Jun 8;8(6):346.
10. Urashima T, Asakuma S, Leo F, Fukuda K, Messer M, Oftedal OT. The Predominance of Type I Oligosaccharides Is a Feature Specific to Human Breast Milk. *Adv Nutr*. 2012 May 1;3(3):473S-482S.
11. Amano J, Osanai M, Orita T, Sugahara D, Osumi K. Structural determination by negative-ion MALDI-QIT-TOFMSn after pyrene derivatization of variously fucosylated oligosaccharides with branched decaose cores from human milk. *Glycobiology*. 2009 Jun 1;19(6):601–14.
12. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut

- bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome*. 2015 Dec;3(1):13.
13. McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, Williams JE, Foster J, Sellen DW, et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr*. 2017 May;105(5):1086–100.
 14. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev*. 2015 Nov;91(11):619–22.
 15. Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti E, Kunz C. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr*. 2017 Apr;56(3):1293–301.
 16. Totten SM, Zivkovic AM, Wu S, Ngyuen U, Freeman SL, Ruhaak LR, et al. Comprehensive Profiles of Human Milk Oligosaccharides Yield Highly Sensitive and Specific Markers for Determining Secretor Status in Lactating Mothers. *J Proteome Res*. 2012 Dec 7;11(12):6124–33.
 17. Saboor M, Ullah A, Qamar K, Mir A, Moinuddin null. Frequency of ABH secretors and non secretors: A cross sectional study in Karachi. *Pak J Med Sci*. 2014 Jan;30(1):189–93.

18. Azad MB, Robertson B, Atakora F, Becker AB, Subbarao P, Moraes TJ, et al. Human Milk Oligosaccharide Concentrations Are Associated with Multiple Fixed and Modifiable Maternal Characteristics, Environmental Factors, and Feeding Practices. *J Nutr.* 2018 Nov 1;148(11):1733–42.
19. Pang H, Koda Y, Soejima M, Fujitani N, Ogaki T, Saito A, et al. Polymorphism of the human ABO-Secretor locus (FUT2) in four populations in Asia: indication of distinct Asian subpopulations. *Ann Hum Genet.* 2001 Sep;65(Pt 5):429–37.
20. WHO. Infant and young child feeding [Internet]. [cited 2019 Nov 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
21. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):119–32.
22. Undang-undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan [Internet]. [cited 2019 Nov 2]. Available from: <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/38778/uu-no-36-tahun-2009>

23. Riset Kesehatan Dasar. Riskesdas 2013 [Internet]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskesdas%202013.pdf>
24. Ananta Y, Gandaputra E, Waiman E, Partiwig IGAN, Marzuki NS, Yohmi E, et al. Exclusive breastfeeding rate and factors associated with infant feeding practices in Indonesia. *Paediatr Indones*. 2016 May 12;56(1):24.
25. Hoeflinger JL, Davis SR, Chow J, Miller MJ. In Vitro Impact of Human Milk Oligosaccharides on Enterobacteriaceae Growth. *J Agric Food Chem*. 2015 Apr;63(12):3295–302.
26. Xiao L, van't Land B, Engen PA, Naqib A, Green SJ, Nato A, et al. Human milk oligosaccharides protect against the development of autoimmune diabetes in NOD-mice. *Sci Rep*. 2018 Dec;8(1):3829.
27. Larsson MW, Lind MV, Laursen RP, Yonemitsu C, Larnkjær A, Mølgaard C, et al. Human Milk Oligosaccharide Composition Is Associated With Excessive Weight Gain During Exclusive Breastfeeding—An Explorative Study. *Front Pediatr*. 2019 Jul 18;7:297.
28. Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Prieto PA. 2'-fucosyllactose: an abundant, genetically determined soluble glycan present in human milk. *Nutr Rev*. 2013 Dec;71(12):773–89.

29. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e827-841.
30. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10017):475–90.
31. Statistics Indonesia (Badan Pusat Statistik - BPS) and Macro International. Indonesia demographic and health survey [Internet]. 2008. Available from: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR218/FR218%5B27August2010%5D.pdf>
32. Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lönnerdal B, Dewey KG. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr*. 1991 Feb 1;53(2):457–65.
33. Albrecht C, Huang X, Ontsouka EC. Cholesterol transporters in lactating and nonlactating human mammary tissue. In: Zibadi S, Watson RR, Preedy VR, editors. *Human Health Handbooks* [Internet]. The Netherlands: Wageningen Academic Publishers; 2013 [cited 2019 Nov 7]. p. 147–64. Available from: https://www.wageningenacademic.com/doi/10.3920/978-90-8686-764-6_8

34. Castellote C, Casillas R, Ramírez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature Delivery Influences the Immunological Composition of Colostrum and Transitional and Mature Human Milk. *J Nutr.* 2011 Jun 1;141(6):1181–7.
35. Nommsen-Rivers LA, Dolan LM, Huang B. Timing of Stage II Lactogenesis Is Predicted by Antenatal Metabolic Health in a Cohort of Primiparas. *Breastfeed Med.* 2012 Feb;7(1):43–9.
36. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):49–74.
37. guo,M. Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2019 Nov 7]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20130173497>
38. Hennem T, Weiss A, Borsig L. Decoding breast milk oligosaccharides. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2014 Feb 19 [cited 2020 Aug 21]; Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2014.13927>
39. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1537S-1543S.
40. Bauer J, Gerstl J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk

- produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr.* 2011 Apr;30(2):215–20.
41. Lopez C, Ménard O. Human milk fat globules: polar lipid composition and in situ structural investigations revealing the heterogeneous distribution of proteins and the lateral segregation of sphingomyelin in the biological membrane. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011 Mar;83(1):29–41.
 42. Balasubramanian S. Vitamin D deficiency in breastfed infants & the need for routine vitamin D supplementation. *Indian J Med Res.* 2011 Mar;133:250–2.
 43. Kaingade P, Somasundaram I, Nikam A, Behera P, Kulkarni S, Patel J. Breast milk cell components and its beneficial effects on neonates: need for breast milk cell banking. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2017 Apr;6(1):e060115.
 44. Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, Takeshita T, et al. Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages: TLR3 signalling inhibits HIV-1 transmission. *Immunology.* 2010 Aug;130(4):597–607.
 45. Indumathi S, Dhanasekaran M, Rajkumar JS, Sudarsanam D. Exploring the stem cell and non-stem cell constituents of human breast

