

TESIS

EKSPRESI GEN NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 2 PADA BAYI DIARE USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT INISIASI MENYUSUSI DINI

NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 2 GENE EXPRESSION IN INFANTS AGED 2-48 MONTHS WITH A HISTORY OF EARLY INITIATION BREASTFEEDING.



BILQIS NUR MUSTOFA
P102222010



PROGRAM STUDI ILMU KEBIDANAN
SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

TESIS

**Ekspresi Gen Nucleotide-binding Oligomerization Domain-
containing Protein 2 Pada Bayi Diare Usia 2-48 Bulan
Dengan Riwayat IMD dan Non IMD**

**BILQIS NUR MUSTOFA
P102222010**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS

**The Expression of Nucleotide-binding Oligomerization
Domain-containing Protein 2 Gene in Diarrheal Infants
Aged 2-48 Months with a History of Early Breastfeeding
Initiation (IMD) and Non-IMD**

**BILQIS NUR MUSTOFA
P102222010**



**STUDY PROGRAM MASTER OF MIDWIFERY
FACULTY/GRADUATE SCHOOL
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR , INDONESIA
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS**Ekspresi Gen Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing Protein 2 Pada Bayi Diare Usia 2-48 Bulan Dengan Riwayat Inisiasi Menyusu Dini**

Expression of Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing Protein 2 (NOD2) Gene in Infants Aged 2-48 Months with a History of Early Initiation of Breastfeeding

BILQIS NUR MUSTOFA
NIM: P102222010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 06 Desember 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Magister Kebidanan
Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

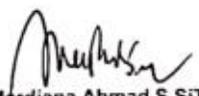
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

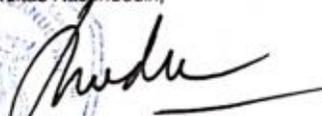

Prof. dr. M. Nasrum Massi, PhD., Sp. MK(K)
NIP. 19620318 198803 1 004


Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT, M.Keb
NIP. 19670904 199001 2 002

Ketua Program Studi
Magister Kebidanan


Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT, M.Keb
NIP. 19670904 199001 2 002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med. Ed
NIP. 19661231 199503 1 009



LEMBAR PERSETUJUAN HASIL PENELITIAN
Ekspresi Gen Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing 2
Pada Balita Diare Usia 4-48 Bulan

Disusun dan di ajukan oleh
Bilqis Nur Mustofa

Telah di setujui dan dipertahankan
Pada Tanggal,
Dan dinyatakan telah memnuhi syarat

Menyetujui
Komisaris penasihat

Ketua



Prof.dr. Muh Nasrum Massi, P. hd., Sp MK(K)
NIP. 1967 0910 1996 03 1001

Sekretaris



Dr. Mardiana Ahmad , S.SiT, M.Keb
NIP. 1967 0904 1990 01 2002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Kebidanan



Dr. Mardiana Ahmad , SiT, M.Keb
NIP. 1967 0904 1990 01 2002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Eksresi Gen Nucleotide- binding Oligomerization Domain Containing Protein-2 Pada bayi Diare Usia 2-48 Bulan dengan Riwayat Insisiasi Menyusu Dini" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Dr. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK sebagai pembimbing utama dan Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT., M.Keb sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun yang tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku. Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin Makassar.

Makassar, 2 Desember 2024
Yang Menyatakan



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bilqis Nur Mustofa', is written over a yellow postage stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI TEMPEL' and 'AMKD04366655'.

Bilqis Nur Mustofa

UCAPAN TERIMAKSIH

Puji syukur serta maha terimakasih penulis tujukan kepada Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Ekspresi Gen Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing Protein 2 Pada Bayi Diare Usia 2-48 Bulan Dengan Riwayat Inisiasi Menyusui Dini” ini. Serta sholawat semoga selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, sehingga selalu tercurah keberkahan.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK sebagai pembimbing utama, Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT, M.Keb sebagai pembimbing ke dua, Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai pembimbing laboratorium serta penasehat, dr.Sri Hardiyanti Putri Sp. A selaku pebimbing yang telah mencurahkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran dan perbaikan, serta memberikan dorongan secara terus-menerus kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulis mengucapkan berlimpah terimakasih kepada RSUD Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin yang telah mengizinkan untuk melaksanakan penelitian. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin dan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program magister. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada beasiswa Unggulan dan beasiswa BAZNAS karena telah memberikan dukungan secara materiil dan pengetahuan softskill maupun hardskill.

Penulis mengucapkan terimakasih yang amat dalam kepada Umi dan Abi atas doa,motivasi, dorongan,pengertian,materi dan apapun yang tidak bisa penulis sebutkan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis, semoga Allah selalu melimpahkan rahman dan rahim kepada beliau. Selain itu penulis ucapkan terimakasih kepada dr. Mirza Amrya selama proses studi termasuk selama penyusunan tesis telah dan semoga terus menemani, menyayangi, memberikan semangat, motivasi dan menasehati sehingga penulis mampu menyelesaikan dengan baik.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada teman penelitian luwuk yang sangat baik yaitu kak Dewi Faradillah, Puang Andi Mukarramah, kak Vini dan kak Riska, teman sambat yang mengayomi Widya Nuur Afifah, Fanny Noor, Tiassolina, teh Ira, my roommate yang sangat mewarnai hidup ku Juniar Nirmala Syam dan semua pihak yang memberikan dukungan kepada penulis yang tidak bisa disebutkan satu persatu sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Tesis ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak diatas dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Makassar,12 November 2024

Penuli

ABSTRAK

Bilqis Nur Mustofa. **Analisis Ekspresi Gen Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing Protein 2 Pada Bayi Diare Usia 2-48 Bulan dengan Riwayat IMD dan Non-IMD** (dibimbing oleh Muh. Nasrum Massi dan Mardiana Ahmad).

Latar belakang: Diare merupakan salah satu penyebab kematian yang tinggi di negara adalah gejala infeksi saluran pencernaan yang dapat disebabkan oleh berbagai infeksi bakteri, virus dan parasit. Secara molekuler Gen *nod2* berperan dalam pengenalan reseptor intraselular yang membantu mendeteksi protein spesifik atau peptidoglikan untuk mendeteksi bakteri. Oleh karena itu diperlukan pemeriksaan ekspresi gen *nod2* untuk mengetahui adanya pengaruh genetik pada tingginya beban diare pada balita di Indonesia. Tujuan penelitian ini menganalisis perbedaan Ekspresi gen *NOD2* pada bayi diare dengan riwayat IMD dan non-IMD. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* yang dilakukan pada bulan Maret-September 2024. Sampel sebanyak 40 balita yang menderita diare berusia 2-48 bulan di RSUD Wahidin sudiro Husodo, RS Universitas Hasanuddin dan RS labuang Baji Makassar. Kelompok kasus sebanyak 21 balita adalah balita penderita diare yang mendapatkan inisiasi menyusui dini (IMD). Adapun kelompok kontrol yaitu 19 balita adalah balita yang tidak yang tidak mendapatkan IMD. Pengumpulan data meliputi wawancara pada pasien, riwayat pada rekam medis dan pengambilan sampel darah untuk melihat ekspresi gen *NOD2*. Data dianalisis menggunakan uji T independen. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa imunisasi dan pemberian ASI eksklusif berhubungan dengan signifikan ($p\text{-value} < 0,05$) terhadap ekspresi gen *NOD2*. Namun tidak ada perbedaan antara ekspresi gen *NOD2* pada bayi diare dengan riwayat IMD maupun riwayat non-IMD. Didapatkan hasil $p\text{-value} = 0,190$, yaitu $p\text{-value} > 0,05$. Namun secara rata-rata terdapat perbedaan kelompok IMD memiliki ekspresi gen lebih tinggi daripada non-IMD. **Kesimpulan:** Ekspresi gen *NOD2* pada bayi diare dengan riwayat IMD dan non-IMD tidak memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik.

Kata kunci: Ekspresi Gen *NOD2*, Inisiasi Menyusui Dini dan IMD

	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

ABSTRACT

Bilqis Nur Mustofa. **Gene Expression Analysis of Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing Protein 2 in Diarrhoeal Infants 2-48 Months of Age with a History of IMD and Non-IMD** (supervised by Muh. Nasrum Massi and Mardiana Ahmad).

Introduction: Diarrhea is one of the leading causes of mortality, representing a symptom of gastrointestinal infections that can be triggered by various bacterial, viral, and parasitic infections. At the molecular level, the NOD2 gene plays a role in recognizing intracellular receptors that help detect specific proteins or peptidoglycans to identify bacteria. Therefore, examining the expression of the NOD2 gene is necessary to understand the potential genetic influence on the high burden of diarrhea among children under five in Indonesia. This study aims to analyze the differences in NOD2 gene expression among infants with diarrhea with and without a history of early initiation of breastfeeding (EIB).

Methods: This cross-sectional study was conducted from March to September 2024, involving 40 children with diarrhea aged 2–48 months from Wahidin Sudirohusodo Hospital, Hasanuddin University Hospital, and Labuang Baji Hospital in Makassar. The case group consisted of 21 children with diarrhea who had received EIB, while the control group included 19 children with diarrhea who had not received EIB. Data collection included patient interviews, medical record reviews, and blood sample collection to assess NOD2 gene expression. Data were analyzed using an independent T-test.

Results: The results indicated a significant association (p -value < 0.05) between immunization and exclusive breastfeeding and NOD2 gene expression. However, there was no significant difference in NOD2 gene expression between infants with diarrhea with a history of EIB and those without. The obtained p -value was 0.190, indicating p -value > 0.05 . Nonetheless, on average, the EIB group exhibited higher NOD2 gene expression than the non-EIB group. **Conclusion:** There is no statistically significant difference in NOD2 gene expression between infants with diarrhea with and without a history of EIB.

