Enfermeria Ciencia
Publikasi Ilmiah Hasil Kegiatan Penelitian Dalam Bidang Kesehatan

PROBIOTIK DAN PREEKLAMSIA : TINJAUAN BUKTI ILMIAH DARI PENELITIAN HEWAN HINGGA MANUSIA

1. Diyas Windarena, Program Studi Sarjana Kebidanan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bhakti Husada Mulia, email : diyaswinda@gmail.com
2. Dwi Ardhani Rochmaniah, Program Studi Sarjana Kebidanan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bhakti Husada Mulia, email : dwiardani.rochmaniah@gamil.com
3. Anita Dewi Anggraini, Program Studi Profesi Bidan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bhakti Husada Mulia, email : anitadewi044@gmail.com
4. Asasih Villasari, Program Studi Sarjana Kebidanan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bhakti Husada Mulia, email : as.villasari@gmail.com
5. Heni Eka Puji Lestari, Program Studi Diploma Tiga kebidanan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bhakti Husada Mulia, email : heplpoenyacerita@gmail.com
6. Lucia Ani Kristanti, Program Studi Diploma Tiga Kebidanan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bhakti Husada Mulia, email : luciaanikristanti@gmail.com
   Korespondensi : diyaswinda@gmail.com

ABSTRAK

Preeklamsia merupakan komplikasi kehamilan yang ditandai oleh hipertensi, proteinuria dan gangguan organ lainnya, yang berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas ibu serta janin. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau secara sistematis bukti ilmiah mengenai peran probiotik dalam mencegah atau mengelola Preeklamsia. Strategi pencarian menggunakan metode PRISMA, dengan data yang diambil dari lima basis data ilmiah, yaitu PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, DOAJ, dan BMC, dalam rentang tahun 2014–2024. Dari 1487 artikel yang diidentifikasi, 9 artikel memenuhi kriteria inklusi. Hasil analisis menunjukkan bahwa probiotik berpotensi menurunkan risiko preeklamsia melalui berbagai mekanisme, termasuk modulasi mikrobiota usus, pengurangan inflamasi, peningkatan produksi asam lemak rantai pendek (SCFAs), dan regulasi tekanan darah. Studi pada manusia dan hewan menunjukkan hasil yang konsisten mengenai efek probiotik dalam menurunkan tekanan darah, memperbaiki fungsi vaskular, serta meningkatkan kesehatan imun dan metabolik. Kesimpulan ini mendukung potensi probiotik sebagai pendekatan non-farmakologis yang aman dalam pencegahan dan pengelolaan preeklamsia. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan strain, dosis, dan durasi intervensi optimal guna meningkatkan hasil klinis yang lebih baik.

Kata Kunci : Probiotik, Preeklamsia, Tekanan Darah, Inflamasi, Mikrobiota Usus

PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan gangguan multisistem yang ditandai oleh peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, yang terdeteksi pada dua pemeriksaan dengan selang waktu lebih dari 4 jam. Kondisi ini muncul setelah usia kehamilan 20 minggu, paling sering terjadi saat kehamilan aterm, hingga 6 minggu pascapersalinan pada individu yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal. Gejala preeklamsia meliputi proteinuria (> 300 mg/24 jam) dan tanda-tanda disfungsi endotel sistemik atau kerusakan organ. Manifestasi kerusakan organ dapat berupa gangguan fungsi hati (peningkatan kadar transaminase hati dalam darah hingga dua kali lipat dari batas normal), gagal ginjal (konsentrasi kreatinin serum ≥ 1,1 mg/dL atau dua kali lipat dari kadar normal tanpa riwayat penyakit ginjal lain), edema paru, atau sakit kepala hebat. Selain itu, gejala lain mencakup kelainan hematologi atau neurologis, hambatan pertumbuhan intrauterin, insufisiensi uteroplasenta, serta trombositopenia (jumlah trombosit ≤ 100×10^9/L). (Li, et al., 2023) (Zhao, et al., 2023) (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) Preeklamsia terjadi pada 5%-8% wanita yang sedang hamil dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin. Preeklamsia meningkatkan risiko berbagai komplikasi, termasuk kebutuhan perawatan di unit perawatan intensif, persalinan melalui operasi caesar, kelahiran prematur (<37 minggu), bayi dengan berat badan lahir rendah, gangguan kognitif, kerentanan terhadap penyakit kardiovaskular di masa mendatang, pertumbuhan janin terhambat, hingga kematian janin. (Li, et al., 2022) (Ishimwe, Akinleye, Johnson, Garrett, & Sasser, 2021) Wanita dengan hipertensi kronis, diabetes, kehamilan multifetal, penyakit ginjal, atau gangguan autoimun memiliki risiko tinggi untuk mengalami preeklamsia. Selain itu, preeklamsia juga sering terjadi pada wanita dengan nuliparitas, obesitas, riwayat keluarga preeklamsia, dan usia ≥ 35 tahun. (Shaw, et al., 2024)

Beragam mekanisme dianggap berperan dalam patogenesis preeklamsia, termasuk kerusakan endotel vaskular yang menyebabkan kegagalan remodeling arteri spiralis, ketidakseimbangan antara VEGF dan sFlt-1, stres oksidatif pada plasenta, plasentasi yang tidak normal, obstruksi pada plasenta, serta disregulasi sistem imun. (Li, et al., 2022) (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) Etiologi preeklamsia belum sepenuhnya jelas. Salah satu faktor utama yang berkontribusi adalah gangguan invasi trofoblas, yang memengaruhi proses remodeling arteri spiralis. Invasi trofoblas yang tidak optimal menyebabkan trofoblas endovaskular hanya melapisi pembuluh darah pada lapisan desidua tanpa mencapai miometrium, sehingga diameter pembuluh darah menyempit. Penurunan arteriol miometrium ini mengakibatkan gangguan aliran darah ke plasenta. Perfusi yang buruk dan hipoksia kemudian memicu pelepasan debris plasenta, yang akhirnya menyebabkan respons peradangan sistemik. (Vioretti, Khairani, Fauziah, & Hilmanto, 2018) Meskipun patogenesis preeklamsia belum sepenuhnya dipahami, ketidakseimbangan angiogenik dan disfungsi endotel diketahui berperan dalam kondisi ini. Mediator inflamasi, angiogenik, antiangiogenik, serta metabolisme plasenta berkontribusi terhadap kerusakan endotel. Kerusakan tersebut merangsang adhesi, agregasi, dan pelepasan trombosit. Akibatnya, terjadi penurunan produksi vasodilator, seperti prostasiklin dan nitrogen oksida (NO)/faktor relaksasi

yang berasal dari endotelium, disertai peningkatan vasokonstriktor, seperti tromboksan, endotelin, dan TNF-α. (Vioretti, Khairani, Fauziah, & Hilmanto, 2018)

