

**DISERTASI**

**DETERMINAN DISFUNGSI ENTERIK LINGKUNGAN PADA  
IBU HAMIL TERHADAP BERAT BADAN LAHIR BAYI  
DI MAKASSAR**



**SRIANA ABDULLAH**

**K013181012**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KESEHATAN MASYARAKAT  
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## DISERTASI

### DETERMINAN DISFUNGSI ENTERIK LINGKUNGAN PADA IBU HAMIL TERHADAP BERAT BADAN LAHIR DI MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

**ASRIANA ABDULLAH**  
Nomor Pokok K013181012

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi  
pada tanggal 10 Februari 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasehat,

  
Prof. Dr. Saifuddin Sirajuddin, MS  
Promotor

  
Prof. Dr. drg. Andi Zulkifli, M.Kes  
Ko-Promotor

  
Prof. Dr. Nurhaedar Jafar Apt., M.Kes  
Ko-Promotor

  
Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat  
Universitas Hasanuddin,

  
Ketua Program Studi Doktor (S3)  
Ilmu Kesehatan Masyarakat

  
Dr. Aminuddin Syam, SKM, M.Kes, M.Med.Ed.

  
Prof. Dr. Ridwan A, SKM, M.Kes, M.Sc.PH

## PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Asriana Abdullah

NIM : K013181012

Program Studi : Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan disertasi yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan disertasi.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Januari 2022

Yang Menyatakan,



Asriana Abdullah

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Dengan memanjatkan Puja, Puji, dan Syukur kehadiran Allah SWT, atas segala Rahmat dan Karunia-Nya, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan Disertasi ini yang berjudul **DETERMINAN DISFUNGSI ENTERIK LINGKUNGAN PDA IBU HAMIL TERHADAP BERAT BADAN LAHIR BAYI DI MAKASSAR**” dapat dirampungkan sesuai dengan waktu yang direncanakan. Aamiin.

Penulis menyadari banyak hambatan yang dihadapi dalam penyusunannya, namun berkat kehendak ALLAH SWT sehingga penulis berhasil menyelesaikan penyusunan hasil penelitian ini. Pun demikian disertasi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan, namun disinilah bukti keterbatasan kemampuan penulis sebagai manusia biasa. Oleh karena itu, kritik dan saran untuk perbaikan dan penyempurnaan disertasi ini sangat penulis harapkan.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga dan setulus-tulusnya atas arahan dan kebijaksanaan, Penulis sampaikan kepada : **Bapak Promotor Prof. Dr. Saifuddin Sirajuddin, MS dan Bapak Ko Promotor 1 Prof. Dr. drg. Andi Zulkifli., M.Kes serta Ko Promotor 2 Ibu Prof. Dr. Nurhaedar Jafar, Apt., M.Kes** dengan segala ketulusan dan keikhlasan yang tidak mengenal waktu dan tempat untuk memberikan bimbingan, dengan penuh keseriusan serta kecermatan dalam memberikan bimbingan dan dukungan

ide-ide, masukan dan saran mulai dari rencana penelitian hingga hasil penelitian ini terselesaikan.

Selanjutnya, bahwa dengan selesainya penulisan disertasi dan sekaligus selesainya program Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat di Universitas Hasanuddin, tidak lepas dari berbagai bantuan, baik moril maupun materiil, dorongan, semangat dan doa dari semua pihak, sehingga izinkan penulis dengan segala kerendahan hati menyampaikan terima kasih yang tulus dan ikhlas, khususnya kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palabuhu, MA**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin;
2. **Dr. Aminuddin Syam, SKM., Med.Ed** selaku Dekan Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin dan Jajaran Pimpinan Fakultas Ilmu Kesehatan Masyarakat UNHAS, serta seluruh Guru Besar dan dosen Penulis pada Fakultas Kesehatan Masyarakat yang telah memberikan izin, kesempatan, dan fasilitas terutama ilmu pengetahuan yang sangat berharga dan tak ternilai kepada penulis selama mengikuti pendidikan Program Doktoral (S3) Pascasarjana Universitas Hasanuddin;
3. **Prof. Dr. Amiruddin, SKM., M.Kes., M.Sc.PH.** selaku Ketua Program Studi Doktor (S3) Ilmu Kesehatan Masyarakat Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin;