- milk. *Cytotechnology*. 2013 May;65(3):385–93.
46. Brandtzaeg P. The Mucosal Immune System and Its Integration with the Mammary Glands. *J Pediatr*. 2010 Feb;156(2):S8–15.
 47. Agarwal S, Karmaus W, Davis S, Gangur V. Immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. 2011 May;27(2):171–86.
 48. Aspinall R, Prentice AM, Ngom PT. Interleukin 7 from Maternal Milk Crosses the Intestinal Barrier and Modulates T-Cell Development in Offspring. Ryffel B, editor. *PLoS ONE*. 2011 Jun 30;6(6):e20812.
 49. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UME, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk. Zilberstein D, editor. *PLoS ONE*. 2011 Jun 17;6(6):e21313.
 50. Vigh E, Bódis J, Garai J. Longitudinal changes in macrophage migration inhibitory factor in breast milk during the first three months of lactation. *J Reprod Immunol*. 2011 Apr;89(1):92–4.
 51. Radulescu A, Zhang HY, Chen CL, Chen Y, Zhou Y, Yu X, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor promotes intestinal anastomotic healing. *J Surg Res*. 2011 Dec;171(2):540–50.

52. Loui A, Eilers E, Strauss E, Pohl-Schickinger A, Obladen M, Koehne P. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) levels in early and mature human milk from mothers of preterm versus term infants. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc.* 2012 Nov;28(4):522–8.
53. Rodrigues DM, Li AY, Nair DG, Blennerhassett MG. Glial cell line-derived neurotrophic factor is a key neurotrophin in the postnatal enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2011 Feb;23(2):e44–56.
54. Milsom SR, Blum WF, Gunn AJ. Temporal Changes in Insulin-Like Growth Factors I and II and in Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins 1, 2, and 3 in Human Milk. *Horm Res.* 2008;69(5):307–11.
55. Shiou SR, Yu Y, Chen S, Ciancio MJ, Petrof EO, Sun J, et al. Erythropoietin protects intestinal epithelial barrier function and lowers the incidence of experimental neonatal necrotizing enterocolitis. *J Biol Chem.* 2011 Apr 8;286(14):12123–32.
56. Wookey PJ, Turner K, Furness JB. Transient expression of the calcitonin receptor by enteric neurons of the embryonic and early post-natal

- mouse. *Cell Tissue Res.* 2012 Feb;347(2):311–7.
57. Adamkin DH. Mother's milk, feeding strategies, and lactoferrin to prevent necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enterol Nutr.* 2012 Jan;36(1 Suppl):25S-9S.
 58. Kusunoki R, Ishihara S, Aziz M, Oka A, Tada Y, Kinoshita Y. Roles of Milk Fat Globule-Epidermal Growth Factor 8 in Intestinal Inflammation. *Digestion.* 2012;85(2):103–7.
 59. Woo JG, Guerrero ML, Guo F, Martin LJ, Davidson BS, Ortega H, et al. Human milk adiponectin affects infant weight trajectory during the second year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Apr;54(4):532–9.
 60. Savino F, Liguori SA. Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2008 Feb;27(1):42–7.
 61. Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Jul;18:12–5.
 62. De Leoz MLA, Gaerlan SC, Strum JS, Dimapasoc LM, Mirmiran M, Tancredi DJ, et al. Lacto- *N* -Tetraose, Fucosylation, and Secretor Status Are Highly Variable in Human Milk Oligosaccharides From Women Delivering Preterm. *J Proteome Res.* 2012 Sep 7;11(9):4662–72.

63. Kunz C. Historical Aspects of Human Milk Oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012 May 1;3(3):430S-439S.
64. Wang B. Molecular Mechanism Underlying Sialic Acid as an Essential Nutrient for Brain Development and Cognition. *Adv Nutr.* 2012 May 1;3(3):465S-472S.
65. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, et al. Oligosaccharides in 4 Different Milk Groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jul;53(1):80–7.
66. Liu Y, Huang P, Jiang B, Tan M, Morrow AL, Jiang X. Poly-LacNAc as an Age-Specific Ligand for Rotavirus P[11] in Neonates and Infants. Gangopadhyay N, editor. *PLoS ONE.* 2013 Nov 11;8(11):e78113.
67. Jones, G, Steketee, RW, Black RE RE, Bhutta ZA, Morris, SS, and the Bellagio Child Survival Study Group. How many child death can we prevent this year? *Lancet Lond Engl.* 2003;(362):65–71.
68. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet Lond Engl.* 2013 Aug 3;382(9890):427–51.
69. Bernardo L, Horta CGV. Short-term effects of breastfeeding. A systematic review on the

- benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95585/9789241506120_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
70. Bowatte G, Tham R, Allen KJ, Tan DJ, Lau M, Dai X, et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2015 Dec;104(467):85–95.
 71. Peres KG, Cascaes AM, Nascimento GG, Victora CG. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2015 Dec;104(467):54–61.
 72. Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding. A systematic review. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79198/9789241505307_eng.pdf?sequence=1
 73. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104:14–9.
 74. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2015 Jun 1;169(6):e151025.

75. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2015 Dec;104(467):96–113.
76. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2014 Feb;24(2):107–15.
77. Dias CC, Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2015 Jan 15;171:142–54.
78. Donovan SM, Wang M, Li M, Friedberg I, Schwartz SL, Chapkin RS. Host-Microbe Interactions in the Neonatal Intestine: Role of Human Milk Oligosaccharides. *Adv Nutr*. 2012 May 1;3(3):450S-455S.
79. Xu G, Davis JC, Goonatileke E, Smilowitz JT, German JB, Lebrilla CB. Absolute Quantitation of Human Milk Oligosaccharides Reveals Phenotypic Variations during Lactation. *J Nutr*. 2017 Jan;147(1):117–24.
80. Jantscher-Krenn E, Bode L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr*. 2012 Feb;64(1):83–99.