Beberapa penelitian telah mengusulkan pemberian aspirin dosis rendah dan suplemen tertentu, seperti vitamin E,D dan C, sebagai langkah pencegahan untuk wanita dengan risiko tinggi PE. Namun, hingga saat ini, belum ada metode pencegahan atau pengobatan PE yang dapat diandalkan dan segera diterapkan. (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) Preeklamsia dianggap sebagai penyakit progresif, di mana gejala dan fungsi organ semakin memburuk seiring berjalannya waktu, dan satu-satunya cara untuk menyembuhkannya adalah dengan melakukan persalinan. (Li, et al., 2023) Prosedur ini dapat menyebabkan morbiditas serius pada bayi baru lahir. Komplikasi yang mungkin terjadi termasuk penyakit paru kronis, cerebral palsy, perdarahan intrakranial, retinopati prematur, dan bahkan kematian, terutama pada bayi yang dilahirkan sebelum usia kehamilan 33 minggu. (Ishimwe, Akinleye, Johnson, Garrett, & Sasser, 2021) (Huang, et al., 2021) (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) (Ishimwe, Akinleye, Johnson, Garrett, & Sasser, 2021) Oleh karena itu, pendekatan non-farmakologis untuk mencegah preeklamsia sangat penting. Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa mikrobioma usus juga berperan dalam perkembangan preeklamsia. Penelitian ilmiah menunjukkan bahwa ketidakseimbangan dalam sistem imun dapat menyebabkan keadaan proinflamasi yang berlebihan dan berkelanjutan. Mikrobioma usus diketahui berkontribusi terhadap peradangan dengan menghasilkan metabolit inflamasi, seperti laktat dan trimetilamina-N-oksida. (Ishimwe, Akinleye, Johnson, Garrett, & Sasser, 2021)

Perubahan yang dapat terdeteksi pada mikrobiota usus terjadi pada pasien preeklamsia (PE) mulai dari trimester kedua hingga ketiga kehamilan. Pada pasien PE, disbiosis yang terjadi pada trimester ketiga mendorong peradangan, dan sumbu peradangan ini diyakini dapat menghubungkan perkembangan preeklamsia dengan kondisi mikrobiota usus. (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) Mikrobiota usus memiliki kemampuan untuk menghasilkan berbagai senyawa yang mengatur aktivitas organ-organ distal. Gangguan pada barier intestinal yang disebabkan oleh disbiosis mikrobiota usus dapat meningkatkan kadar lipopolisakarida (LPS), yang pada gilirannya memperburuk peradangan baik secara lokal maupun sistemik. (Zhao, et al., 2023)

Probiotik, mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan, telah menjadi fokus perhatian karena kemampuannya dalam memodulasi mikrobiota usus, memperkuat sistem kekebalan, dan menekan peradangan. Sebagai terapi yang menargetkan mikrobioma, probiotik beberikan potensi solusi inovatif untuk pengobatan preeklamsia. (Ishimwe, Akinleye, Johnson, Garrett, & Sasser, 2021) Probiotik berperan dalam meningkatkan kesehatan pencernaan dan ginjal, mengatur tekanan darah, mencegah diabetes, serta mendukung kesehatan secara keseluruhan dengan mengeliminasi bakteri berbahaya dan memodulasi proses peradangan. Adanya probiotik menunjukkan efek antiinflamasi melalui pengendalian tekanan darah dan regulasi ekspresi gen yang terkait dengan peradangan, mengurangi ekspresi lipopolisakarida (LPS) pada bakteri gram negatif, serta menekan inflamasi pada sel trofoblas plasenta. (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) Probiotik dapat dimanfaatkan untuk mengatasi ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus,

mengurangi permeabilitas usus, dan menurunkan risiko penyakit yang berkaitan dengan gangguan imun atau metabolik. (Ma, et al., 2024) Dari hasil studi penelitian (Li, et al., 2022) menunjukkan bahwa mikrobiota usus seperti Collinsella, Enterorhabdus, kelompok Eubacterium ventriosum, kelompok Lachnospiraceae NK4A136, Tyzzerella 3, dan terutama Bifidobacterium memiliki hubungan protektif terhadap preeklamsia. (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) Studi pada hewan menunjukkan bahwa probiotik dapat mengurangi peradangan pada plasenta dan memperbaiki tekanan darah. (Vioretti, Khairani, Fauziah, & Hilmanto, 2018). Oleh karena itu, tinjauan sistematis yang mengintegrasikan bukti dari penelitian pada manusia dan hewan diperlukan untuk memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang efek probiotik terhadap preeklamsia. Tinjauan ini akan mengevaluasi berbagai strain probiotik, dosis, durasi pemberian, serta faktor-faktor yang memengaruhi efektivitasnya. Penelitian ini diharapkan dapat mengidentifikasi potensi probiotik sebagai pendekatan preventif atau terapeutik untuk preeklamsia.