4. Kepada Tim penguji yang senantiasa memberikan masukan dan arahan kepada penulis, kepada **Ibu Prof. Dr. dra. Ratu Ayu Dewi Sartika, Apt, M.Sc** sebagai penguji eksternal dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia yang dengan tulus meluangkan kesediaan waktu dan kesempatan kepada penulis. Juga kepada penguji internal **Ibu Prof. Dr. A. Ummu Salmah, SKM., M.Sc, Ibu Prof. Dr. Masni, Apt., MSPH serta Ibu Dr. Hasnawati Amqam, SKM., M.Sc** yang senantiasa mengarahkan penulis dalam penyusunan disertasi ini;
5. Penghargaan dan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada orang tua tercinta kepada **Ayahanda Abdullah Beta Dg. Eppe (Alm)** yang telah berpulang di saat saya tengah menjalani proses pendidikan di Biologi UNHAS. **Ibunda saya tercinta Zaenab L Kr. Karaeng** yang telah mencurahkan segenap cinta dan doa yang tulus, pengorbanan tiada henti yang takkan mungkin saya balas dengan apapun. **Ayah mertua Raden Amar, SP (alm)** dan **Ibu mertua saya tercinta Rahmatia. R** atas perhatian dan doa yang tulus diberikan kepada saya serta suami saya tercinta **Nasrun Julyarman, SE., M.Si** yang dengan kesabaran membimbing saya selama ini dan mencurahkan perhatian dan kasih sayangnya tanpa kenal lelah di tengah perjuangannya menempuh studi doktor. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, kesehatan, karunia, dan keberkahan di dunia dan di akhirat atas baik budi yang telah di berikan kepada penulis;

6. Kepala RSUH UNHAS dan analis HUMRC **Ibu Handayani Halik, S.Si., M.Kes** yang telah membantu peneliti dalam melakukan pemeriksaan biomarker EED di Laboratorium RS UNHAS;
7. Direktur RSIA Kartini Makassar **Dr.dr. Rina Previana Amiruddin, SpOG (K)** yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian;
8. Kepala Diklat RSIA Kartini Makassar **Ibu Safianat, S.Kep M.Kes.**, yang selama ini mendampingi penulis melakukan penelitian beserta tim enumerator **Asdiana, S.Kep, Nur Ilmi, S.Kep, Fianadra, S.Kep., Rosdiana, S.Kep., Agustianita, S.Kep;**
9. **H. Syamril., ST., M.Pd** selaku Direktur Sekolah Islam Athirah atas dukungannya selama penulis menempuh pendidikan program Doktor FKM Universitas Hasanuddin;
10. Kepala Sekolah Islam Athirah 2 Makassar **Bapak H. Muhammad Azis, S.Pd., M.Pd** atas dukungannya selama penulis menempuh pendidikan program Doktor FKM Universitas Hasanuddin;
11. Rektor Universitas Andi Djemma Palopo Bapak **Dr. Marsus Suti., M.Kes.**, beserta jajaran atas dukungannya selama penulis menempuh pendidikan program Doktor FKM Universitas Hasanuddin;
12. Ucapan tidak terhingga saya ucapkan kepada saudara-saudaraku tercinta **Fatmawati Abdullah, S.KM, Rahmawati Abdullah, SH., M.Kn, Dr. Mirawati Abdullah, S.Pd., M.Pd, Muh. Arief Abdullah, SE,**

**Agustianita Abdullah, SE, Megawati Abdullah, SE, Dr. Muhammad Nur Abdullah, S.Pd., M.Pd.,** serta **Nur Indah Abdullah, SH** serta adik-adik iparku: **Charisma Ekawaty, SE., M.Ak, Nasril Naim, SE, Beryaldi Agam, S.Pi.,M.Si, Muhammad Ali Aksan, SKM, Fauziah Rarachidaman, Mukhlis Siraj, S.Pt.,** terima kasih banyak atas perhatian, dukungan dan doa yang tak henti-hentinya diberikan kepada penulis;