81. Urashima T, Asakuma S, Leo F, Fukuda K, Messer M, Oftedal OT. The predominance of type I oligosaccharides is a feature specific to human breast milk. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2012 May 1;3(3):473S-82S.
82. Lane JA, Mehra RK, Carrington SD, Hickey RM. The food glycome: A source of protection against pathogen colonization in the gastrointestinal tract. *Int J Food Microbiol.* 2010 Aug 15;142(1-2):1-13.
83. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017 Nov 1;75(11):920-33.
84. Alderete TL, Autran C, Brekke BE, Knight R, Bode L, Goran MI, et al. Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. *Am J Clin Nutr.* 2015 Dec 1;102(6):1381-8.
85. Samuel TM, Binia A, de Castro CA, Thakkar SK, Billeaud C, Agosti M, et al. Impact of maternal characteristics on human milk oligosaccharide composition over the first 4 months of lactation in a cohort of healthy European mothers. *Sci Rep.* 2019 Dec;9(1):11767.
86. Ferreira AL, Alves R, Figueiredo A, Alves-Santos N, Freitas-Costa N, Batalha M, et al. Human Milk Oligosaccharide Profile Variation Throughout Postpartum in Healthy Women in

- a Brazilian Cohort. *Nutrients*. 2020 Mar 17;12(3):790.
87. Wu S, Grimm R, German JB, Lebrilla CB. Annotation and Structural Analysis of Sialylated Human Milk Oligosaccharides. *J Proteome Res*. 2011 Feb 4;10(2):856–68.
 88. Wu S, Tao N, German JB, Grimm R, Lebrilla CB. Development of an Annotated Library of Neutral Human Milk Oligosaccharides. *J Proteome Res*. 2010 Aug 6;9(8):4138–51.
 89. Jovanović M, Tyldesley-Worster R, Pohlentz G, Peter-Katalinić J. MALDI Q-TOF CID MS for Diagnostic Ion Screening of Human Milk Oligosaccharide Samples. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 16;15(4):6527–43.
 90. Ruhaak LR, Lebrilla CB. Analysis and role of oligosaccharides in milk. *BMB Rep*. 2012 Aug 31;45(8):442–51.
 91. Tao N, Wu S, Kim J, An HJ, Hinde K, Power ML, et al. Evolutionary glycomics: characterization of milk oligosaccharides in primates. *J Proteome Res*. 2011 Apr 1;10(4):1548–57.
 92. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycobioime and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Mar 15;108(Supplement_1):4653–8.
 93. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal

- and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(2):42–51.
94. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast Milk Oligosaccharides: Structure-Function Relationships in the Neonate. *Annu Rev Nutr.* 2014 Jul 17;34(1):143–69.
 95. Varki A, Cummings RD, Aebi M, Packer NH, Seeberger PH, Esko JD, et al. Symbol Nomenclature for Graphical Representations of Glycans. *Glycobiology.* 2015 Dec;25(12):1323–4.
 96. Albrecht S, Schols HA, van Zoeren D, van Lingen RA, Groot Jebbink LJM, van den Heuvel EGHM, et al. Oligosaccharides in feces of breast- and formula-fed babies. *Carbohydr Res.* 2011 Oct;346(14):2173–81.
 97. Ayechu-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, Willemsen LEM, Stahl B, Garssen J, et al. Diversity of Human Milk Oligosaccharides and Effects on Early Life Immune Development. *Front Pediatr.* 2018 Sep 10;6:239.
 98. Rudloff S, Obermeier S, Borsch C, Pohlentz G, Hartmann R, Brösicke H, et al. Incorporation of orally applied ¹³C-galactose into milk lactose and oligosaccharides. *Glycobiology.* 2006 Jun 1;16(6):477–87.
 99. Ramakrishnan B, Boeggeman E, Qasba PK. β -1,4-Galactosyltransferase and Lactose

- Synthase: Molecular Mechanical Devices. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Mar;291(5):1113–8.
100. Kobata A. Structures and application of oligosaccharides in human milk. *Proc Jpn Acad Ser B.* 2010;86(7):731–47.
 101. Nguyen HT, Eriksson B, Nguyen LT, Nguyen CTK, Petzold M, Bondjers G, et al. Physical growth during the first year of life. A longitudinal study in rural and urban areas of Hanoi, Vietnam. *BMC Pediatr.* 2012 Dec;12(1):26.
 102. Albrecht S, Schols HA, van den Heuvel EGHM, Voragen AGJ, Gruppen H. Occurrence of oligosaccharides in feces of breast-fed babies in their first six months of life and the corresponding breast milk. *Carbohydr Res.* 2011 Nov;346(16):2540–50.
 103. De Leoz MLA, Wu S, Strum JS, Niñonuevo MR, Gaerlan SC, Mirmiran M, et al. A quantitative and comprehensive method to analyze human milk oligosaccharide structures in the urine and feces of infants. *Anal Bioanal Chem.* 2013 May;405(12):4089–105.
 104. Marcobal A, Barboza M, Sonnenburg ED, Pudlo N, Martens EC, Desai P, et al. Bacteroides in the Infant Gut Consume Milk Oligosaccharides via Mucus-Utilization Pathways. *Cell Host Microbe.* 2011 Nov;10(5):507–14.