TUJUAN PENELITIAN

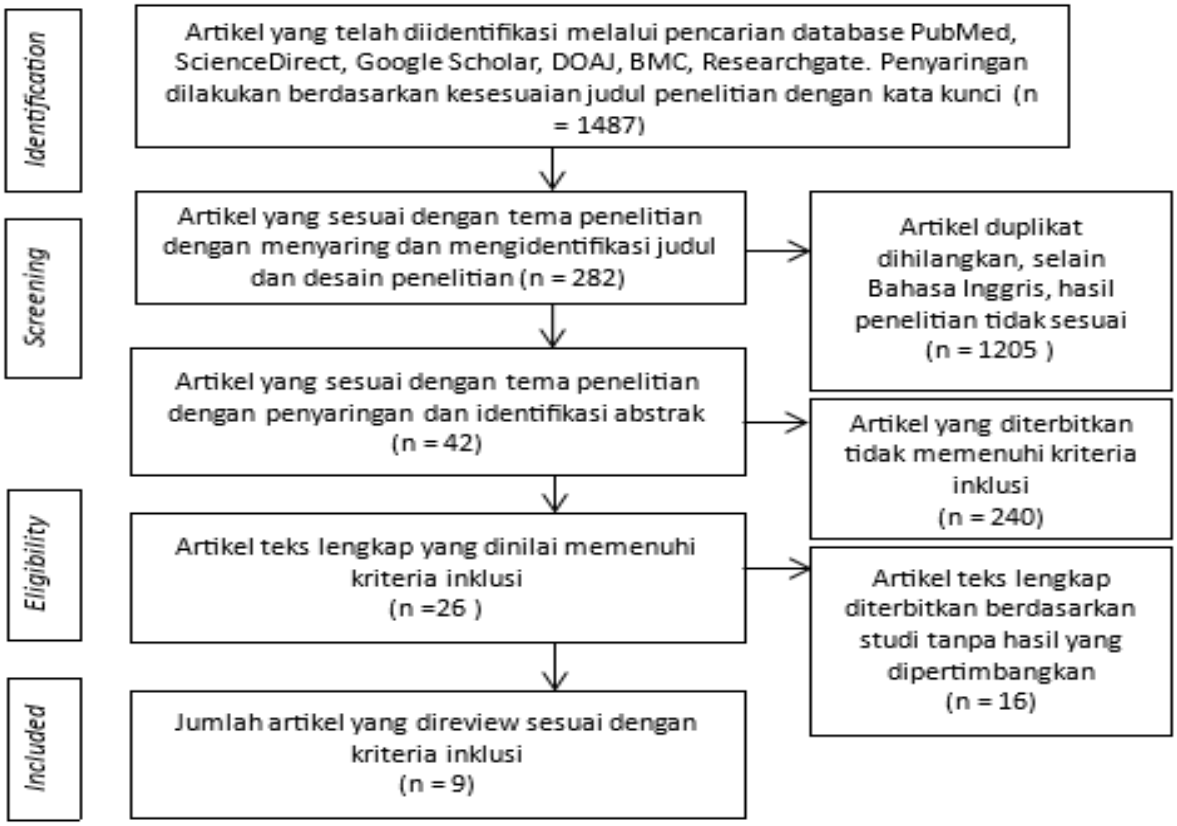
Penelitian ini bertujuan untuk meninjau secara sistematik bukti dari studi hewan dan manusia mengenai efek probiotik dalam mencegah atau mengurangi kejadian preeklamsia

METODE PENELITIAN

Desain dalam artikel ini adalah telaah sistematis. Strategi penelusuran menggunakan PICOS (population/problem, intervention, comparation, outcome, and study design). Artikel yang dikaji adalah artikel penelitian tentang probiotik dan permasalahan terkait preeklamsia. Intervensi dalam studi penelitian yang dikaji adalah pemberian probiotik dibandingkan dengan kelompok kontrol. Desain penelitian yang dikaji adalah studi eksperimental, randomized control and trial, kohort, dan cross sectional. Kriteria inklusi adalah artikel penelitian yang diterbitkan tahun 2014-2024, berbahasa Inggris, teks lengkap, pada studi in vivo, hewan percobaan dan uji klinis. Lima basis data ilmiah digunakan untuk memperoleh artikel dengan tema yang relevan, yaitu PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, DOAJ, BMC dan Researchgate. Penelusuran dilakukan pada bulan Agustus-November 2024 dengan menggunakan kata kunci dan operator Boolean untuk memperluas penelusuran. Kata kunci disesuaikan dengan Medical Subject Heading (MeSH), yaitu Probiotics, Hypertension, High Blood Pressure, Preeclamsia. Untuk menggabungkan kata kunci, operator Boolean ”AND” dan ”OR” diterapkan dalam pencarian

HASIL PENELITIAN

Penelusuran awal melalui PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, DOAJ, BMC, Researchgate memperoleh 1487 artikel penelitian. Penyaringan awal judul untuk mengecualikan studi yang tidak relevan dan tidak menggunakan bahasa Inggris menghasilkan 282 judul. Selanjutnya, penyaringan cepat melalui abstrak menemukan 42 artikel yang sesuai dengan tema penelitian. Artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi ditemukan 26 artikel yang dapat dilanjutkan untuk dianalisis. Dan terakhir, ada 9 artikel yang lengkap yang dapat dianalisis melalui tinjauan sistematis.