13. Anak-anakku **A. Fatimah Azzahrah Asfah, A. Muh. Zulkifli Karim** dan **A. Siti Maryam Mappa** yang dengan kesabaran dan doa kepada bunda serta keponakan-keponakanku yang tersayang: **Difa Arum Maharani, Muh. Fauzan Ilham Ikhsan Abbas, Bagus Wirajati Kusuma, A.Queenza Salsabila, A. Aiman Abqori, Fadia, Ahmad Yusuf Putra Nurif, Amirul Mukminin, Ahmad Ibrahim, Pangeran Kholid, Muh. Faiz, Nurul Aira, Airin, Yuda, Atqan, Zein** terima kasih atas doa dan dukungan kepada penulis;

14. **Ns. Dewi Yuliani Hanaruddin S.Kep M.Kes.,** dari Denarya Education Center yang selama ini mendampingi penulis melakukan pengolahan data;

15. Teman-teman seperjuangan program doktor Kesmas Tahun 2018. Semangatnya dalam menempuh pendidikan bersama sangat luar biasa dengan berbagai tantangan yang kita lalui bersama akhirnya bisa bersama-sama meraih gelar ini;

16. Semua Pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu yang turut membantu serta menyumbangkan pemikirannya kepada penulis dalam menyelesaikan disertasi.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih memiliki keterbatasan, oleh karena itu, masukan, kritik, dan saran senantiasa diharapkan dari berbagai pihak.

Akhirnya kepada Allah SWT kami bermunajab dan berdoa semoga segala usaha dan kerja keras penulis dalam proses penyusunan dan penyelesaian disertasi ini senantiasa tercerahkan sehingga dapat menghasilkan karya yang bermanfaat bagi kemaslahatan manusia, bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan bernilai ibadah di sisi Allah SWT.

Walaikum salam Warahmatullahi Wabarakatuh

Makassar, Januari 2022

Penulis

Asriana Abdullah

## ABSTRAK

**ASRIANA ABDULLAH.** *Determinan Disfungsi Enterik Lingkungan pada Ibu Hamil Terhadap Berat Badan Lahir Bayi di Makassar* (dibimbing oleh Saifuddin Sirajuddin, Andi Zulkifli dan Nurhaedar Jafar).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh determinan disfungsi enterik lingkungan (EED) pada ibu hamil terhadap berat badan lahir bayi.

Desain penelitian menggunakan *kohort prospektif*. Total sampel dalam penelitian sebanyak 88 ibu hamil menggunakan teknik *purposive sampling* dan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok terpapar adalah ibu hamil dengan status gizi KEK dan sanitasi kurang (44 orang) dan kelompok tidak terpapar adalah ibu hamil status gizi normal dan sanitasi baik (44 orang). Penelitian ini dilakukan dari tahun 2019 sampai tahun 2021. Pengumpulan data dimulai bulan Juli sampai bulan Oktober 2021 di Rumah Sakit Ibu Anak Kartini Makassar untuk memperoleh sampel penelitian, selanjutnya dilakukan pengujian sampel feses di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar.

Hasil penelitian diperoleh bahwa determinan EED (status gizi dan sanitasi lingkungan) serta biomarker EED (AAT) menampilkan hubungan yang signifikan dengan berat badan lahir pada bayi. Ibu hamil yang sanitasi lingkungannya kurang dan status gizi KEK berisiko 6 kali melahirkan bayi berat lahir rendah (<2500 gram), begitu pula dengan ibu hamil yang memiliki kadar AAT  $\geq 100$  mg/mL (mengalami EED) berisiko 54 kali melahirkan bayi berat lahir rendah (<2500 gram). Selain itu, terdapat pengaruh langsung dan pengaruh tidak langsung dari determinan EED (status gizi ibu hamil; sanitasi lingkungan) dan biomarker EED (AAT) terhadap berat badan lahir bayi. Ibu hamil dengan sanitasi lingkungan yang buruk berpengaruh 56.1% pada status gizi KEKnya. Ibu hamil dengan sanitasi yang buruk dan status gizi KEK dapat menurunkan kadar AAT sebesar 29.5% yang menandakan ibu hamil mengalami EED. Ibu hamil yang KEK dan menderita EED berkontribusi sebesar 65.1% pada berat lahir bayi rendah

Kata kunci: EED Ibu hamil, determinan EED, biomarker EED, Alpha 1- Antitrypsin



## ABSTRACT

**ASRIANA ABDULLAH.** *Determinants of Environmental Enteric Dysfunction in Pregnant Women on Infant Birth Weight in Makassar* (Supervised by **Saifuddin Sirajuddin, Andi Zulkifli and Nurhaedar Jafar**).