Keywords: NOD2 Gene Expression, Early Breastfeeding Initiation and IMD

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Pernya Ketua Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	4
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Umum Gen	6
2.2 Tinjauan Umum Diare	12
2.3 Tinjauan Umum Inisiasi Menyusui Dini	17
2.4 Kerangka Teori.....	21
2.5 Kerangka konsep	22
2.6 Hipotesis Penelitian.....	22
2.7 Definisi Operasional	23
2.8 Alur Penelitian	26
BAB III METODE PENELITIAN	27
3.1 Desain Penelitian	27
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	27
3.3 Populasi.....	27
3.4 Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	27
3.5 Kriteria Inklusi 28	
3.6 Kriteria Eksklusi	28

3.7 Drop Out.....	28
3.8 Pengumpulan Data	28
3.9 Prosedur Pemeriksaan.....	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Hasil Analisis	32
4.2 Analisis Bivariat	34
<u>4.3 PEMBAHASAN.....</u>	<u>37</u>
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	44
5.1 Kesimpulan 44	
5.2 Saran.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel .4.1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan	32
Tabel 4.2. Rerata faktor yang mempengaruhi Ekspresi Gen NOD2	34
Tabel 4.3 Perbedaan Ekspresi Gen NOD2 pada Riwayat IMD, Riwayat ASI dan Imunisasi.	35
Tabel 4.4 Ekspresi Gen NOD2 dengan riwayat IMD berdasarkan Kelompok Usia	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Struktur Gen NOD2.....	6
Gambar 1.2 Mekanisme Gen NOD2.....	7
Gambar 4.1 Box Plot Riwayat IMD dengan ekspresi Gen NOD2.....	
Gambar 4.2 Diagram Batang Riwayat IMD.....	36

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti Dan Penjelasan
NOD2	: Domain oligomerisasi nukleotida 2
CARD15	: <i>caspase-activation recruitment domain 15</i>
MDP	: Muramyl Dipeptide Peptidoglikan
IL	: Inter Leukin
NF-KB	: <i>Nuclear Factor-kappa B</i>
IBD	: Inflammatory Bowel Disease
CD	: Crohn Disease
IgA	: Immunoglobulin A
IgG	: Immunoglobulin G
ASI	: Air Susu Ibu
IMD	: Inisiasi Menyusui Dini
UC	: <i>Ulcerative Colitis</i>
KLB	: Kejadian Luar Biasa
PGN	: Peptidoglikan
PRR	: <i>Pyrin Domain-Containing Receptor</i>
MAPKS	: Mitogen-Activated Protein Kinase
EPEC	: <i>Enteropathogenic E. Coli</i>
AIEC	: <i>Adherent-Invasive E. Coli</i>
TIR	: <i>Translocated Intimin Receptor</i> ,
AMP	: Adenosina monifosfat Siklik

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Domain oligomerisasi nukleotida 2 (NOD2) adalah protein yang dikenal sebagai domain rekrutmen keluarga *caspase family*, domain rekrutmen caspase protein 15 (CARD15) berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Gen NOD2 terklasifikasi pada tahun 2001 yang diketahui diekspresikan dalam granulosit, sel dendritik, sel T dan sel *Paneth ileum* terminal, ekspresi tertinggi pada sel *paneth* (Ahmad et al., 2020a).

Gen *nod2* berperan dalam pengenalan reseptor intraselular yang membantu mendeteksi protein spesifik atau peptidoglikan bernama *muramyl dipeptida peptidoglikan* [MDP] untuk mendeteksi bakteri dan MDP banyak di temukan pada bakteri. Peptidoglikan tersebut kemudian menginduksi ekspresi *Interleukin-32* (IL-32) dengan NOD2 melalui CARD15 yang akhirnya mengaktifkan persinyalan *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B) dan membuat sel-sel kekebalan tubuh, seperti makrofag dan sel dendritik, mulai menghasilkan dan melepaskan L-1 β (*Interleukin-1 beta*) dan IL-6 (*Interleukin-6*), IL-1 β yang merupakan sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam merespons infeksi dan peradangan (Ashton et al., 2023a).

Ekskresi sitokin yang berlebihan dapat merusak mukosa intestinal dan menyebabkan proses inflamasi yang kronis (Stevani Febeline et al., 2022). Selain itu secara fungsional dari kerusakan NOD2 sebagian besar mengakibatkan kehilangan sinyal NOD proinflamasi dan autofagi terhadap patogen sehingga ketidakmampuan berinteraksi dengan *Autophagy Related 16 Like 1* (ATG16L1). Secara tidak langsung maka terjadi permasalahan dalam perlawanan terhadap bakteri, mengakibatkan peningkatan jalur inflamasi alternatif termasuk interleukin [IL]-1b, IL-18, dan aktivasi *inflammasom* NLRP3 (Ashton et al., 2022).

Ketidak stabilan *Nod2* karena terdapat mutasi *caspase-activation recruitment domain* CARD15). Pada gen *nucleotide-binding oligomerization domaincontaining protein 2* (NOD2) mutasi terletak di kromosom 16 yang mempunyai hubungan bermakna dengan *Crohn's Disease*, penyakit *crohn* merupakan salah satu bagian dari *Inflammatory Bowel Disease* (IBD).

IBD merupakan penyakit autoimun idiopatik dengan gejala klinis berupa peradangan pada saluran pencernaan. IBD terbagi menjadi dua tipe, yaitu *Ulcerative Colitis* (UC) dan *Crohn Disease* (CD). *Ulcerative Colitis* terjadi pada mukosa superfisial pada bagian kolon. Sedangkan *Crohn's Disease* merupakan inflamasi transmural yang dapat melibatkan seluruh segmen traktus gastrointestinal, mulai dari mulut sampai anus (Stevani Febeline et al., 2022). Pada pasien yang menderita *Crohn's Disease*, ditemukan aktivitas IL-1 β dan NF- κ B yang berlebih karena mutasi pada NOD2 (Stevani Febeline et al., 2022).

Terdapat tiga nukleotida tunggal (SNP) paling umum dari NOD2/CARD15 yaitu rs2066844 (p.Arg702Trp), rs2066845 (p.Gly908Arg), dan rs2066847 (p.Leu1007fsinsC), secara signifikan terkait dengan penyakit *Chorn* (S. C. Park & Jeon, 2019). Frekuensi

pada pasien CD kulit putih berkisar antara 9–13% untuk Arg702Trp, 3– 6% untuk Gly908Arg, dan 7–16% untuk Leu1007fsinsC (Brant et al., 2007).

Gejala utama *Ulcerative Colitis* adalah diare yang dapat terjadi postprandial maupun nokturnal. Tingkat keparahan diare terkait dengan tingkat peradangan. Darah secara klasik dikaitkan dengan *Ulcerative Colitis*, tetapi tidak selalu ada, terutama pada kasus ringan yang terjadi pada bagian distal. Sedangkan gejala klasik pada *Crohn's Disease* adalah nyeri perut, diare, dan penurunan berat badan. Nyeri perut biasanya kolik dan sering bertahan Diare pada *Crohn's Disease* biasanya berupa diare akut. Dari kedua jenis IBD kedua nya memiliki gejala yang sama yaitu diare.

Diare adalah gejala infeksi saluran pencernaan yang dapat disebabkan oleh berbagai infeksi bakteri, virus dan parasit. Infeksi dapat menyebar melalui kontaminasi makanan dan minuman, atau dari antar manusia akibat sanitasi yang buruk (Langenfeld, 2019). Diare akut pada bayi ditandai dengan terjadi peningkatan frekuensi buang air besar dari intensitas normalnya yaitu buang air besar lebih dari 3 kali/hari disertai peningkatan volume dan perubahan konsistensi feces lembek atau cair dengan atau tanpa lendir dan darah yang berlangsung kurang dari 14 hari, yang biasanya menyebabkan demam karena dehidrasi, nafsu makan memburuk, lesu, sering buang angin, dan rasa tidak nyaman. Permasalahan Diare masih sering menjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) (Riyadi et al., 2022).

Menurut *World Health Organization* (WHO) dan United Nations Children's Fund (Unicef) pada tahun 2017 diare merupakan termasuk penyebab kematian

kedua terbesar di dunia pada anak di bawah 5 tahun, terjadi sekitar 2 milyar kasus diare dan 1,9 juta anak balita meninggal karena diare di seluruh dunia setiap tahun. Dari semua kematian tersebut, 78% terjadi di negara berkembang, terutama di wilayah Afrika dan Asia Tenggara (WHO, 2017). Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menyebutkan prevalensi diare untuk semua kelompok umur sebesar 8 % dan angka prevalensi untuk balita sebesar 12,3 %, sementara pada bayi, prevalensi diare sebesar 10,6% (Hanifa et al., 2023).

Di Indonesia dari 28.158 kematian balita, 72,0% (20.266 kematian) terjadi pada masa neonatal. Berdasarkan data tahun 2019, pneumonia dan diare masih menjadi masalah utama yang menyebabkan 979 kematian (pneumonia) dan 746 kematian (diare). Penyebab kematian lain di antaranya adalah kelainan saluran cerna, kelainan saraf, malaria, tetanus, dan lainnya Sementara itu, 19,1% (5.386 kematian) terjadi pada usia 29 hari–11 bulan dan 9,9% (2.506 kematian) terjadi pada usia 12–59 bulan dengan penyebab utamanya adalah diare yang sebagian diikuti oleh ISPA dan pneumonia (*Profil-Kesehatan-Indonesia-2019*, n.d.; Santika et al., 2020) .

Prevalensi diare di Sulawesi Selatan menempati urutan ke-14 secara nasional. Dengan cakupan pelayanan penderita diare sebesar 40,92%. Pada tahun 2019 kejadian terbesar diare ditemukan di Kota Makassar dengan jumlah 19.592 kasus yang ditangani dari jumlah keseluruhan penduduk sebanyak 9.145.143 jiwa. 5 Kota Makassar menempati urutan ke-5 tertinggi dengan prevalensi diare sebesar 8,25%. Menurut kelompok umur, prevalensi diare tertinggi terjadi pada kelompok umur 1-4 tahun yaitu sebesar 9,75% dibandingkan dengan kelompok umur lainnya (*Profil-Kesehatan-Indonesia-2019*, n.d.).

Pada neonatus Mikrobioma usus yang berkembang sehat merupakan faktor penting

bagi perkembangan Kesehatan pencernaan. Mikrobioma usus yang sedang berkembang pada neonatus menunjukkan plastisitas dan adaptabilitas yang lebih tinggi. faktor kekebalan termasuk *immunoglobulin A* (IgA) dan G (IgG) serta sitokin, dan bakteri maternal yang secara bersama-sama mendorong pertumbuhan dan perkembangan pencernaan bayi baru lahir(Kakuta et al., 2023). IgG dan IgA maternal dilaporkan bekerja secara sinergis untuk meredam sel T CD4+ di usus neonatus (Kakuta et al., 2023; Rio-Aige et al., 2021).

Tingginya prevalensi bayi terkena diare akibat bayi sangat rentan terhadap infeksi selama awal kehidupan, kekebalan pada saluran cerna bayi sebagian besar melalui perubahan komposisi serta jumlah kolonisasi flora usus. Mikrobioma usus yang berkembang dengan baik pada usus neonatus merupakan faktor penting bagi perkembangan Kesehatan pencernaan. Mikrobioma pada usus neonatus yang sedang berkembang menunjukkan plastisitas dan adaptabilitas yang lebih tinggi(Kakuta et al., 2023). Proses kolonisasi tersebut melibatkan interaksi antara mukosa saluran pencernaan bayi dengan stimulasi protein antigen dari lingkungan(Frank et al., 2019).

Sel kekebalan bawaan pada neonatus menunjukkan karakteristik yang menandakan ketidakmatangan akibat kurangnya persiapan mikrobial(Yu et al., 2018). Sebagai contoh, neutrofil pada neonatus mengalami gangguan dalam pembentukan jaringan *ekstraseluler neutrofil* (NETs), adhesi pada endotelium, fagositosis, dan pembunuhan patogen intraseluler. Sel penyajian antigen (APCs) memiliki tingkat ekspresi Human leukosit (HC-II), adhesi, dan molekul kostimulasi yang lebih rendah, serta ekspresi *reseptor like toll* (TLRs) yang lebih (Sanidad & Zeng, 2020)rendah. Secara khusus, ekspresi TLR3, TLR4, dan TLR9 menurun pada epitel usus neonatus(Sanidad & Zeng, 2020). Ketidakmatangan dari respons pertama terhadap infeksi ini kemungkinan berkontribusi pada kerentanan tinggi neonatus terhadap penyakit (Sanidad & Zeng, 2020). Untuk melindungi bayi dari diare Upaya yang dapat dilakukan adalah Inisiasi menyusu dini dan ASI eksklusif(Braun et al., 2020). WHO merekomendasikan inisiasi menyusu dalam satu jam kelahiran karena memiliki manfaat kesehatan seperti meningkatkan kemampuan untuk melawan infeksi, mengurangi risiko diare, dan meningkatkan laju bertahan hidup pada anak .