Gambar 1. Flowchart / Skema Alur Pencarian Pustaka

Tabel 1. Ringkasan Hasil Pencarian Artikel

Name of main author, year published, journal	Study design, length of study	Population	Probiotics	Intervention and comparison	Analisis statistik	Research result
Vioretti, R, 2018, *International Food Research Journal* (Vioretti, Khairani, Fauziah, & Hilmanto, 2018)	Studi laboratorium eksperimental in vitro Durasi waktu 24 jam dan 48 jam	Kultur Sel trofoblas plasenta ibu hamil usia kehamilan 34-42 minggu	Soyghurt (*Lactobacillus bulgaricus* ATCC 11842)	4 tahapan yaitu pembuatan susu kedelai dan *soyghurt*, kurva pertumbuhan dan pH, kultur sel trofoblas	ANOVA dan uji Duncan's Multiple Range Test (DMRT)	Penurunan signifikan kadar TNF-α dan soluble endoglin (sEng) dengan tingkat signifikansi $p < 0.001$. Hasil

				primer, serta pengukuran tingkat TNF-α dan sEng.		terbesar pada konsentrasi 80% dalam waktu inkubasi 48 jam
B-M Sun, 2020*, Eur Rev Med Pharmacol*	eksperimen laboratorium in vivo Durasi pemberian probiotik 1 minggu setelah model preeklamsia dibuat pada hari ke-14 dan diukur hari ke 3 dan hari ke 7	40 ekor tikus Wistar dengan status *Specific Pathogen Free* (SPF) yang diinduksi preeklamsia	*Bifidobacteria* dan *Lactobacillus*	K1 : kelompok observasi (diberi probiotik n=20) K2 : kelompok kontrol (tidak diberi probiotik n=20)	Uji T	Perbedaan signifikan ditemukan pada semua variabel utama, seperti tekanan darah, kadar ET-1, NO, dan distribusi mikrobiota usus (p<0,05).
Bingyu Li, 2023. *Biomed Pharmacother,* (Li, et al., 2023)	Eksperimen in vivo Durasi Intervensi probiotik diberikan sejak hari ke-0,5 kehamilan (mating) hingga hari ke-	Model tikus C57BL/6J betina yang diinduksi preeklamsia melalui pemberian L-NAME	Limosilactobacillus reuteri CALM603 dosis 200 µL suspensi (10^9 CFU/mL) setiap hari	Model preeklamsia dibuat dengan pemberian L-NAME. K1 : kelompok: control K2 : preeklamsia tanpa pengobatan, K3 :	Uji statistik ANOVA satu arah dengan uji post-hoc Tukey. Uji korelasi Spearman digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara	Setelah perlakuan dengan *L. reuteri,* tekanan darah menurun secara signifikan dibandingkan kelompok PE (p < 0.01); mengurangi

	17,5. Data dikumpulkan pada hari ke-17,5.			preeklamsia dengan pengobatan *Limosilactobacillus reuteri*	mikroba dan parameter klinis	rasio albumin secara signifikan ($p < 0.01$); meningkatkan keanekaragaman secara signifikan ($p < 0.01$); menurunkan ekspresi faktor pro-inflamasi sFlt-1 dan TNF-a ($p < 0.05$)
Mohsen Taghizadeh, 2016, Women's Health Bulletin (Taghizadeh, Alizadeh, & Asemi, 2016)	Uji klinis terkontrol acak double-blind Durasi pemberian sinbiotik selama 9 minggu mulai usia kehamilan 27 minggu dengan pengukuran dilakukan sebelum dan	52 wanita hamil primigravida (usia 18-35 tahun) kehamilan tunggal trimester III	*Probiotik Lactobacillus sporogenes ($1x10^7$CFU per gram) dan prebiotic inulin/HPX (0,04 g/g)*	semua partisipan menjalani periode run-in 2 minggu (menghindari probiotik/sinbiotik) kemudian dibagi secara acak menjadi kelompok kontrol dan perlakukan	Uji T-Test independen dan paired T-Test untuk perbandingan kelompok. Uji ANCOVA untuk menyesuaikan variable konfonder	Wanita yang diberi suplemen sinbiotik mengalami peningkatan signifikan dalam kadar kalsium serum (+0,2 ± 1,0 vs. -0,5 ± 0,8 mg/dL, P = 0,005) dibandingkan dengan wanita dalam kelompok kontrol, sementara tidak

	setelah intervensi					ditemukan perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam hal efeknya terhadap kadar zat besi, magnesium, dan enzim hati dalam serum.
J Liu, 2016, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (Liu, et al., 2016)	Studi observasional kasus-kontrol	100 wanita hamil sehat dan preekalmpsia	*Clostridium perfringens, Bulleidia moorei, Coprococcus catus*	K1: 26 pasien dengan PE TM III) K2: 26 wanita hamil normal TM I K3: 24 wanita hamil TM II K4: 24 wanita hamil normal TM III	uji T, analisis korelasi kanonik (CCA), dan statistik multivariat untuk membandingkan keragaman mikroba antara kelompok.	Pada pasien PE, terdapat peningkatan keseluruhan bakteri patogen, Clostridium perfringens (p = 0,03) dan Bulleidia moorei (p = 0,00) tetapi terjadi penurunan bakteri probiotik Coprococcus catus (p = 0,03). terdapat pergeseran struktural mikrobiota usus yang signifikan

						pada pasien PE.
Mahsa Nordqvist, 2018. *Obstetrics and gynaecology* (Nordqvist, Jacobsson, Brantsæter, Myhre, & Sengpiel, 2017)	Studi kohort prospektif berbasis populasi	70.149 wanita hamil tunggal	Lactobacillus acidophilus (LA-5), Bifidobacterium lactis (Bb12), dan Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	KI : sebelum kehamilan K II : awal kehamilan – 17 minggu KIII : minggu ke 13 – minggu ke 30	analisis regresi logistik ganda, analisis sensitivitas, uji Pearson's Chi-Square, dan analisis subgrup untuk mengevaluasi hubungan antara konsumsi susu probiotik pada berbagai tahap kehamilan dengan risiko preeklamsia dan kelahiran prematur.	Konsumsi susu probiotik di akhir kehamilan dikaitkan dengan penurunan risiko preeklamsia (aOR: 0.80, p=0.007). Konsumsi susu probiotik di awal kehamilan dikaitkan dengan penurunan risiko kelahiran prematur, terutama kelahiran prematur spontan (aOR: 0.74, p=0.02).
Rouhina Movaghar, 2024*, BMC Womens Health* (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, &	Studi adalah uji klinis acak, terkontrol, fase III, triple-blind Durasi Intervensi	128 wanita hamil dengan preeklamsia	kapsul *LactoCare* (mengandung 10^9 CFU) dengan komposisi *Lactobacillus* (beberapa spesies), *Bifidobacterium*, dan	Peserta dibagi menjadi kelompok intervensi (sinbiotik) dan kontrol (plasebo) dengan alokasi acak menggunaka	ANCOVA dan regresi logistik	Setelah intervensi, rata-rata tekanan darah sistolik dan diastolik secara signifikan lebih rendah