The purpose of this study is to analyse the effect of environmental enteric dysfunction determinants (EED) in pregnant women on infant birth weight.

The study design used a prospective cohort. The total sample in the study was 88 pregnant women using purposive sampling technique and divided into 2 groups, namely the exposed group was pregnant women with chronic energy deficiency (CED) and poor sanitation (44 people) and the unexposed group was pregnant women with normal nutritional status and good sanitation (44 people). This research was conducted from 2019 to 2021. Data collection started from July to October 2021 at the Kartini Children's Mother Hospital in Makassar to obtain research samples, then stool samples were tested at Hasanuddin University Hospital Makassar.

The results showed that the determinants of EED (nutritional status and environmental sanitation) and EED biomarkers (AAT) showed a significant relationship with birth weight in infants. Pregnant women who give birth to a poor environment and CED have a 6-fold risk of giving birth to babies with low birth weight (<2500 grams), as well as pregnant women who have AAT levels of 100 mg/mL (experiencing EED) are at risk of 54 times giving birth to low birth weight babies (< 2500 grams). In addition, there are direct and indirect effects of the determinants of EED (nutritional status of pregnant women) and biomarkers of EED (AAT) on infant birth weight. Pregnant women with poor environmental sanitation affect 56.1% on the nutritional status of their CED. Pregnant women with poor sanitation and nutritional status of CED can reduce AAT levels by 29.5% which indicates that pregnant women have EED. Pregnant women who suffer from CED and suffer from EED contribute 65.1% to the baby's low birth weight

Keywords: EED pregnant women, determinants of EED, EED biomarker, Alpha 1-Antitrypsin



## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xivv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	7
C. Tujuan.....	7
1. Tujuan umum .....	7
2. Tujuan Khusus .....	8
D. Manfaat Penelitian .....	8
1. Pengembangan Ilmu .....	8
2. Manfaat Praktis .....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	11
A. Tinjauan Tentang Bayi Berat Lahir Rendah.....	11
1. Definisi .....	12
2. Pembagian Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR).....	13
3. Problematika Bayi Berat Lahir rendah .....	155
4. Gambaran Bayi Berat Lahir Rendah.....	199
5. Faktor yang Mempengaruhi terjadinya BBLR .....	21
6. Penatalaksanaan BBLR .....	41
B. Tinjauan tentang <i>Environmental Enteric Dysfunction</i> (EED) .....	44
1. Sejarah dan pengertian EED .....	44
2. Diagnosis EED .....	46

3. Determinan EED .....	52
4. Patobiologi dari Disfungsi Enterik Lingkungan (EED) .....	64
C. Kerangka Teori .....	81
D. Kerangka Konsep .....	86
E. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	92
F. Hipotesis Penelitian .....	99
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	100
A. Jenis dan Desain Penelitian.....	100
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	101
C. Populasi dan Teknik Sampel.....	101
1. Populasi Penelitian .....	101
2. Sampel Penelitian.....	102
D. Alur Pengumpulan Data.....	104
E. Pengolahan dan Penyajian Data.....	115
F. Analisis Data.....	115
G. Etika Penelitian .....	120
H. Kontrol Kualitas.....	122
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	124
A. Gambaran Lokasi Penelitian .....	124
B. Hasil Penelitian .....	126
C. Pembahasan .....	137
D. Keterbatasan Penelitian.....	153
E. Novelty .....	153
BAB V PENUTUP .....	155
A. Simpulan.....	155
B. Saran.....	155
1. Pengembangan Ilmu .....	155
2. Saran Praktis .....	156
DAFTAR PUSTAKA.....	158