Pada saat inisiasi menyusu dini ASI mengandung kolostrum yaitu susu pertama yang sangat penting untuk bayi baru lahir untuk melindungi dari infeksi.Kolostrum kaya akan *immunoglobulin A sekretori* (sIgA) yang membantu melindungi bayi dari infeksi. Pada sistem pencernaan bayi baru lahir, sel plasma yang bertanggungjawab untuk menghasilkan sIgA, namun belum terbentuk pada sepuluh hari pertama kelahiran dan membutuhkan 30 hari untuk usus bayi menghasilkan tingkat sIgA yang cukup untuk perlindungan(Jakaitis & Denning, 2014). Selain itu ASI memiliki mikrobioma sendiri, terutama *Proteobacteria*, *Staphylococcus*, dan *Streptococcus* yang ikut berperan dalam perkembangan kekebalan (Frank et al., 2019; Kakuta et al., 2023; Sanidad & Zeng, 2020).

Sejumlah penelitian telah menyelidiki relevansi antara inisiasi menyusu dini dengan diare. Pada penelitian Kandita pada tahun 2023 yang berjudul "Hubungan Riwayat Inisiasi Menyusu Dini Dan Asi Eksklusif Dengan Kejadian Diare Pada Bayi 0-23 Bulan Di Sumatera Utara: Analisis Data Survei Demografi Dan Kesehatan Indonesia (Sdki) tahun 2017". Tidak ada hubungan bermakna antara inisiasi menyusu dini dengan kejadian diare pada bayi 0-23 bulan di Sumatera Utara namun bayi yang tidak inisiasi menyusu dini

2,154 kali cenderung mengalami diare (Kandita Iman Khairina, n.d.).

Penelitian lain yang membuktikan peranan IMD dapat mempengaruhi diare juga terdapat di penelitian Veranita pada tahun 2019. Didapatkan hasil bahwa riwayat pemberian inisiasi menyusui dini. Terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat inisiasi menyusui dini dengan kejadian diare pada bayi usia 0-12 bulan di RSUD Wangaya tahun 2019 dengan nilai p-value 0,001 (p-value <0,05) dan $r = -0,729$ (Gema Keperawatan et al., n.d.).

Selain itu pada penelitian molekuler Mardiana et al., 2020 diperoleh Hasil bahwa Bayi kelompok kontrol yang tidak mendapatkan inisiasi menyusui dini memiliki frekuensi mutasi gen NOD2 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat inisiasi menyusui dini. $\chi^2 = 6,806 > \chi^2_{tabel} 3,841$ didapatkan nilai signifikan = $0,009 < \alpha 0,05$, nilai OR diperoleh hasil = 13,000. Penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa inisiasi menyusui dini pada bayi memiliki mutase gen yang cenderung rendah jika dibandingkan dengan bayi dengan inisiasi menyusui dini, yang mana mutase tersebut dapat mempengaruhi inflamasi pada saluran cerna (Ahmad et al., 2020).

Dengan demikian, diperlukan pemeriksaan ekspresi gen gen NOD2 untuk mengetahui adanya pengaruh genetik pada tingginya beban diare pada balita di Indonesia. Informasi tentang keterlibatan gen NOD2 pada anak balita yang mendapatkan riwayat pemberian insiasi menyusui dini serta kontribusinya terhadap kejadian diare, akan memberikan informasi baru terhadap perkembangan khasanah pengetahuan di masa mendatang. Penelitian ini bertujuan untuk melihat ekspresi mRNA gen NOD2 pada bayi usia 2-48 bulan menderita diare yang mendapatkan riwayat pemberian IMD .

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka rumusan penelitian ini adalah

1. Apakah ada perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi diare usia 2-48 bulan dengan riwayat IMD dan non IMD?
2. Apakah ada perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi diare usia 2-48 Bulan dengan status ASI ?
3. Apakah ada perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi diare usia 2-48 Bulan dengan status Imunisasi ?
4. Apakah ada perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi diare usia 2-48 bulan dengan riwayat IMD berdasarkan Kelompok usia ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi diare usia 2-48 bulan dengan riwayat IMD dan non IMD.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Analisis perbandingan ekspresi gen NOD2 dengan ASI Eksklusif pada bayi diare usia 2- 48 bulan .

2. Analisis perbandingan ekspresi gen NOD2 dengan Imunisasi pada bayi diare usia 2- 48 bulan .

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik dan Klinis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi ilmiah terkait ekspresi gen pada diare kronis dengan status riwayat inisiasi menyusui dini.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah serta dapat digunakan sebagai salah satu dasar acuan untuk sebagai bahan kajian penelitian selanjutnya terutama mengenai host susceptibility gene pada diare pada bayi 2-48 bulan dengan status riwayat inisiasi menyusui dini.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi berupa penemuan biomarker baru untuk diare pada bayi 2-48 bulan dengan status riwayat inisiasi menyusui dini yang beresiko terhadap inflamasi.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Sebagai informasi dan edukasi kepada masyarakat tentang faktor gen kerentanan bayi usia 2-48 bulan menderita diare akibat riwayat inisiasi menyusui dini.

1.4.3 Manfaat Bagi Pemerintah

Penelitian ini dapat dijadikan penguat acuan kewajiban melakukan IMD dan memberikan ASI Eksklusif

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

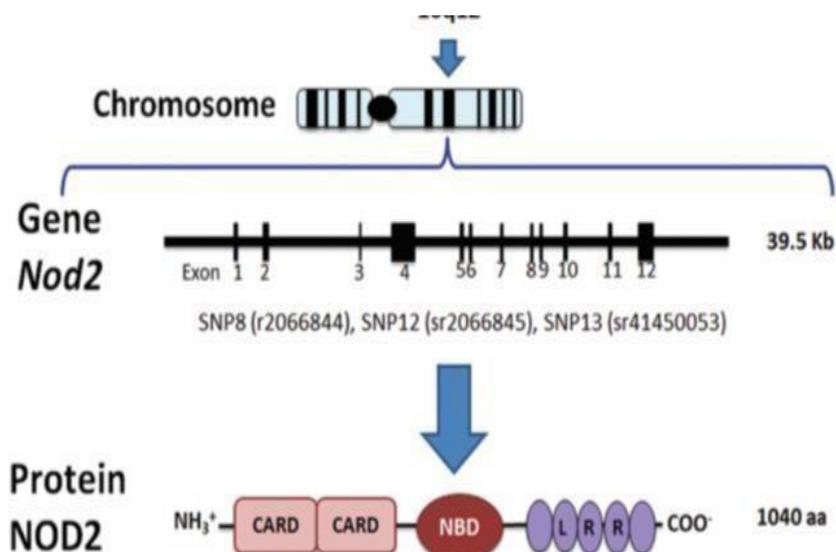
2.1 Tinjauan Umum Kelor

2.1.1 Struktur Gen Nod2

Reseptor NOD2, yang dikodekan oleh gen NOD2/CARD15, menempati kromosom 16q12.1 pada manusia, terdiri dari 1040 asam amino dan memiliki berat molekul sebesar 110 kDa. Ekspresi NOD2 terdapat pada *monosit, makrofag, sel dendritik, hepatosit, preadiposit, sel epitel* rongga mulut, paru-paru, dan usus. Ekspresi yang lebih sering terjadi pada sel Paneth ileum dan sel punca usus (Boyle et al., 2014; Negrone et al., 2018).

Protein NOD2 memiliki beberapa fungsi penting dalam mempertahankan tubuh dari agen asing seperti virus dan bakteri. NOD2 memiliki struktur molekuler protein yang mirip dengan NOD1, pirin, dan kriopirin. Ada lebih dari 100 mutasi gen NOD2, beberapa di antaranya telah terkait dengan penyakit seperti penyakit *Crohn, sindrom Blau*, dan penyakit autoinflamasi terkait NOD2 (NAID). Varian NOD2 yang terletak di daerah ulangan kaya leusin (LRR) rentan terhadap penyakit Crohn, dan varian di domain pengikatan nukleotida (NBD) serta di antara NBD dan LRR terkait dengan sindrom Blau dan NAID, secara berturut-turut (Negrone et al., 2018).

Gambar 2.1 Struktur Gen NOD2

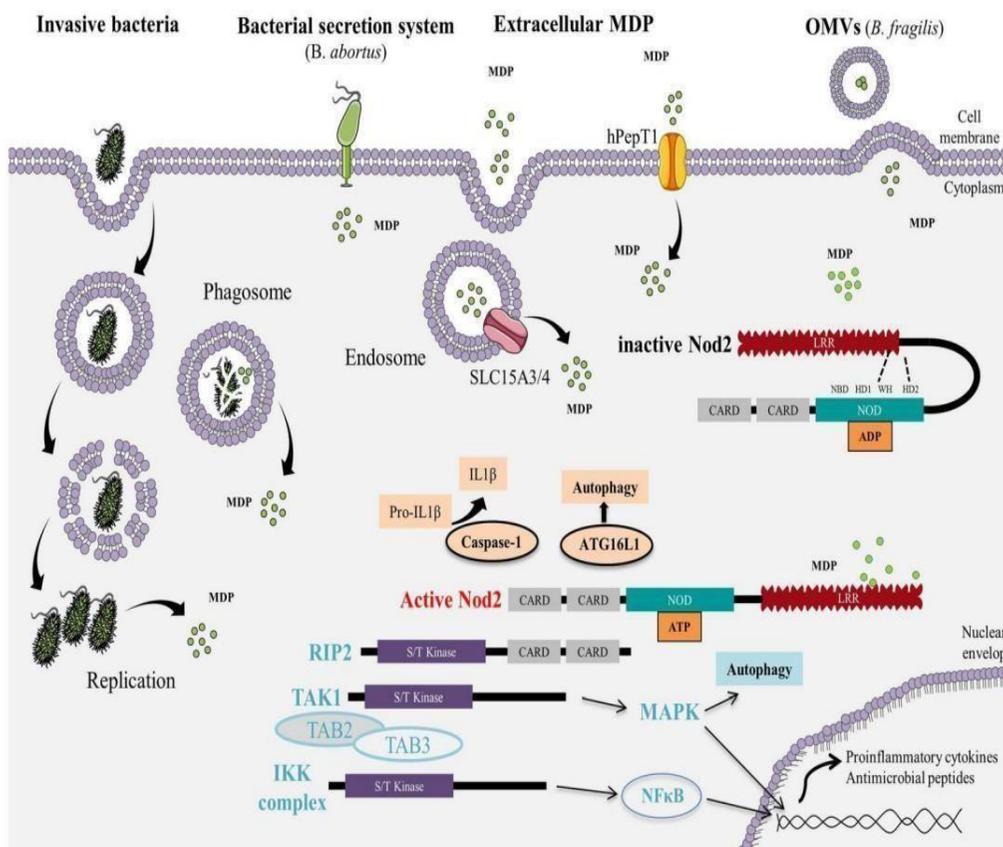


(Domínguez-Martínez, 2018)

Mekanisme kerja gen NOD2 berawal dari reseptor pada gen NOD2 bekerja mendeteksi fragmen dinding sel bakteri yang dikenal sebagai *peptidoglikan muramyl*

dipeptida (MDP) dan kemudian mengaktifkan jalur persinyalan yang menyebabkan produksi sitokin proinflamasi (Alipour & Mirsaedi, 2021). Proses persinyalan dimulai ketika NOD1 dan NOD2 mengenali peptidoglikan bakteri (PGN), yang menginduksi pembentukan kompleks protein multipel yang disebut *inflammasom*. *Inflammasom* ini merekrut protein kinase RIP2 (Receptor-interacting protein 2), yang kemudian diubiquitinasi oleh enzim *ligase ubiquitin* XIAP, BIRC2,

Gambar 2.2 Mekanisme Gen NOD2 dan BIRC3 (Al Nabhani et al., 2017).