105. Underwood MA, Gaerlan S, De Leoz MLA, Dimapasoc L, Kalanetra KM, Lemay DG, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. *Pediatr Res.* 2015 Dec;78(6):670–7.
106. Rudloff S, Pohlentz G, Borsch C, Lentze MJ, Kunz C. Urinary excretion of *in vivo* ¹³C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants. *Br J Nutr.* 2012 Apr 14;107(7):957–63.
107. Kitaoka M. Bifidobacterial Enzymes Involved in the Metabolism of Human Milk Oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012 May 1;3(3):422S-429S.
108. Schenkel-Brunner, H. Blood group antigens in comprehensive glycoscience. From chemistry to system biology. Oxford, UK: Elsevier; 2007. 343–372 p.
109. Bode L, Jantscher-Krenn E. Structure-Function Relationships of Human Milk Oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012 May 1;3(3):383S-391S.
110. Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, et al. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *Br J Nutr.* 2010 Nov 14;104(9):1261–71.
111. Grollman EF, Ginsburg V. Correlation between secretor status and the occurrence of 2'-fucosyllactose in human milk. *Biochem*

- Biophys Res Commun. 1967 Jul 10;28(1):50–3.
112. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, Chaturvedi P, Meinzen-Derr J, Guerrero M de L, et al. Innate protection conferred by fucosylated oligosaccharides of human milk against diarrhea in breastfed infants. *Glycobiology*. 2004 Mar;14(3):253–63.
 113. Fanos V, Reali A, Marcialis MA, Bardanzellu F. What you have to know about Human Milk Oligosaccharides. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2018 Apr;7(1):e070137.
 114. Corvelo TC de O, Loiola R do SP de, Aguiar DCF, Matos G de CB de, Brito DC de. The Lewis Histo-Blood Group System: Molecular Analysis of the 59T>G, 508G>A, and 1067T>A Polymorphisms in an Amazonian Population. Veitia RA, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jul 29;8(7):e69908.
 115. FUT2 (fucosyltransferase 2) [Internet]. [cited 2020 Jan 22]. Available from: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_FUT2.html
 116. Koda Y, Tachida H, Pang H, Liu Y, Soejima M, Ghaderi AA, et al. Contrasting patterns of polymorphisms at the ABO-secretor gene (FUT2) and plasma alpha(1,3)fucosyltransferase gene (FUT6) in human populations. *Genetics*. 2001 Jun;158(2):747–56.

117. Soejima M, Pang H, Koda Y. Genetic variation of FUT2 in a Ghanaian population: identification of four novel mutations and inference of balancing selection. *Ann Hematol.* 2007 Jan 26;86(3):199–204.
118. Ferrer-Admetlla A, Sikora M, Laayouni H, Esteve A, Roubinet F, Blancher A, et al. A Natural History of FUT2 Polymorphism in Humans. *Mol Biol Evol.* 2009 Sep 1;26(9):1993–2003.
119. Kelly RJ, Rouquier S, Giorgi D, Lennon GG, Lowe JB. Sequence and Expression of a Candidate for the Human *Secretor* Blood Group $\alpha(1,2)$ Fucosyltransferase Gene (*FUT2*): HOMOZYGOSITY FOR AN ENZYME-INACTIVATING NONSENSE MUTATION COMMONLY CORRELATES WITH THE NON-SECRETOR PHENOTYPE. *J Biol Chem.* 1995 Mar 3;270(9):4640–9.
120. Kindberg E, Svensson L. Genetic basis of host resistance to norovirus infection. *Future Virol.* 2009 Jul;4(4):369–82.
121. Kudo T, Iwasaki H, Nishihara S, Shinya N, Ando T, Narimatsu I, et al. Molecular Genetic Analysis of the Human Lewis Histo-blood Group System: II. SECRETOR GENE INACTIVATION BY A NOVEL SINGLE MISSENSE MUTATION A385T IN JAPANESE NONSECRETOR

- INDIVIDUALS. *J Biol Chem.* 1996 Apr 19;271(16):9830–7.
122. Guo M, Luo G, Lu R, Shi W, Cheng H, Lu Y, et al. Distribution of *Lewis* and *Secretor* polymorphisms and corresponding CA19-9 antigen expression in a Chinese population. *FEBS Open Bio.* 2017 Nov;7(11):1660–71.
 123. Currier RL, Payne DC, Staat MA, Selvarangan R, Shirley SH, Halasa N, et al. Innate Susceptibility to Norovirus Infections Influenced by FUT2 Genotype in a United States Pediatric Population. *Clin Infect Dis.* 2015 Jun 1;60(11):1631–8.
 124. Menon VK, George S, Sarkar R, Giri S, Samuel P, Vivek R, et al. Norovirus Gastroenteritis in a Birth Cohort in Southern India. Lescano AG, editor. *PLOS ONE.* 2016 Jun 10;11(6):e0157007.
 125. Imbert-Marcille BM, Barbé L, Dupé M, Le Moullac-Vaidye B, Besse B, Peltier C, et al. A FUT2 Gene Common Polymorphism Determines Resistance to Rotavirus A of the P[8] Genotype. *J Infect Dis.* 2014 Apr 15;209(8):1227–30.
 126. Yang TA, Hou JY, Huang YC, Chen CJ. Genetic Susceptibility to Rotavirus Gastroenteritis and Vaccine Effectiveness in Taiwanese Children. *Sci Rep.* 2017 Dec;7(1):6412.

127. Payne DC, Currier RL, Staat MA, Sahni LC, Selvarangan R, Halasa NB, et al. Epidemiologic Association Between *FUT2* Secretor Status and Severe Rotavirus Gastroenteritis in Children in the United States. *JAMA Pediatr.* 2015 Nov 1;169(11):1040.
128. Mottram L, Wiklund G, Larson G, Qadri F, Svennerholm AM. *FUT2* non-secretor status is associated with altered susceptibility to symptomatic enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in Bangladeshis. *Sci Rep.* 2017 Dec;7(1):10649.
129. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, Jiang X, Guerrero ML, Meinen-Derr JK, et al. Human Milk Oligosaccharide Blood Group Epitopes and Innate Immune Protection against *Campylobacter* and Calicivirus Diarrhea in Breastfed Infants. In: Pickering LK, Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Schanler RJ, editors. *Protecting Infants through Human Milk* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2004 [cited 2019 Oct 18]. p. 443–6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-4242-8_61
130. Weston BW, Smith PL, Kelly RJ, Lowe JB. Molecular cloning of a fourth member of a human alpha (1,3)fucosyltransferase gene family. Multiple homologous sequences that determine expression of the Lewis x, sialyl