Shahnazi, 2024)	dimulai sejak diagnosis preeklamsia (usia kehamilan ≥ 24 minggu) hingga persalinan		*Streptococcus thermophilus*. Juga mengandung prebiotik berupa *Fructo-oligosaccharides* (FOS).	n *block randomization.* Intervensi dimulai sejak diagnosis preeklamsia (usia kehamilan ≥ 24 minggu) hingga persalinan		pada kelompok yang diberi suplemen sinbiotik dibandingkan pada kelompok plasebo (sistolik p = 0,002; diastolik (p < 0,001). Dibandingkan dengan kelompok plasebo, kejadian PE parah (p < 0,001), proteinuria (p = 0,044), dan kadar kreatinin serum rata-rata (p = 0,005) menurun secara signifikan pada kelompok yang diberi suplemen sinbiotik setelah intervensi
Guangyu Ma, 2024, *Food Microbiology* (Ma, et	uji klinis acak, terkontrol, dan double-	30 wanita hamil sehat dengan	*Bifidobacterium longum, Lactobacillus delbrueckii bulgaricus,*	KI: probiotik menerima tablet probiotik K II: kontrol	Analisis LefSe (Linear Discriminant Analysis	Genus *Blautia* dan *Subdoligranulum*, serta spesies

al., 2024)	blind mulai 32 kehamilan sampai persalinan Durasi pemberian tablet probiotik 2x sehari mulai 32 kehamilan sampai persalinan	usia kehamilan 32 minggu	dan *Streptococcus thermophilus*	tidak menerima intervensi	Effect Size), korelasi Spearman, PICRUSt berbasis KEGG, dan PCA untuk mengevaluasi perbedaan signifikan dalam kelimpahan mikroba, fungsi metabolik, serta hubungan antara mikrobiota dan jalur metabolik antar kelompok probiotik dan kontrol ($P < 0,05$).	*Ruminococcus sp._5_1_39 BFAA*, meningkat secara signifikan pada kelompok probiotik (PG) dibandingkan kelompok kontrol (CG) ($P < 0,05$) Suplementasi probiotik meningkatkan fungsi metabolik mikrobiota terkait dengan transporter ABC, fosforilasi oksidatif, biosintesis folat, dan metabolisme biotin ($P < 0,05$). CG menunjukkan peningkatan jalur metabolik terkait penyakit menular seperti

						siklus patogen *Vibrio cholerae* dan metabolisme sistein, yang menurun secara signifikan pada PG (*P* < 0,05)
Angela Camila da Silva Ghizi, 2021, *PharmaNutrition*	Desain double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial Durasi intervensi 11 minggu	48 individu dengan diagnosa sindrom metabolik	Bakteri asam laktat, bakteri asam asetat, dan ragi	K1: kefir mengonsumsi kefir yang difermentasi K2: kelompok kontrol mengonsumsi dadih susu sebagai plasebo.	uji t-Student (berpasangan dan tidak berpasangan) dengan tingkat signifikansi p < 0,05	Konsumsi kefir selama 12 minggu secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik (SBP) dari 139 ± 12 mmHg menjadi 130 ± 9 mmHg (p < 0,05) dan tekanan darah diastolik (DBP) dari 90 ± 4 mmHg menjadi 83 ± 5 mmHg (p < 0,05).

Sumber : Data penelitian

Penelitian menunjukkan bahwa probiotik memiliki potensi signifikan dalam mengurangi risiko dan gejala preeklamsia serta meningkatkan keseimbangan mikrobiota usus pada ibu hamil. Studi in vitro oleh (Vioretti, Khairani, Fauziah, & Hilmanto, 2018) mengindikasikan

penurunan kadar TNF-α dan sEng dengan intervensi soyghurt berbasis *Lactobacillus bulgaricus.* Penelitian in vivo oleh (Sun, et al., 2020) dan (Li, et al., 2023) menunjukkan bahwa probiotik dapat menurunkan tekanan darah, mengurangi ekspresi faktor proinflamasi, dan meningkatkan keragaman mikrobiota usus pada model preeklamsia tikus. Studi klinis oleh (Taghizadeh, Alizadeh, & Asemi, 2016) dan (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) mendukung temuan ini, dengan sinbiotik terbukti menurunkan tekanan darah dan risiko preeklamsia berat. Penelitian berbasis populasi oleh (Nordqvist, et al. 2017) menambahkan bahwa konsumsi probiotik secara rutin selama kehamilan awal hingga akhir dapat menurunkan risiko preeklamsia dan kelahiran prematur. Sebaliknya, (Liu, et al., 2016) menunjukkan bahwa pasien preeklamsia memiliki peningkatan mikroba patogen tertentu, menggarisbawahi pentingnya keseimbangan mikrobiota usus. Secara keseluruhan, hasil ini mendukung peran probiotik dalam mempromosikan kesehatan ibu dan janin selama kehamilan