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Biomarker EED, disfungsi mikrobioma, peradangan sistemik dan resistensi hormon pertumbuhan (McGrath et al., 2017; Platts-Mills et al., 2018) .....	47
Gambar 2.2. Keterkaitan WASH, EED dan Kekurangan Gizi (O.Cumming et al., 2012; Dangour et al., 2013).....	60
Gambar 2.3 Paparan lingkungan yang berkontribusi terhadap EED: (A) faktor konvensional yang dianggap bertanggung jawab atas EED; (B) faktor paparan makanan yang diketahui mempengaruhi ekologi mikrobiota usus; (C) toksikan lingkungan yang berpotensi mempengaruhi fungsi dan fisiologi usus. Klasifikasi ini dapat membantu menentukan pemicu keadaan EED sementara atau kronis (Mapesa et al., 2016) .....	63
Gambar 2.4. Bagian histologi biopsi duodenal dengan EED .....	65
Gambar 2.5. Kerangka Teori .....	85
Gambar 2.6. Kerangka Konsep .....	91
Gambar 3.1. Desain Penelitian Kohort Prospektif dalam Penelitian ini	101
Gambar 3.2. Hasil Perhitungan Besar Sampel .....	102
Gambar 3.3. Alur Pengumpulan Data .....	114
Gambar 4.1. Hasil Analisis Jalur .....	136

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Metode yang digunakan dalam mendiagnosa EED .....	50
Tabel 2.2 Matriks kajian literatur .....	66
Tabel 2.3 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	92
Tabel 3.1. Kontigensi tabel 2 x 2 untuk RR .....	116
Tabel 4.1. Distribusi karakteristik umum responden pada kelompok terpapar dan tidak terpapar dikaitkan dengan biomarker EED (AAT..	127
Tabel 4.2. Distribusi variabel penelitian pada kelompok terpapar dan tidak terpapar menggunakan data rasio dengan menampilkan nilai proporsi (minimum, maximum, standar deviasi, mean.....	128
Tabel 4.3. Distribusi Responden Berdasarkan indikator observasi sanitasi Lingkungan .....	130
Tabel 4.4. Distribusi Responden Berdasarkan Biomarker EED (AAT) .	131
Tabel 4.5. Hubungan antara determinan EED dan biomarker EED dengan risiko relative yang disesuaikan untuk berat badan lahir pada bayi .....	132
Tabel 4.6. Korelasi antar variabel .....	134
Tabel 4.7. Besar pengaruh langsung, tidak langsung dan pengaruh total .....	135

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan .....	174
Lampiran 2. Instrumen Penelitian .....	175
Lampiran 3. Master Tabel .....	179
Lampiran 4. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	181
Lampiran 5. Izin Penelitian.....	186
Lampiran 6. Antigen.....	187
Lampiran 7. Keterangan Selesai Penelitian .....	188
Lampiran 8. ID Peneliti .....	189
Lampiran 9. Output SPSS.....	203
Lampiran 10. Output Amos .....	207
Lampiran 11. Dokumentasi Penelitian.....	214
Lampiran 12. Biodata Diri .....	2207

**DAFTAR SINGKATAN**

AAT	: Alpha-1-antitrypsin
BB/PB	: Berat Badan / Panjang Badan
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
BMI	: Body Mass Index
DL	: Desiliter
EE	: Environmental Enteropathy
EED	: Environmental Enteric Dysfunction
ENDOCAB	: Endotoxin Core Antibody
FFQ	: Food Frequency Questionnaire
GBD	: Global Burden Diseases
HB	: Hemoglobin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IBD	: Inflammatory Bowel Disease
IG	: Immunoglobulin
IGA	: Immunoglobulin A
IGG	: Immunoglobulin G
IUGR	: <i>Intra Uterine Growth Retardation</i>
KEK	: Kurang Energi Kronis
LAZ	: Length-for-Age Z score
LBW	: Low Birth Weight

LM	: Laktulosa Mannitol
LPS	: Lipopolysaccharide
LR	: Laktulosa Rhamnosa
MPO	: Myeloperoxidase
NEO	: Neopterin
RR	: Relative Risk
PB/U	: Panjang Badan / Umur
SES	: Sosioeconomic Status
SD	: Standar Deviasi
SDG's	: Sustainable Development Goal's
TB/U	: Tinggi Badan / Umur
UNICEF	: United Nations International Children's Emergency Fund
WAZ	: Weight-for-Age Z score
WHO	: World Health Organization
WaSH	: Water, Sanitation, and Hygiene