- Lewis x, and difucosyl sialyl Lewis x epitopes. *J Biol Chem.* 1992 Dec 5;267(34):24575–84.
131. FUT3 (fucosyltransferase 3 (Lewis blood group)) [Internet]. Available from: http://atlasgeneticsoncology.org//Genes/GC_FUT3.html
 132. Liu TC, Chang JG, Lin SF, Chang WC, Yang TY, Lin CL, et al. Lewis (FUT3) genotypes in Taiwanese, Thai, and Filipino populations. *Ann Hematol.* 2000 Nov 14;79(11):599–603.
 133. Koda Y, Soejima M, Liu Y, Kimura H. Molecular basis for secretor type alpha(1,2)-fucosyltransferase gene deficiency in a Japanese population: a fusion gene generated by unequal crossover responsible for the enzyme deficiency. *Am J Hum Genet.* 1996 Aug;59(2):343–50.
 134. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli V, Ksiazek J, Lagström H, Sanchez Luna M, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients.* 2018 Aug 24;10(9):1161.
 135. Kunz C, Meyer C, Collado MC, Geiger L, García-Mantrana I, Bertua-Ríos B, et al. Influence of Gestational Age, Secretor, and Lewis Blood Group Status on the Oligosaccharide Content of Human Milk: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 May;64(5):789–98.

136. Akkerman R, Faas MM, de Vos P. Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: Effects on microbiota and gut maturation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019 May 15;59(9):1486–97.
137. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients*. 2018 Aug 8;10(8):1038.
138. Ma L, McJarrow P, Jan Mohamed HJB, Liu X, Welman A, Fong BY. Lactational changes in the human milk oligosaccharide concentration in Chinese and Malaysian mothers' milk. *Int Dairy J*. 2018 Dec;87:1–10.
139. Cabrera-Rubio R, Kunz C, Rudloff S, García-Mantrana I, Crehuá-Gaudiza E, Martínez-Costa C, et al. Association of Maternal Secretor Status and Human Milk Oligosaccharides With Milk Microbiota: An Observational Pilot Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Feb;68(2):256–63.
140. Binia A, Samuel, TM, Castro, CAD. human milk oligosaccharides profiles from healthy European mothers: new insights from atlas of human milk nutrients, a multicenter observational cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;(66(Suppl 2)):888.
141. Davis JCC, Lewis ZT, Krishnan S, Bernstein RM, Moore SE, Prentice AM, et al. Growth

- and Morbidity of Gambian Infants are Influenced by Maternal Milk Oligosaccharides and Infant Gut Microbiota. *Sci Rep.* 2017 Mar;7(1):40466.
142. Meyer KM, Mohammad M, Bode L, Chu DM, Ma J, Haymond M, et al. 20: Maternal diet structures the breast milk microbiome in association with human milk oligosaccharides and gut-associated bacteria. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jan;216(1):S15.
 143. Bode L. Human Milk Oligosaccharides at the Interface of Maternal–Infant Health. *Breastfeed Med.* 2018 Apr;13(S1):S-7-S-8.
 144. Jones R, Berger P, Plows J, Alderete T, Yonemitsu C, Bode L, et al. Association Between Maternal Macronutrient Intake with Human Milk Oligosaccharides in Hispanic Mothers (P11-073-19). *Curr Dev Nutr.* 2019 Jun 1;3(Supplement_1):nzz048.P11-073-19.
 145. Jorgensen JM, Arnold C, Ashorn P, Ashorn U, Chaima D, Cheung YB, et al. Lipid-Based Nutrient Supplements During Pregnancy and Lactation Did Not Affect Human Milk Oligosaccharides and Bioactive Proteins in a Randomized Trial. *J Nutr.* 2017 Oct;147(10):1867–74.
 146. Qiao Y, Feng J, Yang J, Gu G. The Relationship between Dietary Vitamin A Intake and the Levels of Sialic Acid in the

- Breast Milk of Lactating Women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(4):347–51.
147. Davidson B, Meinzen-Derr JK, Wagner CL, Newburg DS, Morrow AL. Fucosylated Oligosaccharides in Human Milk in Relation to Gestational Age and Stage of Lactation. In: Pickering LK, Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Schanler RJ, editors. *Protecting Infants through Human Milk* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2004 [cited 2020 Aug 20]. p. 427–30. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 554). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-4242-8_56
 148. Dotz V, Adam R, Lochnit G, Schrotten H, Kunz C. Neutral oligosaccharides in feces of breastfed and formula-fed infants at different ages. *Glycobiology*. 2016 Sep 9;glycob;cww087v2.
 149. Ganguli K, Meng D, Rautava S, Lu L, Walker WA, Nanthakumar N. Probiotics prevent necrotizing enterocolitis by modulating enterocyte genes that regulate innate immune-mediated inflammation. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Jan 15;304(2):G132–41.
 150. Wise A, Robertson B, Choudhury B, Rautava S, Isolauri E, Salminen S, et al. Infants Are Exposed to Human Milk Oligosaccharides

- Already in utero. *Front Pediatr.* 2018 Oct 2;6:270.
151. Bode L, Contractor N, Barile D, Pohl N, Prudden AR, Boons GJ, et al. Overcoming the limited availability of human milk oligosaccharides: challenges and opportunities for research and application. *Nutr Rev.* 2016 Oct;74(10):635–44.
 152. Austin S, De Castro CA, Sprenger N, Binia A, Affolter M, Garcia-Rodenas CL, et al. Human Milk Oligosaccharides in the Milk of Mothers Delivering Term versus Preterm Infants. *Nutrients.* 2019 Jun 5;11(6):1282.
 153. M. Tonon K, B. de Morais M, F. V. Abrão AC, Miranda A, B. Morais T. Maternal and Infant Factors Associated with Human Milk Oligosaccharides Concentrations According to Secretor and Lewis Phenotypes. *Nutrients.* 2019 Jun 17;11(6):1358.
 154. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castaño F, Norton MH. Effects of Birth Spacing on Maternal, Perinatal, Infant, and Child Health: A Systematic Review of Causal Mechanisms. *Stud Fam Plann.* 2012 Jun;43(2):93–114.
 155. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycobioime and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci.* 2011 Mar 15;108(Supplement_1):4653–8.