(Ziad Al Nabhani, 2017)

Pada gambar diatas merepresentasikan MDP (muramyl dipeptida). MDP adalah molekul yang berperan dalam merangsang respons imun tubuh terhadap bakteri. Ketika MDP masuk ke dalam sel, lalu bertindak sebagai sinyal untuk mengaktifkan protein NOD2. NOD2 memiliki tiga domain yang penting dalam proses ini:

1. Domain CARDS: Ini adalah domain yang berperan dalam mengaktifkan proses rekrutmen caspase, sebuah enzim yang terlibat dalam jalur respons imun.
2. Domain NOD: Domain ini berperan dalam membentuk struktur protein NOD2 sehingga memungkinkan interaksi dengan MDP.
3. Domain LRR: Domain ini kaya akan asam amino leusin dan berfungsi untuk

mengenali dan berinteraksi dengan berbagai molekul yang masuk ke dalam (Al Nabhani et al., 2017).

Ketika MDP terikat pada NOD2, terjadi serangkaian perubahan konformasi dalam struktur protein NOD2. Ini melibatkan domain NBD (*nucleotide-binding domain*), WH (*winged helix*), HD1, dan HD2. Perubahan ini memungkinkan pertukaran ADP-ATP dan oligomerisasi diri protein NOD2, yang pada gilirannya mengaktifkan jalur sinyal pro-inflamasi, seperti NF- κ B, yang mengarah pada respons imun tubuh terhadap infeksi bakteri (Al Nabhani et al., 2017).

Oligomerisasi NOD2 merujuk pada proses di mana beberapa molekul NOD2 berinteraksi dan membentuk kompleks yang disebut nodosom. Proses ini diawali ketika NOD2 mendeteksi sinyal dari MDP dan mengalami perubahan konformasi yang memungkinkan molekul NOD2 untuk saling berinteraksi dan membentuk kompleks nodosom (Alipoor & Mirsaedi, 2021).

Kompleks nodosom yang terbentuk kemudian menarik protein kinase yang memiliki domain serin/treonin (*protein kinase* yang berinteraksi dengan reseptor 2 atau RIP2) melalui interaksi CARD- CARD (*Caspase Activation and Recruitment Domain*) homotipe. Setelah itu, terjadi aktivasi transformasi faktor pertumbuhan *beta-activated kinase 1* (TAK1) dan protein pengikat TAK1 2 dan 3 (TAB2 dan TAB3) (Alipoor & Mirsaedi, 2021).

Aktivasi kompleks ini pada gilirannya menginduksi aktivasi jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) dan NF- κ B (*Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells*). Interaksi NOD2 dengan mitra lain, seperti Caspase-1 dan ATG16L1, juga dapat terjadi, yang masing-masing menghasilkan sekresi IL-1 β (*Interleukin-1 beta*) dan autophagy, proses dimana sel menggunakan struktur khusus untuk menghancurkan dan mendaur ulang komponen sel yang tidak diperlukan atau berbahaya (Al Nabhani et al., 2017).

Secara kesimpulan mekanisme aktivasi adalah Deteksi PGN: Protein NOD2 memiliki domain PRR (*Pyrin Domain-containing Receptor*) yang berfungsi untuk mendeteksi motif konservatif peptidoglikan (PGN) bakteri di luar sel. Aktivasi LRR: Setelah PRR mendeteksi PGN, protein NOD2 mengalami perubahan konformasi yang memungkinkan domain LRR (*Leucine-rich Repeat*) di dalam sel menjadi aktif. Aktivasi Jalur Imun: Domain LRR yang aktif kemudian mengaktifkan jalur respons imun, seperti jalur faktor nuklir- κ B (NF- κ B), protein kinase mitogen-activated (MAPKs), dan *Caspase-1*. Respons Imun: Aktivasi jalur imun ini memicu respons imun yang melibatkan berbagai reaksi dan interaksi seluler untuk melawan infeksi dan merespons inflamasi (Al Nabhani et al., 2017; Alipoor & Mirsaedi, 2021).

NOD2 memiliki banyak peran penting, mutasi pada gen ini memiliki konsekuensi serius dalam fungsi seluler vital dan kekebalan. NOD2 adalah repositori dari varian genetik, yang sebagian besar terkait dengan kondisi patologis. Banyak penelitian sebelumnya telah melaporkan hubungan polimorfisme NOD2 dengan penyakit inflamasi. Karena LRR adalah domain pengikat ligand dari reseptor NOD2, mutasi dalam daerah ini dapat mempengaruhi respons terhadap MDP atau jalur-jalur *downstream* (Al Nabhani et al., 2017; Alipoor & Mirsaedi, 2021).

Mutasi nonsense dalam daerah ini juga dapat menghapus perubahan

konformasional yang diperlukan untuk pengikatan MDP dan aktivasi reseptor dan dengan demikian dapat menyebabkan kehilangan fungsi reseptor (Alipoor & Mirsaedi, 2021). Hal tersebut membuktikan bahwa polimorfisme pada gen NOD2 berkontribusi terhadap kegagalan dalam deteksi mikroba dan berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap beberapa penyakit menular dan peradangan *granulomatosa* (Al Nabhani et al., 2017; Alipoor & Mirsaedi, 2021).

2.1.2 Hubungan Gen Nod2 dan Diare

NOD2 diekspresikan dalam sel hematopoietik dan non-hematopoietik dan mampu mengenali fragmen PGN dari bakteri gram-positif dan gram-negatif, NOD2 terlibat dalam pengendalian sejumlah besar bakteri patogen. Selama 10 tahun terakhir, Nod2 telah muncul sebagai pemain kunci dalam pengendalian bakteri patogen seperti *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Helicobacter*, *Listeria*, *Mycobacteria*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, dan spesies lainnya (Al Nabhani et al., 2017; Pakbin et al., 2021).

Bakteri *E. coli* merupakan bakteri yang ditemukan dalam lingkungan ekologi yang luas, termasuk dalam usus manusia. Bakteri *E. coli* akan membentuk koloni pada bayi baru lahir dan menghuni saluran pencernaan bayi. Manusia dan strain *E. coli* komensal hidup berdampingan tanpa efek samping apa pun (Flora Normal) (Pakbin et al., 2021). *E. coli* yang berperan sebagai flora normal dapat menyebabkan penyakit pada pasien dengan gangguan saluran cerna atau pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Sebagian besar strain *E. coli* pada usus manusia bersifat komensal atau ramah sebagai flora normal (Obisesan et al., 2024; Pakbin et al., 2021).

Penyebab diare terbanyak setelah rotavirus adalah *Escherichia coli*. Bakteri ini merupakan bakteri komensal, patogen intestinal dan patogen ekstra intestinal yang dapat menyebabkan infeksi saluran kemih, meningitis dan septicemia (Pakbin et al., 2021). Sebagian besar dari *E. coli* berada dalam saluran pencernaan, tetapi yang bersifat patogen menyebabkan diare pada manusia. Diare yang disebabkan oleh *Escherichia coli* merupakan patogen enterik yang dapat menyebabkan dehidrasi dengan berbagai mekanisme tergantung jenis patotipenya. Jumlah koloninya dalam usus dapat memengaruhi beratnya gejala diare (Felicia Halim et al., 2017; Pakbin et al., 2021).

Terdapat beberapa strain yang dikenal sebagai patogen yang dapat menyebabkan penyakit. Strain *E. coli* patogen dibagi menjadi dua kelompok utama: *E. coli* patogen ekstra-intestinal (ExPEC) dan *E. coli* patogen intestinal (InPEC). Dalam kelompok InPEC, terdapat beberapa patotipe yang menyebabkan infeksi diare, termasuk (Pakbin et al., 2021):

1. *Enteropathogenic E. coli* (EPEC): Berperan dalam menyebabkan diare pada bayi dan anak-anak.
2. *Enterotoxigenic E. coli* (ETEC): Menyebabkan diare wisatawan dan diare pada bayi di negara-negara berkembang.
3. *Enterohemorrhagic E. coli* (EHEC): Berhubungan dengan sindrom hemolitik uremik (HUS) dan kolitis hemoragik.
4. *Enteraggregative E. coli* (EAEC): Dikaitkan dengan diare persisten, terutama pada anak-anak di negara-negara berkembang.

5. *Enteroinvasive E. coli* (EIEC): Menyebabkan diare yang mirip dengan *Shigella*.
6. *Adherent-invasive E. coli* (AIEC): Ditemukan pada lesi kronis penyakit Crohn dan berinteraksi dengan sistem

Escherichia coli yang menyebabkan enteropati atau disingkat EPEC pada manusia, adalah bakteri patogenik yang menyebabkan penyakit diare pada manusia, terutama pada bayi dan anak-anak. EPEC adalah penyebab utama penyakit diare pada bayi, dengan gejala yang dapat mencakup diare berair, muntah, demam, dan dehidrasi. Bakteri ini dapat ditularkan melalui makanan atau air yang terkontaminasi oleh tinja yang mengandung bakteri EPEC

Salah satu mekanisme patogenesis utama EPEC adalah faktor virulensi yang disebut *attaching and effacing* (A/E), di mana bakteri menempel pada sel epitel usus dan merusak mikrovili, yang mengarah pada efek (*effacing*) pada struktur usus. EPEC Berikut adalah tahapan utama *attaching and effacing* dalam mekanisme patogenesis EPEC :

1. Adhesi Awal: EPEC menempel pada permukaan sel epitel usus melalui pilus tipe IV (bfp) dan faktor inhibisi limfosit (*lifA/efa1*). Ini memungkinkan bakteri untuk tetap berada di permukaan sel, yang penting untuk tahap selanjutnya dari infeksi.
2. Penempelan Stabil: Setelah adhesi awal, EPEC membentuk kontak yang lebih stabil dengan sel inang melalui protein intimin yang terletak pada membran luar bakteri. Intimin berinteraksi dengan reseptor yang terdapat pada sel inang yang disebut Tir (*translocated intimin receptor*), yang merupakan produk gen tir yang diambil dari sel inang.
3. Effacing: Setelah penempelan stabil, EPEC menyebabkan penghapusan (*effacing*) struktur mikrovili pada permukaan sel epitel usus. Ini terjadi melalui sekresi protein-protein efektor seperti EspF, EspG, EspH, dan EspZ melalui sistem sekresi tiga tipe (T3SS). Efek dari *effacing* adalah perubahan morfologi sel inang yang menyebabkan kerusakan pada permukaan sel epitel usus.
4. Ekspresi Gen Virulen: Gen-gen virulensi utama EPEC yang terletak pada *pathogenicity island* (PAI) dan plasmid patogenik, seperti LEE (*locus of enterocyte effacement*) dan EAF (*EPEC adherence factor*), berperan dalam mengatur ekspresi faktor-faktor virulensi dan faktor-faktor lain yang diperlukan untuk infeksi.
5. Merusak Sel: Selain penghapusan struktur mikrovili, EPEC juga dapat merusak sel epitel usus secara langsung melalui produksi enterotoksin yang disandikan oleh gen pada PAI. Enterotoksin ini dapat menyebabkan nekrosis sel epitel, yang memperparah kerusakan pada lapisan epitel usus.