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Disfungsi enterik lingkungan/*Environment Enteric Dysfunction* (EED) adalah sindrom asimtomatik yang sebagian besar menyebabkan peradangan kronis, penurunan penyerapan gizi usus, dan melemahkan fungsi penghalang dari usus halus yang ditandai dengan peradangan enterik, penumpukan vili dan penurunan rasio crypt-to-villus yang menyebabkan perubahan morfologi usus dan gangguan fungsi usus (Fahim et al., 2018; Korpe & Petri, 2012; Mills & Cumming, 2017; Tickell et al., 2019). EED pertama kali terdeteksi pada orang dewasa dan beberapa studi di komunitas mengungkapkan bahwa EED adalah masalah yang tersebar luas dan banyak menyerang bayi/anak-anak dan orang dewasa di negara berpenghasilan rendah dan menengah (Campbell et al., 2017; Crane et al., 2015; Lindenbaum et al., 1966; P G Lunn & Northrop-Clewes, 1993).

Studi di Bangladesh tahun 2011 melibatkan 8.070 anak dan teridentifikasi 41% mengalami EED (Lin et al., 2013). Di Malawi dari 5.115 anak yang disurvei, 48% terdiagnosa EED (Agapova et al., 2013). Di Nepal dari 2.515 anak yang di survey, ditemukan 41% mengalami EED (Langford et al., 2011). Survey yang dilakukan di Gambia pada 11.484 anak

ditemukan 23% mengalami EED (Campbell et al., 2018). Data epidemiologi ini memperkuat bukti bahwa EED sudah tersebar luas diberbagai negara.

EED berkembang dan merisaukan karena terjadi tanpa adanya manifestasi diare yang nyata, keluhan yang dialami yaitu adanya penurunan berat badan secara terus-menerus dan awalnya disebut sebagai enteropati tropis pada tahun 1970-an ketika sejumlah kasus terdokumentasi dari biopsi jejunum abnormal pada orang dewasa di daerah tropis (Lindenbaum et al., 1971). Penelitian kohort mengungkapkan tidak adanya vili yang dominan dalam temuan biopsi abnormal yang mewakili EED, penderita terlihat sehat dan tidak menunjukkan gejala infeksi usus (Kelly et al., 2004). EED dipostulat sebagai penyebab sekunder dari meningkatnya prevalensi malnutrisi akut yang parah dan kematian anak terkait kekurangan gizi dan stunting (Keusch et al., 2013).

Dalam sebuah studi kasus-kontrol terhadap 202 bayi kerdil di Zimbabwe melalui pengukuran biomarker peradangan usus mengungkapkan bahwa paparan peradangan kronis di dalam rahim dan selama fase awal kehidupan pascakelahiran dikaitkan dengan outcome kehamilan dan stunting yang kemungkinan disebabkan oleh EED yang terjadi dalam kandungan dan setelah lahir (Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, 2014).

Salah satu penyebab EED adalah kehadiran mikroorganisme/ patogen enterik (Campbell et al., 2018; Crane et al., 2015), yang jika terdapat

dalam darah ibu dan ASI mempengaruhi toleransi kekebalan bayi, kolonisasi mikrobioma usus, perkembangan usus kecil, dan ketersediaan/penyerapan gizi selama kehamilan, periode prenatal, dan postnatal (Crane et al., 2015; Gordon et al., 2012; Rappaport et al., 2014; Vrijheid et al., 2014). Dengan demikian, evaluasi EED harus mencakup paparan xenobiotik yang dapat dipantau secara noninvasif melalui darah, urin, air liur, dan/atau tinja menggunakan pengukuran molekul kecil eksogen dan endogen berbasis omics (Keusch et al., 2014). Daftar morbiditas akibat EED saat ini memberikan alasan kuat untuk mengidentifikasi biomarker diagnostik, agen pencegahan, dan solusi pengobatan berkelanjutan (Keusch GT, Denno DM, Black RE, 2014a).