156. Kunz C, Kuntz S, Rudloff S. Bioactivity of human milk oligosaccharides. In, Food oligosaccharides: production, analysis, and bioactivity. West Sussex UK: John Wiley & Sons, Inc; 2014. 5–17 p.
157. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods*. 2010 May;7(1):1–19.
158. Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, Yoshida E, Katayama T, Yamamoto K, et al. Physiology of Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Infant Gut-associated Bifidobacteria. *J Biol Chem*. 2011 Oct 7;286(40):34583–92.
159. Kuhn R, Baer HH. Die Konstitution der Lacto-N -biose I. *Chem Ber*. 1954;87:1553–60.
160. Locascio RG, Niñonuevo MR, Kronewitter SR, Freeman SL, German JB, Lebrilla CB, et al. A versatile and scalable strategy for glycoprofiling bifidobacterial consumption of human milk oligosaccharides. *Microb Biotechnol*. 2009 May;2(3):333–42.
161. Roger LC, McCartney AL. Longitudinal investigation of the faecal microbiota of healthy full-term infants using fluorescence in situ hybridization and denaturing gradient gel electrophoresis. *Microbiology*. 2010 Nov 1;156(11):3317–28.

162. Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 Jun;486(7402):222–7.
163. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, Block DE, German JB, Lebrilla CB, et al. Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Gut-Related Microbes. *J Agric Food Chem*. 2010 May 12;58(9):5334–40.
164. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jul;51(1):77–84.
165. Chichlowski M, De Lartigue G, German JB, Raybould HE, Mills DA. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):321–7.
166. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011 Jan;469(7331):543–7.
167. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and

- insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Oct;11(10):577–91.
168. Hur KY, Lee MS. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. 2015;39(3):198.
 169. Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology*. 2013 Nov;23(11):1281–92.
 170. Belenguer A, Duncan SH, Calder AG, Holtrop G, Louis P, Lobley GE, et al. Two Routes of Metabolic Cross-Feeding between *Bifidobacterium adolescentis* and Butyrate-Producing Anaerobes from the Human Gut. *Appl Environ Microbiol*. 2006 May 1;72(5):3593–9.
 171. Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I, et al. Fecal Microbiota Composition of Breast-Fed Infants Is Correlated With Human Milk Oligosaccharides Consumed: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jun;60(6):825–33.
 172. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1–2):229–35.
 173. Bashiardes S, Thaiss CA, Elinav E. It's in the Milk: Feeding the Microbiome to Promote

- Infant Growth. *Cell Metab.* 2016 Mar;23(3):393–4.
174. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev.* 2009 Nov;67:S183–91.
 175. Kuntz S, Kunz C, Rudloff S. Oligosaccharides from human milk induce growth arrest via G2/M by influencing growth-related cell cycle genes in intestinal epithelial cells. *Br J Nutr.* 2009 May;101(09):1306.
 176. He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol.* 2014 Nov;7(6):1326–39.
 177. Holscher HD, Bode L, Tappenden KA. Human Milk Oligosaccharides Influence Intestinal Epithelial Cell Maturation In Vitro: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb;64(2):296–301.
 178. Kulinich A, Liu L. Human milk oligosaccharides: The role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carbohydr Res.* 2016 Sep;432:62–70.
 179. Goehring KC, Kennedy AD, Prieto PA, Buck RH. Direct Evidence for the Presence of Human Milk Oligosaccharides in the Circulation of Breastfed Infants. *Wiley AS*, editor. *PLoS ONE.* 2014 Jul 7;9(7):e101692.
 180. Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, Schmitt J, Boehm G, Dehlink E, et al. Prebiotic

- oligosaccharides: In vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties: Prebiotic oligosaccharides. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Dec;21(8):1179–88.
181. He Y, Liu S, Kling DE, Leone S, Lawlor NT, Huang Y, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut.* 2016 Jan;65(1):33–46.
 182. Atochina O, Da'dara AA, Walker M, Harn DA. The immunomodulatory glycan LNFPIII initiates alternative activation of murine macrophages in vivo. *Immunology.* 2008 Sep;125(1):111–21.
 183. Bode L, Rudloff S, Kunz C, Strobel S, Klein N. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression. *J Leukoc Biol.* 2004 Oct;76(4):820–6.
 184. Bode L, Kunz C, Muhly-Reinholz M, Mayer K, Seeger W, Rudloff S. Inhibition of monocyte, lymphocyte, and neutrophil adhesion to endothelial cells by human milk oligosaccharides. *Thromb Haemost.* 2004;92(12):1402–10.
 185. Zenhom M, Hyder A, de Vrese M, Heller KJ, Roeder T, Schrezenmeir J. Prebiotic

- Oligosaccharides Reduce Proinflammatory Cytokines in Intestinal Caco-2 Cells via Activation of PPAR γ and Peptidoglycan Recognition Protein 3. *J Nutr.* 2011 May 1;141(5):971–7.
186. Kurakevich E, Hennet T, Hausmann M, Rogler G, Borsig L. Milk oligosaccharide sialyl(2,3)lactose activates intestinal CD11c⁺ cells through TLR4. *Proc Natl Acad Sci.* 2013 Oct 22;110(43):17444–9.
187. Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, Mian FM, Buck R, Forsythe P. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy.* 2015 Sep;70(9):1091–102.
188. Kuhn L, Kim HY, Hsiao L, Nissan C, Kankasa C, Mwiya M, et al. Oligosaccharide Composition of Breast Milk Influences Survival of Uninfected Children Born to HIV-Infected Mothers in Lusaka, Zambia. *J Nutr.* 2015 Jan 1;145(1):66–72.
189. Lin AE, Autran CA, Szyszka A, Escajadillo T, Huang M, Godula K, et al. Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B *Streptococcus*. *J Biol Chem.* 2017 Jul 7;292(27):11243–9.
190. Yu ZT, Nanthakumar NN, Newburg DS. The Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose Quenches *Campylobacter jejuni*-Induced Inflammation in Human