Effacing dapat mengganggu penyerapan nutrisi dan air, menyebabkan diare dan dehidrasi. Dengan mekanisme ini, EPEC mampu menyebabkan peradangan dan kerusakan pada lapisan epitel usus, yang dapat mengakibatkan gejala diare dan komplikasi lainnya pada inangnya. Meskipun angka kejadian EPEC telah menurun di negara-negara maju karena peningkatan sanitasi dan praktik kesehatan, EPEC masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di negara-negara berkembang (Kaur & Dudeja, 2023).

Escherichia coli yang menghasilkan agregat adhesensi (*Enteroaggregative E. coli*) di singkat EAEC, adalah patogen yang berkembang dan diidentifikasi sebagai penyebab

diare persisten dan akut pada anak-anak di negara maju dan berkembang. Selain itu, EAEC juga merupakan penyebab umum diare perjalanan akut dan persisten setelah ETEC (*Escherichia coli yang menghasilkan toksin*) (Kaur & Dudeja, 2023; Pakbin et al., 2021).

Gejala infeksi EAEC meliputi diare berair, muntah, mual, borborygmi (bunyi usus yang berlebihan), anoreksia, dan tenesmus (sensasi ingin buang air besar yang tidak produktif). EAEC memiliki kemampuan untuk melekat pada mukosa usus halus dan besar, menyebabkan peradangan ringan hingga parah di kolon. Patogenesis EAEC memiliki kemampuan pada bakteri untuk melekat pada epitel usus melalui fimbria adhesi agregatif, pembentukan biofilm, dan sekresi toksin. EAEC juga dapat menyebabkan kerusakan sitotoksik pada sel-sel usus (Pakbin et al., 2021).

Pada *E. coli* jenis Adherent-invasive *E. coli* (AIEC) memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan sel-sel khusus di dalam usus, seperti sel-sel M di *Peyer's patches*, dan dapat menyebabkan peradangan yang dapat menyebabkan penyakit Crohn. Hal tersebut cukup menunjukkan peran penting NOD2 dalam mengontrol pertumbuhan dan peradangan yang disebabkan oleh bakteri patogenik seperti AIEC (Al Nabhani et al., 2017; Chervy et al., 2020).

Strain AIEC memiliki sifat unik yang memungkinkannya berinteraksi dengan sel epitel usus (IECs) dan memicu respons inflamasi. Berikut adalah beberapa detail mengenai interaksi antara AIEC dan host yang menyebabkan respons inflamasi:

1. Melekat pada IECs: AIEC menggunakan pilus tipe 1 untuk melekat pada reseptor CEACAM6 pada permukaan enterosit (sel-sel epitel usus). Reseptor ini diekspresikan secara berlebihan pada pasien dengan CD, yang memfasilitasi melekatnya AIEC pada sel-sel usus.
2. Penetrasi ke dalam Lamina Propria dan *Peyer's Patches*: AIEC dapat menembus lapisan lamina propria (jaringan ikat yang berada di bawah lapisan epitel usus) dan *Peyer's patches* (struktur kekebalan di usus) melalui sel M. Hal ini memungkinkan AIEC untuk masuk ke dalam jaringan lebih dalam dan berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh.
3. Survival dalam Makrofag: Setelah dimasukkan ke dalam makrofag, AIEC dapat bertahan hidup dan berkembang biak di dalamnya. Hal ini terjadi karena adanya kelainan autophagy pada host, yang menghambat kemampuan makrofag untuk menghancurkan bakteri yang dimasukkan.
4. Stimulasi Pelepasan TNF- α dan Respons Imun: AIEC dapat merangsang pelepasan TNF- α oleh makrofag yang terinfeksi. TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi yang memicu respons inflamasi. Selain itu, AIEC juga dapat merangsang respons Th17 (respons imun yang memicu produksi interleukin-17) dan respons sitotoksik CD8+ (respons sel T yang menyebabkan kematian sel target) (Felicia Halim et al., 2017).

Secara mekanisme stimulasi NOD2 oleh ligannya (*muramyl dipeptida*) mengaktifkan jalur proinflamasi seperti faktor nuklir- κ B (NF- κ B), protein kinase teraktivasi mitogen (MAPKs), dan Caspase-1. Hilangnya fungsi NOD2 dapat mengakibatkan kegagalan pengendalian infeksi mikroba, sehingga memicu respons sistemik dan peradangan yang menyimpang (Al Nabhani et al., 2017).

2.2 Tinjauan Umum Diare

2.2.1 Definisi Diare

Diare adalah kenaikan frekuensi terjadinya buang air besar lebih dari 3 kali dalam sehari serta konsistensi feses menjadi cair.³⁴ Menurut *World Health Organization* (WHO) penyakit diare didefinisikan sebagai suatu penyakit yang ditandai dengan perubahan bentuk dan konsistensi tinja yang lembek sampai mencair dan bertambahnya frekuensi buang air besar yang lebih dari biasanya yaitu 3 kali atau lebih dalam sehari yang mungkin dapat disertai dengan muntah atau tinja yang berdarah (Garrett J. Descoteaux-Friday & Isha Shrimanker., 2023).

Diare dikategorikan menjadi akut dan kronis berdasarkan durasi dan jenis gejalanya. Diare akut berlangsung kurang dari dua minggu. Diare akut sebagian besar disebabkan oleh infeksi. Diare kronis didefinisikan sebagai diare yang berlangsung lebih dari dua minggu dan cenderung tidak menular. Penyebab umumnya termasuk malabsorpsi, penyakit radang usus, dan efek samping pengobatan (Garrett J. Descoteaux-Friday & Isha Shrimanker., 2023; Josyabhatla et al., 2022).

Diare akut merupakan penyakit yang umum. Mayoritas kasus bersifat *self-limited* dan hanya memerlukan rehidrasi konservatif. Namun, diare menular akut dapat menjadi serius secara klinis dan merupakan penyebab kematian kedua pada anak-anak berusia di bawah 5 tahun di seluruh dunia (Y. Park et al., 2019). Infeksi diare akut diklasifikasikan secara klinis dan menjadi diare non-inflamasi dan diare inflamasi. Diare inflamasi disebabkan invasi bakteri dan sitoksin di kolon dengan manifestasi sindrom disentri dengan diare disertai lendir dan darah. Tinja yang disertai dengan lendir/darah, serta ditemukan sel leukosit *polimorfonuklear* pada pemeriksaan mikroskopis dapat mengindikasikan adanya diare inflamasi akibat infeksi bakteri atau amoeba (Aegirine Rafilah Dahlan et al., n.d.). Diare inflamasi umumnya menimbulkan manifestasi yang lebih parah dibandingkan dengan diare noninflamasi/diare sekretorik, seperti adanya demam tinggi dan tenesmus (U. Khan et al., 2023; Lukman Zulkifl i Amin, 2015).

Diare *Inflamatorik/Exudative*. Diare ini menyebabkan adanya proses inflamasi karena adanya nekrosis di dinding mukosa usus, sehingga terjadi produksi mukus yang berlebihan dan eksudasi air dan elektrolit ke dalam lumen, serta munculnya gangguan absorpsi air dan elektrolit. Inflamasi mukosa usus halus disebabkan oleh infeksi bakteri (Lam et al., 2014). Pada kasus diare akut kadar *calprotectin* pada saluran pencernaan meningkat akibat migrasi neutrofil karena proses inflamasi di usus sewatu sakit sehingga *calprotectin* pada feses bisa kita jadikan sebagai penanda suatu inflamasi di usus. Kadar *calprotectin* feses meningkat seiring beratnya diare. *Calprotectin* (CP) adalah ikatan kalsium dengan protein yang ditemukan dalam sel terutama neutrophil dengan dengan kadar 60% dari protein sitosol sel. Konsentrasi CP pada feses atau dikenal *fecal Calprotectin* (f-CP) merupakan indikator dari perpindahan f-CP dari neutrofil ke dalam lumen usus dan berhubungan dengan inflamasi usus (Chen et al., 2012; Idha Yulfiwanti, 2023).

2.2.2 Patogenesis Diare

Mekanisme dasar penyebab timbulnya diare adalah gangguan osmotik (makanan

yang tidak dapat diserap akan menyebabkan tekanan osmotik dalam rongga usus meningkat sehingga terjadi pergeseran air dan elektrolit ke dalam rongga usus, isi rongga usus berlebihan sehingga timbul diare). Selain itu, menimbulkan gangguan sekresi akibat toksin di dinding usus, sehingga sekresi air dan elektrolit meningkat kemudian menjadi diare. Gangguan motilitas usus yang mengakibatkan hiperperistaltik (Dianne Jurnal & Sayoeti, 2020).

Klasifikasi Diare Akut Berdasarkan Mekanisme Patofisiologis dibagi menjadi dua yaitu diare osmotik dan sekretorik. Osmotik Diare ini disebabkan oleh zat kimia yang bersifat *hiperosmotik*. Pada diare terjadi peningkatan sekresi dan penurunan absorpsi, sehingga akan terjadi kehilangan cairan dan elektrolit dari saluran pencernaan. Mekanisme patofisiologi terjadinya diare cair ada 2 macam yaitu sekretorik dan osmotik. Diare sekretorik disebabkan oleh toksin yang dihasilkan oleh bakteri atau virus. Toksin akan merangsang siklik AMP *Adenosin Monophospat* (AMP), siklik *Genosin Monophospat* (GMP) dan Ca^{2+} sehingga kriptal melakukan sekresi aktif Cl^- dan menghambat absorpsi Na^+ , Cl^- dan HCO_3^- , oleh karena itu absorpsi Na^+ oleh villi gagal dan sekresi Cl^- di sel epitel berlangsung terus menerus atau meningkat.