PEMBAHASAN

1. Patofisiologi Preeklamsia dan Peran Mikrobiota Usus

   Preeklamsia (PE) merupakan gangguan hipertensi multisistem yang muncul setelah minggu ke 20 kehamilan dan dipicu oleh berbagai mekanisme patofisiologi yang kompleks. Kondisi ini sering kali disebabkan oleh gangguan vaskular plasenta, disfungsi endotel, dan inflamasi sistemik. (Zhao, et al., 2023) salah satu mekanisme utamanya adalah disfungsi remodeling arteri spiralis, yang terjadi akibat gangguan invasi trofoblas ke dalam pembuluh darah uterus. Proses ini menyebabkan aliran darah plasenta berkurang drastis, mengakibatkan hipoksia pada plasenta. Hipoksia ini memicu stres oksidatif, yang ditandai dengan produksi berlebih reaktif oksigen (reactive oxygen species atau ROS), sehingga merusak sel-sel endotel dan memperparah kondisi vaskular ibu. (Shaw, et al., 2024) Selain itu, preeklamsia juga berkaitan dengan ketidakseimbangan angiogenik, di mana terjadi peningkatan faktor anti-angiogenik seperti soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan penurunan faktor pro-angiogenik seperti placental growth factor (PlGF). Ketidakseimbangan ini menghambat perkembangan pembuluh darah plasenta yang sehat, menyebabkan disfungsi vaskular. (Li, et al., 2023)nflamasi sistemik juga berperan penting dalam patogenesis PE. Pelepasan debris plasenta ke dalam sirkulasi maternal memicu respons imun yang berlebihan, ditandai dengan peningkatan mediator inflamasi seperti TNF-α dan IL-6, yang semakin memperburuk kerusakan endotel vaskular. (Nordqvist, Jacobsson, Brantsæter, Myhre, & Sengpiel, 2017)

   Studi terbaru menunjukkan bahwa mikrobiota usus memiliki peran dalam patofisiologi preeklamsia. Pada wanita dengan PE, terjadi disbiosis mikrobiota usus, yaitu ketidakseimbangan komposisi flora usus yang normal. (Huang, et al., 2021) Disbiosis ini ditandai oleh peningkatan bakteri patogen seperti Clostridium perfringens dan Bulleidia moorei, yang berpotensi memicu inflamasi sistemik melalui produksi toksin dan endotoksin. Sebaliknya, terdapat penurunan signifikan bakteri probiotik seperti Lactobacillus, Bifidobacterium, dan Coprococcus catus, yang berperan dalam produksi short-chain fatty acids (SCFAs) seperti butirat dan propionat. SCFAs berfungsi menjaga integritas penghalang usus dan memiliki efek antiinflamasi, yang penting dalam mengurangi peradangan sistemik.

(Liu, et al., 2016) Disbiosis mikrobiota ini menyebabkan gangguan pada barier usus, meningkatkan permeabilitas usus sehingga lipopolisakarida (LPS) dari bakteri gram negatif dapat masuk ke dalam sirkulasi darah. Translasi LPS ini memicu peradangan sistemik yang berlebihan, merusak sel endotel, dan berkontribusi pada peningkatan tekanan darah. (Nordqvist, Jacobsson, Brantsæter, Myhre, & Sengpiel, 2017)Dengan demikian, ketidakseimbangan mikrobiota usus tidak hanya memperburuk disfungsi endotel, tetapi juga menjadi salah satu faktor pemicu inflamasi sistemik yang berperan besar dalam perkembangan preeklamsia.

2. Mekanisme Kerja Probiotik dalam Mencegah dan Mengelola Preeklamsia

Probiotik memiliki peran penting dalam mencegah dan mengelola Preeklamsia melalui berbagai mekanisme biologis yang saling terkait. Salah satu mekanisme utamanya adalah melalui modulasi mikrobiota usus. Strain probiotik seperti Lactobacillus dan Bifidobacterium membantu mengembalikan keseimbangan flora usus yang terganggu pada ibu hamil. Probiotik mampu menekan pertumbuhan bakteri patogen, khususnya bakteri gram negatif seperti Clostridium perfringens yang menghasilkan toksin α dan β. Toksin ini dapat menyebabkan vasospasme, hipertensi, dan kerusakan endotel, yang merupakan ciri khas patofisiologi preeklamsia. (Liu, et al., 2016) Di sisi lain, probiotik juga meningkatkan kelimpahan bakteri menguntungkan seperti Blautia dan Coprococcus catus yang berperan dalam produksi short-chain fatty acids (SCFAs), metabolit penting yang memiliki efek antiinflamasi dan antihipertensi. (Ma, et al., 2024) Lebih lanjut, probiotik membantu mengurangi permeabilitas usus dengan memperkuat epitel usus. Hal ini mencegah translokasi lipopolisakarida (LPS) ke dalam sirkulasi darah, yang jika dibiarkan dapat memicu inflamasi sistemik dan memperparah disfungsi endotel pada preeklamsia. (Liu, et al., 2016) (Ma, et al., 2024) Selain memodulasi mikrobiota usus, probiotik berperan dalam produksi short-chain fatty acids (SCFAs) seperti asetat, propionat, dan butirat. SCFAs ini memiliki efek protektif terhadap preeklamsia melalui berbagai mekanisme. (Liu, et al., 2016) SCFAs memiliki efek anti-inflamasi dengan menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-6. (Nordqvist, Jacobsson, Brantsæter, Myhre, & Sengpiel, 2017) Selain itu, SCFAs membantu memperbaiki fungsi endotel dengan meningkatkan ekspresi nitric oxide synthase (eNOS), yang mendukung produksi nitric oxide (NO). (Li, et al., 2023) NO berperan penting dalam proses vasodilatasi, yang membantu menurunkan resistensi vaskular perifer dan menurunkan tekanan darah pada ibu hamil dengan preeklamsia. SCFAs juga memiliki peran dalam regulasi tekanan darah melalui modulasi sistem renin-angiotensin, dengan cara menghambat jalur angiotensin II yang diketahui menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah pada preeklamsia. (Liu, et al., 2016)

Probiotik juga berperan dalam reduksi stres oksidatif, yang merupakan salah satu faktor utama dalam patogenesis preeklamsia. Probiotik mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutation peroksidase (GPx). (Nordqvist, Jacobsson, Brantsæter, Myhre, & Sengpiel, 2017) Enzim-enzim ini melindungi sel endotel plasenta dari kerusakan akibat reaktif oksigen (ROS) yang diproduksi secara berlebihan dalam kondisi hipoksia plasenta. Studi terbaru pada tikus preeklamsia (Li, et al., 2023) menunjukkan bahwa suplementasi dengan *Limosilactobacillus reuteri*

menurunkan tingkat stres oksidatif, meningkatkan sintesis NO, dan memperbaiki fungsi vaskular, yang berkontribusi pada perbaikan tekanan darah dan aliran darah plasenta.