- Epithelial Cells HEp-2 and HT-29 and in Mouse Intestinal Mucosa. *J Nutr.* 2016 Oct;146(10):1980–90.
191. Noll AJ, Yu Y, Lasanajak Y, Duska-McEwen G, Buck RH, Smith DF, et al. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochem J.* 2016 May 15;473(10):1343–53.
 192. Noll AJ, Gourdine JP, Yu Y, Lasanajak Y, Smith DF, Cummings RD. Galectins are human milk glycan receptors. *Glycobiology.* 2016 Jun;26(6):655–69.
 193. Stowell SR, Arthur CM, McBride R, Berger O, Razi N, Heimburg-Molinaro J, et al. Microbial glycan microarrays define key features of host-microbial interactions. *Nat Chem Biol.* 2014 Jun;10(6):470–6.
 194. Holscher HD, Davis SR, Tappenden KA. Human Milk Oligosaccharides Influence Maturation of Human Intestinal Caco-2Bbe and HT-29 Cell Lines. *J Nutr.* 2014 May 1;144(5):586–91.
 195. Wang B. Sialic Acid Is an Essential Nutrient for Brain Development and Cognition. *Annu Rev Nutr.* 2009 Aug;29(1):177–222.
 196. Jacobi SK, Yatsunenko T, Li D, Dasgupta S, Yu RK, Berg BM, et al. Dietary Isomers of Sialyllactose Increase Ganglioside Sialic Acid Concentrations in the Corpus Callosum and Cerebellum and Modulate the Colonic

- Microbiota of Formula-Fed Piglets. *J Nutr*. 2016 Feb 1;146(2):200–8.
197. Tarr AJ, Galley JD, Fisher SE, Chichlowski M, Berg BM, Bailey MT. The prebiotics 3'Sialyllactose and 6'Sialyllactose diminish stressor-induced anxiety-like behavior and colonic microbiota alterations: Evidence for effects on the gut–brain axis. *Brain Behav Immun*. 2015 Nov;50:166–77.
 198. Zehra S, Khambati I, Vierhout M, Mian MF, Buck R, Forsythe P. Human Milk Oligosaccharides Attenuate Antigen-Antibody Complex Induced Chemokine Release from Human Intestinal Epithelial Cell Lines: Human milk oligosaccharides attenuate.... *J Food Sci*. 2018 Feb;83(2):499–508.
 199. Moossavi S, Miliku K, Sepehri S, Khafipour E, Azad MB. The Prebiotic and Probiotic Properties of Human Milk: Implications for Infant Immune Development and Pediatric Asthma. *Front Pediatr*. 2018 Jul 24;6:197.
 200. Rimoldi SG, Pileri P, Mazzocco MI, Romeri F, Bestetti G, Calvagna N, et al. The Role of *Staphylococcus aureus* in Mastitis: A Multidisciplinary Working Group Experience. *J Hum Lact*. 2020 Aug;36(3):503–9.
 201. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, Jiang X, Lourdes Guerrero M, Meinen-Derr JK, et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in

- breast-fed infants. *J Pediatr.* 2004 Sep;145(3):297–303.
202. Facinelli B, Marini E, Magi G, Zampini L, Santoro L, Catassi C, et al. Breast milk oligosaccharides: effects of 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose on the adhesion of *Escherichia coli* and *Salmonella fytis* to Caco-2 cells. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Sep 2;32(17):2950–2.
203. Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, Jia H, Lu P, Fulton WB, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotising enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *Br J Nutr.* 2016 Oct 14;116(7):1175–87.
204. Vázquez E, Barranco A, Ramírez M, Gruart A, Delgado-García JM, Martínez-Lara E, et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem.* 2015 May;26(5):455–65.
205. Mezoff EA, Hawkins JA, Ollberding NJ, Karns R, Morrow AL, Helmrath MA. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose augments the adaptive response to extensive intestinal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 Mar 15;310(6):G427-438.

206. Subramanian S, Blanton LV, Frese SA, Charbonneau M, Mills DA, Gordon JI. Cultivating Healthy Growth and Nutrition through the Gut Microbiota. *Cell*. 2015 Mar;161(1):36–48.
207. Newburg DS, Morelli L. Human milk and infant intestinal mucosal glycans guide succession of the neonatal intestinal microbiota. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1–2):115–20.
208. Gridneva Z, Rea A, Tie WJ, Lai CT, Kuganathan S, Ward LC, et al. Carbohydrates in Human Milk and Body Composition of Term Infants during the First 12 Months of Lactation. *Nutrients*. 2019 Jun 28;11(7):1472.
209. Bai Y, Tao J, Zhou J, Fan Q, Liu M, Hu Y, et al. Fucosylated Human Milk Oligosaccharides and N-Glycans in the Milk of Chinese Mothers Regulate the Gut Microbiome of Their Breast-Fed Infants during Different Lactation Stages. Jansson JK, editor. *mSystems*. 2018 Oct 30;3(6):e00206-18.
210. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Apr;64(4):624–31.
211. Durham SD, Robinson RC, Olga L, Ong KK, Chichlowski M, Dunger DB, et al. A one-year

- study of human milk oligosaccharide profiles in the milk of healthy UK mothers and their relationship to maternal FUT2 genotype. *Glycobiology*. 2021 Nov 18;31(10):1254–67.
212. Sprenger N, Lee LY, De Castro CA, Steenhout P, Thakkar SK. Longitudinal change of selected human milk oligosaccharides and association to infants' growth, an observatory, single center, longitudinal cohort study. Wiley AS, editor. *PLOS ONE*. 2017 Feb 9;12(2):e0171814.
213. Loutet MG, Narimani A, Qamar H, Yonemitsu C, Pell LG, Mahmud AA, et al. Associations between human milk oligosaccharides and infant growth in a Bangladeshi mother–infant cohort. *Pediatr Res* [Internet]. 2023 Dec 5 [cited 2024 Jan 10]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-023-02927-1>
214. Mainardi F, Binia A, Rajhans P, Austin S, Deoni S, Schneider N. Human milk oligosaccharide composition and associations with growth: results from an observational study in the US. *Front Nutr*. 2023 Oct 3;10:1239349.
215. Mansell T, Furst A, O'Hely M, Chang M, Ponsonby AL, Vuillermin P, et al. Age-dependent associations of human milk oligosaccharides with body size and