Hasil akhir adalah sekresi cairan yang mengakibatkan kehilangan air dan elektrolit dari tubuh sebagai tinja cair. Penyebab dari diare tipe ini adalah infeksi virus (Rotavirus, Norwalk virus), Infeksi bakteri (*Cholera*, *Enterotoxigenic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), protozoa (*Giardia*, *Isospora*, *Cryptosporidium*), penyakit yang menghasilkan hormon (VIPoma), reseksi ileum (gangguan absorpsi garam empedu), dan efek obat *laksatif dioctyl sodium sulfosuksinat* (Dianne Jurnal & Sayoeti, 2020; Florez et al., 2020)

Diare osmotik disebabkan meningkatnya osmolaritas intra luminal, misalnya absorpsi larutan dalam lumen kolon yang buruk. Sebagai contoh adalah diare yang disebabkan Rotavirus. Infeksi Rotavirus umumnya mengenai jejunum, tetapi dapat difus menyebar mengenai seluruh usus halus sehingga menimbulkan diare yang hebat. Virus ini menimbulkan diare dengan cara menginvasi epitel vili sehingga terjadi kerusakan sel yang matur. Sel matur ini akan diganti dengan sel imatur yang berasal dari proliferasi sel-sel kriptal. Sel imatur ini mempunyai kapasitas absorpsi yang kurang dibandingkan dengan sel matur dan aktifitas disakaridase yang terdapat di sel imatur ini masih kurang sehingga terjadi gangguan pencernaan karbohidrat. Adanya karbohidrat (laktase) yang tidak dapat diabsorpsi, setelah mencapai usus besar akan difermentasi bakteri menjadi asam organik sehingga menyebabkan suasana hiperosmolar yang kemudian dapat mengakibatkan sekresi air ke dalam lumen usus

(Dianne Jurnalis & Sayoeti, 2020; Florez et al., 2020).

2.2.3 Komplikasi Diare

Komplikasi diare pada bayi adalah Kehilangan cairan dan elektrolit yang secara mendadak akibat diare dapat mengakibatkan berbagai macam komplikasi, diantaranya komplikasi yang paling sering muncul adalah dehidrasi baik dehidrasi ringan, sedang, ataupun berat. Komplikasi yang muncul tergantung pada cepat lambatnya penanganan terhadap pasien, pada keadaan lanjut renjatan hipovolemik dapat terjadi sebagai akibat dari makin berkurangnya volume darah. Dehidrasi merupakan salah satu indikator penentuan keparahan penyakit diare Dehidrasi merupakan komplikasi penyebab kematian pada diare bayi dan anak (Debie Anggraini & Olivitari Kumala, 2022; Yona Harianti Putri et al., 2022).

Komplikasi lainnya yang sering terjadi adalah hipokalemia, yaitu suatu keadaan dimana kadar kalium dalam darah rendah dengan gejala meteorismus (kembung perut karena pengumpulan gas secara berlebihan dalam lambung dan usus), hipotonik otot, lemah, bradikardi, perubahan pada elektrokardiogram. Serta beberapa gejala lainnya seperti hipoglikemia, Kejang terutama pada hidrasi hipotonik, malnutrisi energi protein, karena selain diare, penderita juga mengalami kelaparan (masukannya makanan berkurang, pengeluaran bertambah), intoleransi laktosa sekunder, sebagai akibat defisiensi enzim laktase karena kerusakan vili mukosa usus halus (Debie Anggraini & Olivitari Kumala, 2022).

Diare merupakan salah satu penyakit infeksi yang dapat menyebabkan gangguan penyerapan bahkan hilangnya zat gizi dan apabila tidak segera ditangani dan diimbangi dengan asupan yang sesuai. Hal tersebut mengakibatkan berat badan yang mulai turun perlahan dan diikuti dengan pertumbuhan yang terhambat dan pada jangka Panjang akan terjadi gagal tumbuh (Debie Anggraini & Olivitari Kumala, 2022; Yona Harianti Putri et al., 2022).

2.2.4 Diagnosis dan pemeriksaan Diare

Diagnosis diare dilakukan melalui serangkaian tahapan yaitu mulai dari wawancara medis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang jika diperlukan, mencakup 1) pemeriksaan darah di laboratorium, 2) pengambilan sampel feses untuk diperiksa di laboratorium, dan 4) pemeriksaan penunjang lainnya seperti endoskopi. Berikut adalah pemeriksaan yang dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis

Diare(Burgmann & Schoepfer, 2014) .

1. *Anamnesis Riwayat Medis Terperinci*

Tahap ini melibatkan wawancara mendetail untuk mengumpulkan informasi yang dapat memberikan petunjuk mengenai penyebab diare. Hal-hal yang diperhatikan meliputi:

- Detail Gejala: Waktu munculnya gejala, durasi, frekuensi buang air besar, karakteristik tinja (berair, berdarah, berlendir), dan gejala lain seperti demam, mual, muntah, nyeri perut, atau urgensi buang air besar.
- Riwayat Makanan: Konsumsi makanan atau minuman yang mungkin terkontaminasi atau sulit dicerna (produk susu pada individu dengan intoleransi laktosa).
- Riwayat Perjalanan: Bepergian ke daerah di mana infeksi penyebab diare umum terjadi(seperti diare wisatawan).
- Penggunaan Obat dan Suplemen: Obat-obatan seperti antibiotik yang dapat mengganggu flora usus atau pencahar yang dapat menyebabkan diare.
- Riwayat Paparan: Kontak dengan individu yang sakit, sumber air yang terkontaminasi, atau peristiwa keracunan makanan.
- Kondisi Kesehatan Dasar: Masalah pencernaan yang sudah ada (seperti sindrom iritasi usus, penyakit radang usus) atau penyakit kronis lain yang dapat memengaruhi pencernaan dan respon imun.

2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan ini penting untuk mengidentifikasi tanda fisik yang bisa memberikan wawasan tentang tingkat keparahan dan penyebab diare. Aspek-aspek yang diperiksa meliputi:

- Tanda Vital: Memeriksa tanda dehidrasi (tekanan darah rendah, denyut jantung meningkat) dan demam yang mungkin mengindikasikan proses infeksi.
- Penilaian Dehidrasi: Tanda-tanda dehidrasi seperti mulut kering, elastisitas kulit menurun, mata cekung, penurunan output urin, dan rasa lemas.
- Pemeriksaan Abdomen: Memeriksa perut untuk melihat ada tidaknya nyeri, pembengkakan, atau massa yang mungkin mengarah pada penyebab spesifik (seperti usus buntu, penyakit radang usus).
- Pemeriksaan Rektal (jika diperlukan): Untuk melihat ada tidaknya darah, massa, atau tonus rektal yang tidak normal yang dapat menunjukkan patologi rektum atau usus.

3. Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnostik

Setelah diberikan pengobatan simptomatik (mengatasi gejala saja) dan antiseptik jika berlangsung lebih dari 24 jam. Jika diare berlanjut lebih dari 48 jam,

perlu evaluasi lebih lanjut. Pemeriksaan ini membantu mengidentifikasi penyebab dasar diare, membedakan antara penyebab infeksi dan non-infeksi, serta menilai komplikasi. Pemeriksaan yang umum dilakukan meliputi:

a) *Pemeriksaan dan Analisis Tinja:*

- Mikroskopi: Sampel tinja diperiksa untuk mengetahui ada tidaknya darah, lendir, seldarah putih, parasit, atau telur cacing.
- Tes Darah Samar pada Tinja: Untuk mendeteksi adanya darah tersembunyi dalam tinja, yang bisa mengindikasikan perdarahan atau inflamasi di saluran cerna.
- Kultur Tinja: Untuk mengidentifikasi patogen bakteri seperti *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, dan *Escherichia coli*. Uji sensitivitas antibiotik juga dapat dilakukan jika infeksi bakteri terdeteksi.
- Polymerase Chain Reaction (PCR): Tes molekuler untuk mendeteksi DNA bakteri, virus, atau parasit secara cepat dan akurat, misalnya untuk *Clostridioides difficile* atau rotavirus. PCR dengan darah mengetahui ekspresi gen apakah terdapat auto imun.
- Fecal Calprotectin atau Lactoferrin: Penanda inflamasi usus yang dapat meningkat pada penyakit radang usus atau infeksi.

b) *Tes Darah:*

- Hitung Darah Lengkap (CBC): Membantu mendeteksi tanda infeksi (sel darah putih meningkat) atau anemia, yang mungkin mengindikasikan penyakit kronis atau perdarahan.
- Elektrolit dan Fungsi Ginjal: Mengukur kadar natrium, kalium, dan kreatinin untuk menilai dehidrasi dan dampaknya pada fungsi ginjal.
- C-Reactive Protein (CRP) atau Laju Endap Darah (LED): Penanda inflamasi sistemik yang dapat meningkat pada infeksi atau penyakit radang.
- Tes Fungsi Hati: Jika ada kecurigaan penyakit hati, enzim hati diperiksa karena beberapa penyakit hati dapat menyebabkan diare.

c) *Tes Khusus Lainnya:*

- Endoskopi/Colonoskopi: Jika diare bersifat kronis atau jika dicurigai penyakit radang usus, kanker kolorektal, atau masalah struktural lainnya di saluran cerna, visualisasi langsung pada usus mungkin diperlukan.
- Tes Serologi: Untuk mendeteksi antibodi spesifik jika dicurigai adanya kondisi autoimun atau infeksi tertentu seperti penyakit celiac.
- Tes Napas: Digunakan untuk mendeteksi intoleransi laktosa atau pertumbuhan bakteri berlebih di usus kecil pada kasus diare kronis.

d) *Studi Pencitraan*

Meskipun biasanya tidak diperlukan untuk diare akut, studi pencitraan dapat bermanfaat dalam mendiagnosis kasus yang rumit atau kronis:

- Ultrasonografi Abdomen: Berguna untuk mendeteksi kelainan struktural, peradangan, atau adanya cairan di rongga perut.

- Sinar X Abdomen: Dapat menunjukkan tanda obstruksi usus atau konstipasi parah pada kasus diare paradoks.
 - CT Scan atau MRI: Memberikan gambaran detail organ perut dan dapat membantu mengidentifikasi penyebab diare kronis atau rumit seperti tumor, divertikulitis, atau komplikasi penyakit radang usus.
- e) *Tes Penunjang Lainnya (jika diperlukan)*

Tes tambahan mungkin dilakukan berdasarkan kecurigaan klinis spesifik atau ketika penyebab diare masih tidak jelas:

- Endoskopi Saluran Pencernaan Atas dengan Biopsi: Pada kasus di mana malabsorpsi atau penyakit celiac dicurigai, endoskopi dengan biopsi duodenum dapat dilakukan.
- Kapsul Endoskopi: Pada kasus kronis tertentu, terutama ketika penyakit usus kecil dicurigai, kapsul endoskopi memungkinkan visualisasi area yang sulit dijangkau dengan endoskopi konvensional.
- Tes Toleransi Laktosa: Mengukur kemampuan tubuh mencerna laktosa, sering dilakukan pada kasus diare kronis untuk menilai intoleransi laktosa. (Allen et al., 2010; Burgmann & Schoepfer, 2014; Shankar & Rosenbaum, 2020)

2.3 Tinjauan Umum Inisiasi Menyusui Dini

2.3.1 Definisi Inisiasi Menyusui Dini

Inisiasi menyusui dini (IMD) adalah memberikan kesempatan kepada bayi untuk menyusui pertama kali segera setelah dilahirkan dengan meletakkan bayi menempel di dada atau perut ibu, kemudian dibiarkan merayap dan mencari puting susu ibu dan menyusui sampai puas (Willy Astriana et al., 2023). Bayi mencari puting ibu dan menyusui sendiri segera pasca persalinan dengan lama waktu paling cepat satu jam baik keadaan ibu serta bayi stabil, tidak membutuhkan aksi medis selama satu jam. Rekomendasi World Health Organization (WHO) dan United Nations Children's Fund (UNICEF) dalam upaya mendukung ASI eksklusif adalah Inisiasi menyusui dini (IMD) pada satu jam pertama setelah lahir. (Willy Astriana et al., 2023) WHO merekomendasikan menyusui kepada masyarakat karena selain hemat biaya inisiasi menyusui dini juga dapat pencegahan penyakit dan kematian pada bayi baru lahir (Darboe et al., 2023; Willy Astriana et al., 2023).