Probiotik juga berinteraksi dengan sistem renin-angiotensin, yang memiliki peran penting dalam pengaturan tekanan darah. Probiotik mampu menghambat aktivasi angiotensin II, suatu komponen yang menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah pada ibu dengan preeklamsia. Selain itu, probiotik meningkatkan produksi bradikinin, sebuah senyawa yang membantu vasodilatasi, menurunkan resistensi vaskular perifer, dan pada akhirnya berkontribusi pada penurunan hipertensi yang menjadi karakteristik preeklamsia. (Li, et al., 2022). Dengan demikian, melalui mekanisme modulasi mikrobiota usus, produksi SCFAs, reduksi stres oksidatif, dan interaksi dengan sistem renin-angiotensin, probiotik berpotensi signifikan dalam mencegah dan mengelola preeklamsia.

3. Bukti Empiris dari Studi Hewan

Penelitian pada hewan memberikan bukti kuat mengenai potensi probiotik dalam mengelola Preeklamsia melalui modulasi mikrobiota usus, perbaikan fungsi vaskular, dan pengurangan inflamasi. Studi oleh (Sun, Meng, Liu, & Bao, Changes in intestinal flora in preeclampsia rats and effects of probiotics on their inflammation and blood pressure, 2020) menunjukkan bahwa pemberian probiotik *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus* pada tikus dengan model preeklamsia (PE) mampu secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik ($p < 0,05$). Selain itu, pemberian probiotik ini juga meningkatkan kadar nitric oxide (NO), senyawa yang berperan penting dalam vasodilatasi dan pengaturan tekanan darah. Perbaikan mikrobiota usus juga diamati, menunjukkan bahwa probiotik membantu mengembalikan keseimbangan flora usus yang terganggu pada kondisi preeklamsia.

Penelitian lain oleh (Li, et al., 2023) juga mendukung manfaat probiotik pada model tikus preeklamsia. Studi ini melaporkan bahwa suplementasi dengan *Limosilactobacillus reuteri* secara signifikan mengurangi rasio albuminuria, indikator kerusakan ginjal yang sering muncul pada preeklamsia. Selain itu, probiotik ini menurunkan faktor inflamasi seperti soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), yang berperan dalam kerusakan endotel dan inflamasi sistemik pada PE. Lebih jauh lagi, pemberian *L. reuteri* memperbaiki keanekaragaman mikrobiota usus, menandakan pemulihan kesehatan ekosistem mikroba yang penting untuk fungsi imun dan metabolik normal selama kehamilan.

Kedua studi ini secara kolektif menunjukkan bahwa probiotik dapat memberikan efek protektif pada Preeklamsia melalui mekanisme yang melibatkan perbaikan fungsi vaskular, modulasi mikrobiota usus, dan pengurangan inflamasi.

4. Bukti Empiris dari Studi Manusia

Selain studi observasional, uji klinis acak terkontrol (RCT) memberikan bukti tentang manfaat probiotik dalam pengelolaan preeklamsia. Penelitian (Taghizadeh, Alizadeh, & Asemi, 2016) melaporkan bahwa suplementasi *Lactobacillus sporogenes* selama kehamilan secara signifikan meningkatkan kadar kalsium serum pada ibu hamil. Peningkatan kadar kalsium ini berperan penting dalam regulasi tekanan darah dan membantu menurunkan risiko hipertensi, yang merupakan salah satu faktor utama dalam patofisiologi preeklamsia.

Studi terbaru oleh (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) memberikan temuan yang lebih komprehensif melalui uji klinis acak pada 128 wanita hamil dengan preeklamsia. Penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi sinbiotik secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik, proteinuria, serta kadar kreatinin serum pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,001$). Temuan ini tidak hanya menunjukkan efek antihipertensi dari probiotik, tetapi juga dampaknya pada fungsi ginjal dan penurunan tanda-tanda keparahan preeklamsia.

Secara keseluruhan, bukti dari studi manusia menunjukkan bahwa probiotik, dapat berperan sebagai intervensi aman dan efektif untuk mencegah serta mengelola preeklamsia.

5. Perbandingan Bukti dari Studi Hewan dan Manusia

Penelitian mengenai probiotik dalam pencegahan dan pengelolaan preeklamsia (PE) telah menghasilkan bukti signifikan dari studi hewan dan manusia, yang saling melengkapi. Studi pada hewan memberikan pemahaman mekanistik yang mendalam terkait bagaimana probiotik bekerja secara biologis. Pemberian probiotik pada model tikus PE menunjukkan perbaikan mikrobiota usus dengan peningkatan bakteri menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, yang berperan dalam produksi short-chain fatty acids (SCFAs) seperti asetat dan butirat. SCFAs ini memiliki efek antiinflamasi, meningkatkan vasodilatasi melalui sintesis nitric oxide (NO), dan menekan stres oksidatif dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase. Studi ini juga menunjukkan bahwa probiotik mengurangi biomarker inflamasi seperti TNF-α, yang memperbaiki fungsi endotel dan aliran darah plasenta.

Sementara itu, studi pada manusia memberikan bukti klinis yang lebih relevan untuk penerapan probiotik dalam praktik medis. Uji klinis acak (RCT) seperti yang dilakukan oleh (Taghizadeh, Alizadeh, & Asemi, 2016) dan (Movaghar, Abbasalizadeh, Vazifekhah, Farshbaf-Khalili, & Shahnazi, 2024) menunjukkan bahwa suplementasi probiotik atau sinbiotik dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik, memperbaiki proteinuria, serta menurunkan kadar kreatinin serum secara signifikan. Temuan ini menunjukkan potensi probiotik dalam mengurangi inflamasi sistemik, meningkatkan fungsi endotel, dan mencegah kerusakan organ yang sering terjadi pada ibu dengan preeklamsia. Namun, hasil studi manusia menunjukkan adanya variasi yang dipengaruhi oleh perbedaan jenis strain, dosis intervensi, durasi pemberian, serta faktor eksternal seperti nutrisi dan kondisi awal partisipan.