- composition up to 4 years of age. *Am J Clin Nutr*. 2023 May;117(5):930–45.
216. Mulinge MM, Abisi HK, Kabahweza HM, Okutoyi L, Wamalwa DC, Nduati RW. The role of maternal secretor status and human milk oligosaccharides on early childhood development: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Pediatrics*; 2023 Nov [cited 2024 Jan 11]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.11.03.23298019>
 217. Chen Y. Human milk oligosaccharides in Chinese lactating mothers and relationship with allergy development in offspring. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 11]; Available from: <https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2023/04/AP-110922-1453.pdf>
 218. Siziba L, Mank M, Stahl B, Gonsalves J, Blijenberg B, Rothenbacher D, et al. Human Milk Oligosaccharide Profiles over 12 Months of Lactation: The Ulm SPATZ Health Study. *Nutrients*. 2021 Jun 8;13(6):1973.
 219. Lodge CJ, Lowe AJ, Milanzi E, Bowatte G, Abramson MJ, Tsimiklis H, et al. Human milk oligosaccharide profiles and allergic disease up to 18 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;147(3):1041–8.
 220. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between

- enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203–9.
221. Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):461–518.
 222. Hauser J, Pisa E, Arias Vásquez A, Tomasi F, Traversa A, Chiodi V, et al. Sialylated human milk oligosaccharides program cognitive development through a non-genomic transmission mode. *Mol Psychiatry*. 2021 Jul;26(7):2854–71.
 223. Berger PK, Plows JF, Jones RB, Alderete TL, Yonemitsu C, Ryoo JH, et al. Human Milk Oligosaccharides and Hispanic Infant Weight Gain in the First 6 Months. *Obesity*. 2020 Aug;28(8):1519–25.
 224. Cho S, Zhu Z, Li T, Baluyot K, Howell BR, Hazlett HC, et al. Human milk 3'-Sialyllactose is positively associated with language development during infancy. *Am J Clin Nutr*. 2021 Aug 2;114(2):588–97.
 225. Fan Y, McMath AL, Donovan SM. Review on the Impact of Milk Oligosaccharides on the Brain and Neurocognitive Development in Early Life. *Nutrients*. 2023 Aug 26;15(17):3743.

226. Willemsen Y, Beijers R, Gu F, Vasquez AA, Schols HA, De Weerth C. Fucosylated Human Milk Oligosaccharides during the First 12 Postnatal Weeks Are Associated with Better Executive Functions in Toddlers. *Nutrients*. 2023 Mar 17;15(6):1463.
227. Moubareck CA. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients*. 2021 Mar 29;13(4):1123.
228. Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, Fulton WB, Kovler M, Niño DF, et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. *Pediatr Res*. 2021 Jan;89(1):91–101.
229. Jorgensen JM, Young R, Ashorn P, Ashorn U, Chaima D, Davis JCC, et al. Associations of human milk oligosaccharides and bioactive proteins with infant growth and development among Malawian mother-infant dyads. *Am J Clin Nutr*. 2021 Jan 4;113(1):209–20.
230. Sudarma V, Sunardi D, Marzuki NS, Munasir Z, Asmarinah, Hidayat A, et al. Human Milk Oligosaccharide Profiles and the Secretor and Lewis Gene Status of Indonesian Lactating Mothers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2023;26(5):266.

231. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Dec;61(6):649–58.
232. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2016 Dec 1;146(12):2559–66.
233. Leung TF, Ulfman LH, Chong MKC, Hon KL, Khouw IMSL, Chan PKS, et al. A randomized controlled trial of different young child formulas on upper respiratory and gastrointestinal tract infections in Chinese toddlers. Ebisawa M, editor. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Oct;31(7):745–54.

BIOGRAFI PENULIS

Dr. dr. Verawati Sudarma, M.Gizi, Sp.GK

- Staf Pengajar, Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
- Doktor Ilmu Gizi dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Master Ilmu Gizi dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia ?
- Spesialis Gizi Klinik

Prof. dr. Badriul Hegar, Ph.D, Sp.A(K)

- Staf Pengajar, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Guru Besar Tetap Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Ph.D dari Free University of Brussles, Belgium
- Konsultan Gastrohepatologi Anak



HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES

Buku "Human Milk Oligosaccharides" menggali secara mendalam tentang oligosakarida dalam air susu manusia. Penulis menyajikan wawasan ilmiah yang mendalam mengenai komponen khusus ini dalam air susu manusia dan relevansinya terhadap kesehatan dan perkembangan bayi.

Melalui buku ini menjelaskan peran krusial human milk oligosaccharides (HMOs) dalam memberikan nutrisi dan dukungan kepada sistem kekebalan tubuh bayi. Pembaca diajak untuk memahami kompleksitas struktural HMOs dan bagaimana komponen ini dapat berinteraksi dengan mikrobiota usus bayi, memberikan dampak positif terhadap kesehatan pencernaan dan perkembangan sistem kekebalan tubuh.

Bacaan ini bermanfaat bagi praktisi kesehatan, ibu hamil, dan para orang tua yang ingin memahami lebih dalam mengenai pentingnya HMOs dalam memberikan nutrisi optimal bagi pertumbuhan dan perkembangan bayi mereka. "Human Milk Oligosaccharides" menjadi panduan terkini yang merangkum pengetahuan terbaru dan memberikan wawasan mendalam tentang pentingnya komponen ini dalam konteks kesehatan bayi yang holistik.



Penerbit
CV. Green Publisher Indonesia
Greenland Sendang Residence, Blok F2
Jl. Pangeran Cakrabuana
Cirebon 45611

www.greenpublisher.id

ISBN 978-623-8479-28-3