2.3.2 Manfaat Inisiasi Menyusui Dini

Manfaat IMD dapat di peroleh untuk ibu dan bayi. ⁴⁹ Manfaat untuk bayi antara lain meningkatkan kesempatan bayi memperoleh kolostrum lebih awal. Kolostrum adalah ASI pertama ibu yang kaya nutrisi dan membantu mencegah penyakit. Cairan pertama dari ASI ini biasanya berwarna kuning, sangat kental.

Pemberian ASI sejak dini melalui IMD juga baik untuk mencegah gangguan produksi ASI. Kolostrum mengandung kaya akan antibodi, penting untuk pertumbuhan usus dan ketahanan bayi terhadap infeksi (Indah Dewi Sar, 2019; Muhammad Jundi Nasrullah, 2021).

Memperkuat hubungan ibu dan bayi Bukti menunjukkan bahwa kulit bayi yang

bersentuhan langsung dengan kulit ibunya (*skin-to-skin contact*) segera setelah lahir, dapat menciptakan keintiman yang lebih dalam dengan sang ibu.

Lebih jauh, kulit tubuh bayi yang bersentuhan langsung dengan kulit tubuh ibunya merupakan cara efektif untuk menenangkan bayi sakit, yang dapat dilakukan kapan saja. Hal ini juga membuat sang ibu lebih nyaman. Inisiasi menyusui dini juga penting dalam membantu mentransfer bakteri ibu ke bayi, yang membantu sistem kekebalan bayi. Saat bayi menjilati kulit dada ibu bayi mendapatkan bakteri yang dapat membantu pencernaan bayi, terutama untuk pematangan dinding usus bayi (Bigelow & Power, 2020; Indah Dewi Sar, 2019).

Meningkatkan kesehatan bayi Inisiasi menyusui dini dapat mengurangi angka kematian bayi baru lahir. IMD membantu pengeluaran mekonium lebih dini, sehingga menurunkan intensitas ikterus normal pada bayi baru lahir. Dari segi psikologis Bayi yang tetap dekat dengan kulit ibu merasa tenang dan kurang berisiko mengalami peningkatan hormon stres. Inisiasi menyusui dini juga mendorong keberhasilan menyusui untuk jangka panjang (Indah Dewi Sar, 2019; Muhammad Jundi Nasrullah, 2021).

2.3.3 Inisiasi Menyusui Dini dan Usus Bayi

Inisiasi menyusui dini (IMD) adalah memberikan kesempatan kepada bayi untuk menyusui pertama kali segera setelah dilahirkan. Selama proses IMD sangat memungkinkan terjadi masuknya bakteri dari kulit ibu masuk ke dalam pencernaan bayi. Pengembangan atau kolonisasi mikrobiota usus bayi sangatlah penting. Mikrobiota usus yang sehat pada bayi memiliki peran yang penting dalam membentuk barier usus yang kuat dalam maturasi sistem kekebalan tubuh. Studi-studi telah menunjukkan bahwa mikrobiota usus bayi yang sehat dapat membantu melindungi dari infeksi dan penyakit (Carr et al., 2021)

Berbagai faktor maternal dapat memengaruhi komposisi mikrobiota, yang

kemudian dapat berpengaruh pada pengembangan mikrobiota usus bayi. Bakteri komensal seperti *Lactobacillus gasseri* dan *Lactobacillus crispatus* dalam ASI memiliki kemampuan untuk melekat pada sel-sel usus, yang menunjukkan potensi untuk kolonisasi bakteri yang menguntungkan di usus bayi. Studi terbaru melaporkan bahwa *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, dan *Streptococcus salivarius* dalam ASI dapat membatasi adhesi patogen ke sel epitel usus. Spesies mikroba dalam ASI manusia memiliki sifat penghambatan patogen dan meningkatkan fungsi kekebalan (Carr et al., 2021).

- a. Bayi baru lahir sistem kekebalan tubuhnya masih dalam tahap perkembangan dan belum sepenuhnya matang. Pada saat itu, beberapa faktor membuat sistem kekebalan tubuh bayi rendah adalah karena
- b. Agen Antioksidan dan Antiinflamasi yang sedikit: Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dalam saluran pernapasan dan saluran pencernaan (GIT) bayi masih terbatas. Ini berarti kemampuan tubuh untuk melawan radikal bebas dan meredakan peradangan belum sepenuhnya berkembang.
- c. *Physical barrier* masih berkembang: *Physical barrier* seperti (*tight junctions*) yang merupakan struktur penting yang terdapat antara sel-sel epitel yang

membentuk lapisan penghalang di berbagai jaringan tubuh, termasuk saluran pencernaan. Fungsinya adalah untuk menghubungkan sel-sel epitel secara erat sehingga membentuk penghalang yang kokoh dan selektif. *Tight junctions* memungkinkan sel-sel epitel untuk saling berkomunikasi dan mempertahankan kestabilan lingkungan internal tubuh dengan mengontrol apa yang dapat melewati celah antara sel-sel, baik itu nutrisi, ion, atau zat-zat lain. Hal tersebut diperlukan untuk mencegah masuknya patogen dari lingkungan ke dalam tubuh.

- d. Keasaman GIT yang Terbatas: Keasaman dalam lambung (asam lambung) bayi juga masih terbatas. Keasaman ini penting untuk membunuh bakteri dan patogen lain yang masuk ke dalam saluran pencernaan.
- e. Fungsi Sel T yang belum sempurna: Sel T, yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan adaptif, namun pada bayi baru lahir memiliki fungsi tersebut belum sepenuhnya berkembang. Hal tersebut mengartikan kemampuan tubuh untuk mengenali dan melawan patogen tertentu masih terbatas.

Sekresi Imunoglobulin yang Berkurang: Sekresi imunoglobulin, terutama *imunoglobulin A* (IgA) yang berperan dalam melindungi saluran pencernaan dan saluran pernapasan dari infeksi, juga masih kurang pada bayi yang baru lahir.

Dalam beberapa bulan pertama kehidupan, sistem kekebalan tubuh bayi akan mengalami perkembangan yang signifikan dan menjadi lebih efisien dalam melawan infeksi. Pemberian ASI pada bayi baru lahir sangat penting karena ASI mengandung komponen-komponen penting yang membantu memperkuat sistem kekebalan tubuh bayi dan memberikan perlindungan terhadap patogen berbahaya (Carr et al., 2021; Rio-Aige et al., 2021).

komponen-komponen bioaktif dalam ASI dan perannya dalam modulasi sistem kekebalan tubuh bayi diantaranya

- a. *Laktoferrin* (LF) adalah protein antimikroba yang mengikat besi, yang memiliki kemampuan menghambat bakteri patogen, meningkatkan pertumbuhan vili usus, dan memodulasi respons imun dengan meningkatkan maturasi sel B dan T. Imunoglobulin (IgA, IgM, dan IgG) memberikan kekebalan pasif dengan berikatan dengan bakteri patogen dan mencegah mereka melekat pada sel epitel usus.
- b. *Oligosakarida Human Milk* (HMO) memiliki efek menghambat ikatan bakteri patogen pada sel epitel usus, merangsang pertumbuhan bakteri komensal, dan dapat berinteraksi dengan sel dendritik untuk meningkatkan proliferasi sel T. Metabolit HMO, seperti asam lemak rantai pendek, juga memengaruhi maturasi sel epitel usus dan fungsi barrier usus. Secara keseluruhan, komponen-komponen ini dalam ASI berperan penting dalam mengoptimalkan pertumbuhan dan perkembangan sistem kekebalan tubuh bayi, melindungi dari infeksi, dan mempromosikan kolonisasi mikrobiota usus yang sehat.

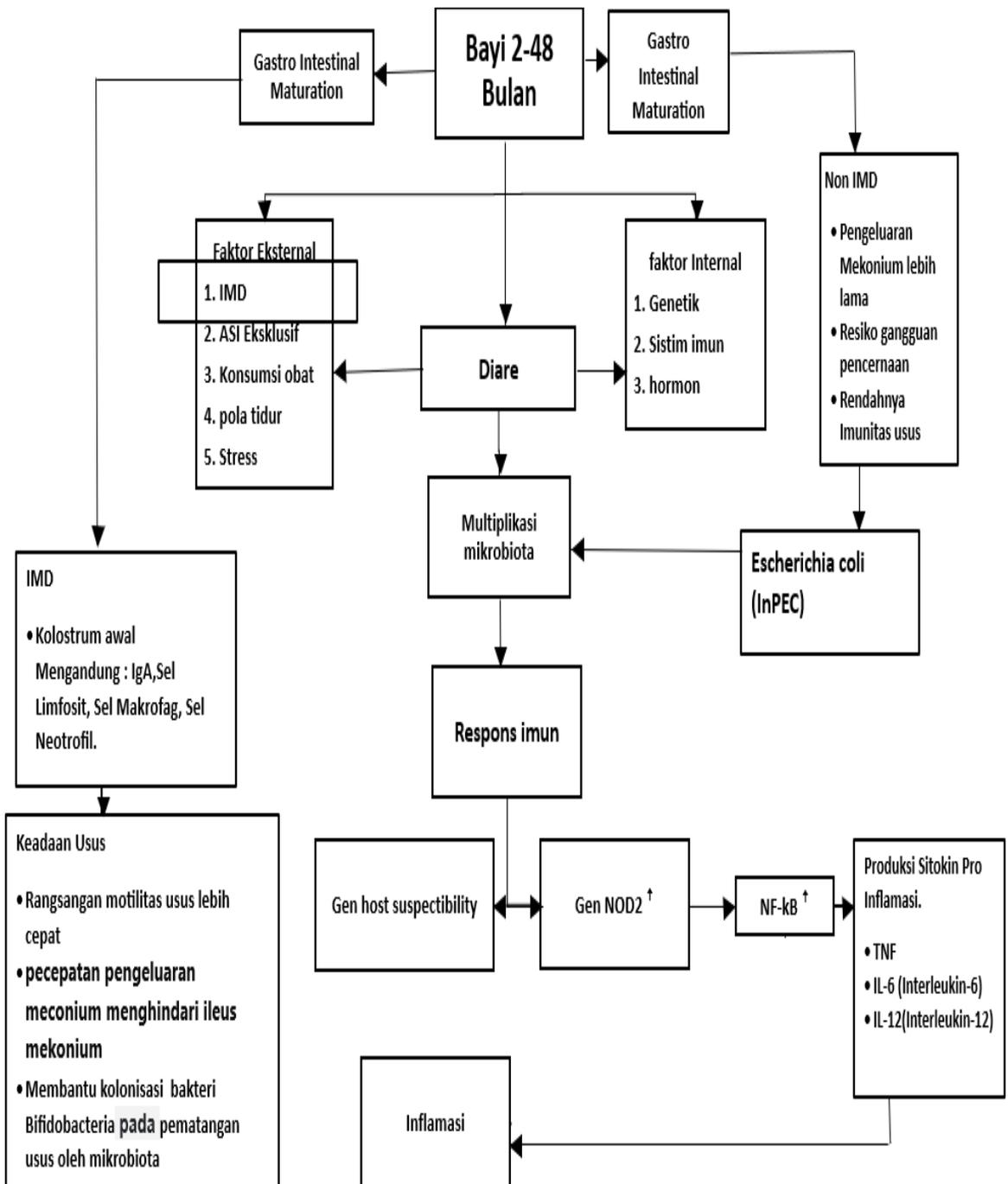
Selain itu *EV-miRNA* yang terdapat dalam ASI manusia diduga memiliki efek imunologis pada saluran pencernaan neonatus. Misalnya, *miR-21*, *miRNA* yang

ditemukan dalam ASI manusia, dapat mengatur ekspresi gen dengan mengikat ke *reseptor toll-like 7* dan 8 (TLR7/TLR8), yang terlibat dalam respons kekebalan tubuh terhadap patogen. MiRNA lain yang ditemukan dalam ASI manusia, seperti miR-148 dan miR-30, mungkin memainkan peran dalam respons kekebalan tubuh usus dengan mengurangi produksi sitokin, menghambat aktivitas sel T, dan mencegah presentasi antigen oleh sel dendritik dan makrofag (Rio-Aige et al., 2021; Suri et al., 2023).