Secara keseluruhan, studi hewan dan manusia saling melengkapi dalam memberikan bukti ilmiah mengenai efektivitas probiotik terhadap preeklamsia. Studi hewan memberikan dasar mekanistik yang kuat terkait modulasi mikrobiota, produksi SCFAs, dan perbaikan stres oksidatif. Sementara studi manusia memberikan validasi klinis tentang manfaat probiotik pada ibu hamil.

KESIMPULAN

Probiotik memiliki potensi besar dalam mencegah dan mengelola preeklamsia melalui mekanisme multifaktor, termasuk modulasi mikrobiota usus, produksi SCFAs, pengurangan

inflamasi, peningkatan fungsi endotel, dan pengaturan tekanan darah. Bukti dari studi hewan dan manusia mendukung efektivitas probiotik, meskipun penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan penerapannya secara klinis

SARAN

Berdasarkan hasil tinjauan, penelitian selanjutnya disarankan untuk mengeksplorasi efek berbagai jenis dan dosis probiotik dalam mengurangi risiko preeklamsia serta menentukan durasi intervensi yang optimal selama kehamilan. Selain itu, kombinasi probiotik dengan nutrisi lain, seperti vitamin D, kalsium, atau zat besi, dapat diteliti untuk mengevaluasi potensi sinerginya dalam mencegah komplikasi kehamilan

DAFTAR PUSTAKA

Brantsæter, A. L., Myhre, R., Haugen, M., Myking, S., Sengpiel, V., Magnus, P., . . . Meltzer, H. M. (2011). Intake of Probiotic Food and Risk of Preeclampsia in Primiparous Women The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 174(7):807–815.

Ghizi, A. C., Silva, M. d., Moraes, F. S., Silva, C. L., Endringer, D. C., Scherer, R., . . . Souz, N. (2021). Kefir improves blood parameters and reduces cardiovascular risks in patients with metabolic syndrome. *Pharma Nutrition*, Volume 16, 100266.

Huang, L., Cai, M., Li, L., Zhang, X., Xu, Y., Xiao, J., . . . Yang, W. (2021). Gut microbiota changes in preeclampsia, abnormal placental growth and healthy pregnant women. *BMC Microbiology*.

Ishimwe, J. A., Akinleye, A., Johnson, A. C., Garrett, M. R., & Sasser, J. M. (2021). Gestational gut microbial remodeling is impaired in a rat model of preeclampsia superimposed on chronic hypertension. *Physiol Genomics*, 53(3):125-136.

Ivey, K., Hodgson, J., Kerr, D., Thompson, P., Stojceski, B., & Prince, R. (2015). The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutrition, metabolism, & Cardiovaskular Diseases*, Volume 25, Issue 1p46-51.

Li, B., Shi, Y., Qiu, W., Lin, Q., Zeng, S., Hou, Y., . . . Zhang, D. (2023). Limosilactobacillus reuteri ameliorates preeclampsia in mice via improving gut dysbiosis and endothelial dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161:114429.

Li, P., Wang, H., Guo, L., Gou, X., Chen, G., Lin, D., . . . Liu, Z. (2022). Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study. *BMC Medicine*, 20:443.

Liu, J., Yang, H., Yin, Z., Jiang, X., Zhong, H., Qiu, D., . . . Li, R. (2016). Remodeling of the gut microbiota and structural shifts in Preeclampsia patients in South China. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* , 713–719.

Ma, G., Yan, H., Tye, K. D., Tang, X., Luo, H., Li, Z., & Xiao, X. (2024). Effect of probiotic administration during pregnancy on the functional diversity of the gut microbiota in healthy pregnant women. *American Society for Microbiology*, Vol. 12, No. 6.

Movaghar, R., Abbasalizadeh, S., Vazifekhah, S., Farshbaf-Khalili, A., & Shahnazi, M. (2024). The effects of synbiotic supplementation on blood pressure and other maternal outcomes in pregnant mothers with mild preeclampsia: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Women's Health*, 24(1) : 80.

Nordqvist, M., Jacobsson, B., Brantsæter, A.-L., Myhre, R., & Sengpiel, S. N. (2017). Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *Obstetrics and gynaecology*, 2018;8:e018021.

Shaw, L. J., Patel, K., Lala-Trindade, A., Feltovich, H., Vieira, L., Kontorovich, A., . . . Angela. (2024). Pathophysiology of Preeclampsia-Induced Vascular Dysfunction and Implications for Subclinical Myocardial Damage and Heart Failure. *JACC Advances*, Volume 3, Issue 6, June 2024, 100980.

Sun, B.-M., Meng, L., Liu, H., & Bao, D. (2020). Changes in intestinal flora in preeclampsia rats and effects of probiotics on their inflammation and blood pressure. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24: 10155-10161.

Sun, B.-M., Meng, L., Liu, H., & Bao, D. (2020). Changes in intestinal flora in preeclampsia rats and effects of probiotics on their inflammation and blood pressure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, (19):10155-10161.

Taghizadeh, M., Alizadeh, S.-A., & Asemi, Z. (2016). Effect of Daily Consumption of a Synbiotic Food on Pregnancy Outcomes: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Women's Health Bulletin*, 3(1):e27195.

Vioretti, R., Khairani, A. F., Fauziah, P. N., & Hilmanto, D. (2018). An evaluation of soyghurt potential on tumor necrosis factor-a and soluble endoglin levels in preeclampsia materrnal serum-induced placental trophoblast cell in vitro. *International Food research journal*, 25(4):1397-1402.

Zhao, Y., Wang, B., Zhao, X., Cui, D., Hou, S., & Zhang, H. (2023). The effect of gut microbiota dysbiosis on patients with preeclampsia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12 (2023): 1022857.