2.3.4 Faktor yang Mempengaruhi Inisiasi Menyusui Dini

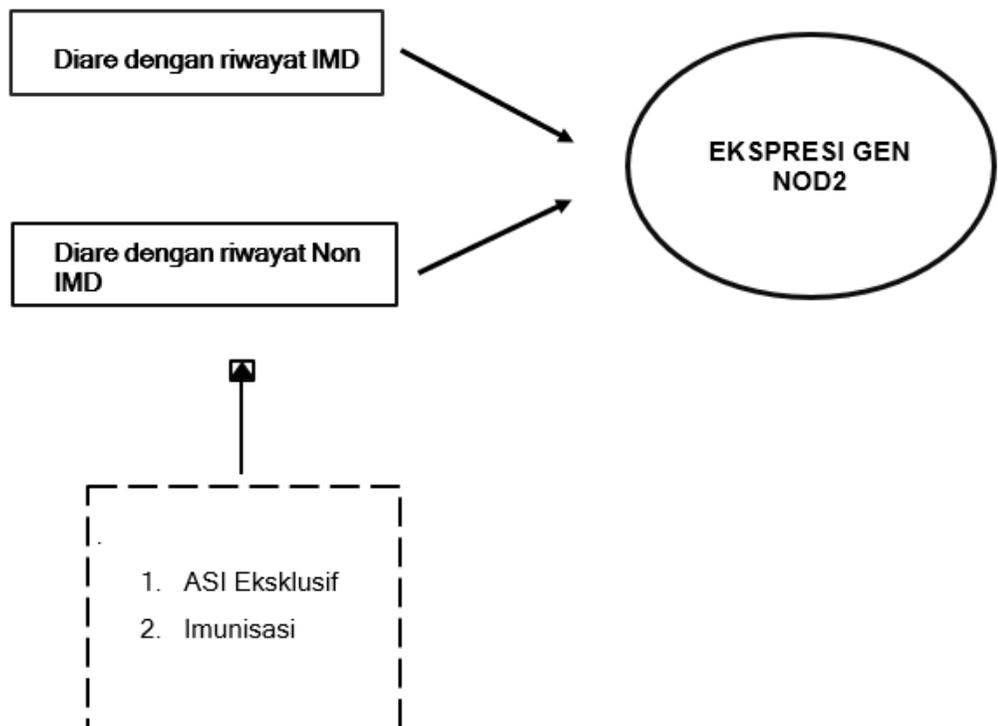
Faktor-faktor yang terkait dengan inisiasi menyusui dini antara lain: kesehatan serta pemahaman mengenai proses persalinan dan karakteristik neonatus. Selain itu pendidikan formal, lokasi tempat tinggal, tempat persalinan, dan konseling mengenai ASI pascapersalinan memiliki hubungan yang signifikan terhadap pelaksanaan IMD yang tepat waktu. Selain itu terdapat hubungan antara pengetahuan ibu, pekerjaan ibu, psikologis ibu dan terdapat hubungan antara inisiasi menyusui dini (IMD) (Yeny Ristaning Belawati, 2021).

2.4 Kerangka Teori



(Carr, Laura E., 2021. Carr, Laura E.2017)

2.5 Kerangka konsep



Gambar 2.2 Kerangka konsep

Keterangan:

-  Variabel Independent
-  Variabel Dependent
-  Variabel Confounding

2.6 Hipotesis Penelitian

Terdapat Perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi diare dengan riwayat IMD dan Non IMD

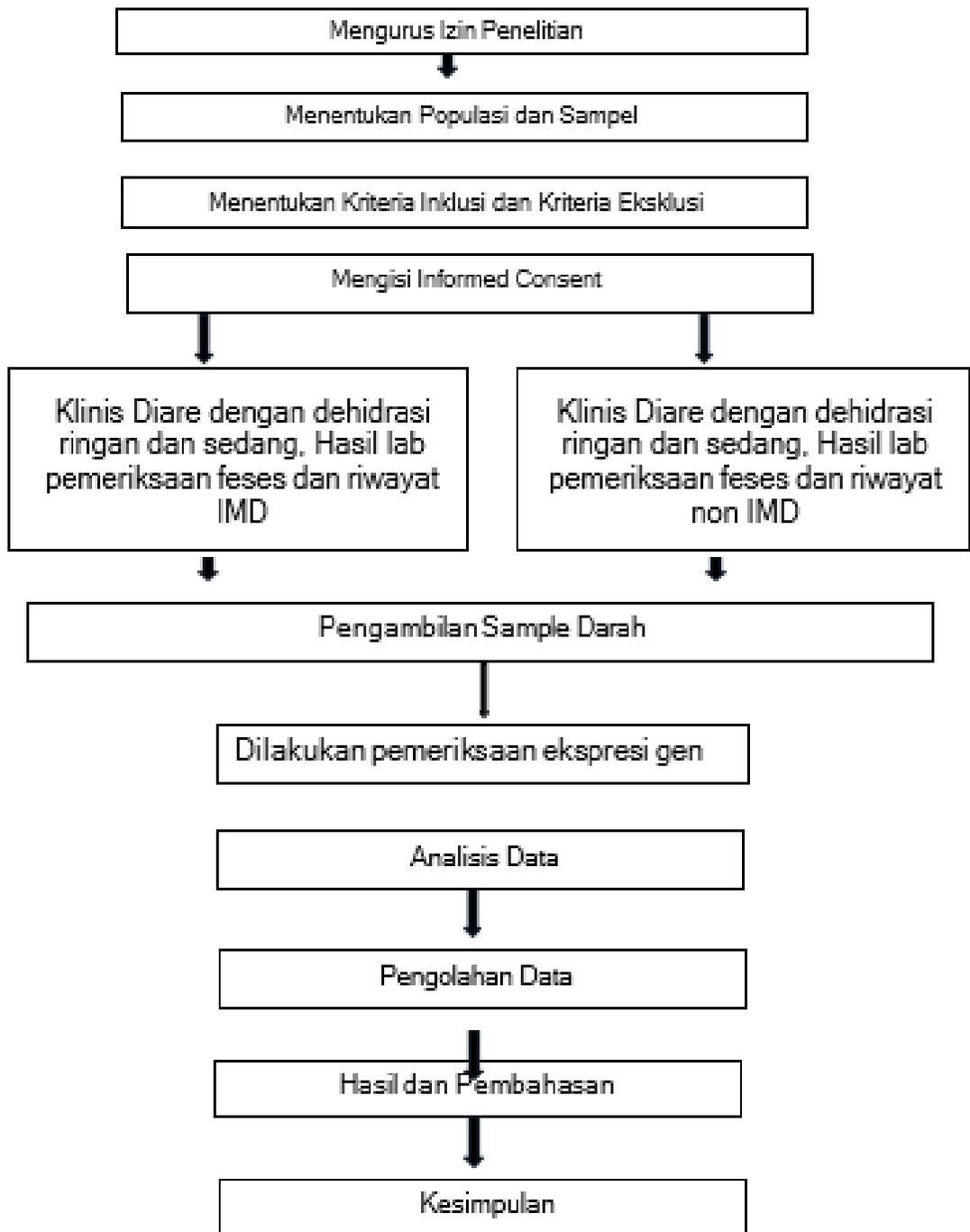
2.7 Definisi Oprasional

No	Variable	Definisi Operasional	Parameter	Skala data
Variabel Independen				
1.	Diare	Kenaikan frekuensi terjadinya buang air besar lebih dari 3 kali dalam sehari serta konsistensi feses menjadi cair.	<ul style="list-style-type: none"> • Ya : mengalami Diare dengan dehidrasi ringan dan ringan sedang • Tidak : Tidak mengalami Diare 	Nominal
	Riwayat IMD	Pemberian ASI oleh ibu kepada bayi segera setelah lahir ditelungkupkan di atas dada ibu, sampai bayi menemui puting susu dan menyusu sendiri dalam waktu 30-60 menit.	<ul style="list-style-type: none"> • Ya: memiliki riwayat dilakukan IMD • Tidak: tidak memiliki riwayat IMD 	Nominal
Variabel Dependen				

No	Variable	Definisi Operasional	Parameter	Skala data
1.	Ekspresi Gen NOD2	Variasi ekspresi ditandai dengan adanya perbedaan ekspresi antara diare dengan riwayat IMD dan diare dengan riwayat non IMD	<ul style="list-style-type: none"> • Foldchange 	Rasio
Variable Perancu				
1.	Sanitasi	Kebersihan lingkungan yang mencakup fasilitas sanitasi, praktik hygiene dan pengolahan limbah.	<p>Ya: Apabila Semua aspek sanitasi baik</p> <p>Tidak : Apabila terdapat satu atau lebih aspek sanitasi tidak terpenuhi dengan baik</p>	Nominal
2.	Asi Eksklusif	Pemberian ASI secara eksklusif selama minimal 6 bulan.	<p>Asi Eksklusif : diberikan hanya ASI selama 6 bulan.</p> <p>Tidak Eksklusif : diberikan</p>	Nominal
3	Riwayat Imuniasasi	Diberika Imuniasasi	<p>Lengkap</p> <p>Tidak lengkap</p>	Nominal

No	Variable	Definisi Operasional	Parameter	Skala data
4	Diare dalam satu bulan terakhir	Mengalami diare dan dirawat di RS selama satu bulan terakhir	< 2x >2x	Nominal
5	Riwayat Proses persalinan	Jenis persalinan	Pervaginam Caesar	Nominal
6.	Usia Gestasi	UsiaKandungan saat Balita di lahirkan	Aterem Preterem Post matur	Nominal
7.	Usia Balita	Dihitung dari saat anak lahir hingga penelitian dilakukan.		Rasio

2.8 Alur Penelitian



Gambar 2.3 Alur Penelitian