Terdapat berbagai biomarker yang digunakan dalam diagnosis EED yang terdiri dari 5 metode indentifikasi yaitu 1) biomarker lesi dan perbaikan mukosa usus (sitruilin, GLP-2, REG); 2) biomarker penyerapan dan permeabilitas usu (D-Xilosa, L:M, L:R, Zonalin, Claudin 2,4 dan 15); 3) biomarker translokasi bakteri (LPS, anti-LPS, Flagelin, anti-flagelin; EndoCAb); 4) biomarker peradangan mukosa (MPO, Neopterin, Calproteine, Alfa-1-antitripsin); 5) biomarker peradangan sistemik (CRP, Feritin, IL-6, IL-10, glikoprotein asam alfa-1).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jacqueline M Lauer, 2018 di Uganda, yaitu kelahiran panjang badan lahir rendah dan berat badan lahir rendah di Uganda berhubungan dengan biomarker dari EED ibu hamil (Lauer, Duggan, Ausman, Griffiths, Webb, Agaba, et al., 2018). Dari

berbagai macam biomarker diagnosis EED maka biomarker yang paling tepat diukur pada ibu hamil yaitu pemeriksaan alpha 1-antitrypsin (AAT), karena bersifat tidak invasif dan praktis. AAT sebagai penanda adanya pathogen endogen yang menyebabkan kehilangan protein karena adanya aktivitas anti-proteolitiknya tidak diubah oleh enzim pencernaan, sehingga dieksresikan ke dalam feses. Berat molekul AAT (54 kD) mirip dengan berat molekul albumin (67 kD), sehingga eksresi AAT feses dapat berfungsi sebagai ukuran kebocoran albumin ke dalam lumen usus (Lisowska-Myjak B, Pachecka J, Sokrates O, Brzozowska-Binda A & E., 1998b). Identifikasi biomarker EED adalah subjek penelitian kesehatan global yang sedang berlangsung, dan dengan demikian membuka peluang untuk diagnostik dan terapi baru (Harper et al., 2018; Prendergast et al., 2015). Pendekatan ini menunjukkan potensi yang kuat untuk tidak hanya mengidentifikasi biomarker paparan EED yang andal tetapi juga merancang intervensi yang dapat mengganggu paparan yang rentan EED (Rappaport et al., 2014).

Faktor lainnya yang menjadi determinan EED adalah *Water, Sanitation Hygiene* (WaSH) dan kekurangan gizi (Lima et al., 2007; McKay et al., 2010; Owino et al., 2016; van der Merwe et al., 2013). Studi telah dilakukan pada populasi yang bervariasi di seluruh dunia menunjukkan bahwa EED memang terjadi di seluruh daerah tropis, tetapi tidak ditemukan pada daerah tropis dengan status sosial ekonomi tinggi, seperti Qatar dan Singapura sehingga disimpulkan bahwa kondisi lingkungan merupakan pendorong kritis kejadian EED, bukan posisi geografis wilayah

(Prendergast A, 2012). Selain sanitasi yang buruk, kontaminan makanan dan racun lingkungan dapat sama-sama berbahaya atau memberikan efek aditif dan atau sinergis pada saluran pencernaan yang sedang berkembang melalui mikrobioma, dan dengan demikian perlu penilaian kualitatif dan kuantitatif untuk kontribusinya terhadap EED (Breton et al., 2013; De Filippo et al., 2010; Zhang et al., 2015).

Dari penjelasan diatas maka beberapa penelitian sebelumnya menyarankan untuk mengkaji lebih lanjut tentang lingkungan agen penyebab EED, epigenetik, dan faktor genetik untuk mengisi kesenjangan dalam pengetahuan kita mengenai kapan dan bagaimana EED dapat dikendalikan atau dicegah dari dalam rahim hingga bayi lahir dan bertumbuh (Crane et al., 2015; Denno et al., 2016, 2017). Lauer et al (2018) dalam penelitiannya menemukan bahwa lingkungan yang terkontaminasi dengan kondisi air, sanitasi, dan kebersihan yang buruk menyebabkan EED dan mempengaruhi outcome kehamilan yakni panjang badan lahir rendah (PBLR) dan berat badan lahir rendah (BBLR) pada bayi (Lauer, Duggan, Ausman, Griffiths, Webb, Bashaasha, et al., 2018).

World Health Organization (WHO) tahun 2015, menyatakan bahwa penyebab utama kematian bayi baru lahir atau neonatal didunia antara lain Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) (WHO, 2015). Diperkirakan sekitar 25 juta bayi mengalami BBLR setiap tahun dimana 95% di antaranya terjadi di negara berkembang dan 5% di antaranya terjadi di negara maju. Di Indonesia, kelahiran BBLR berkontribusi pada masa tingginya angka

kematian bayi (AKB) sekitar 56% yang terjadi pada periode sangat dini yaitu masa neonatal. Sebagian besar kematian neonatal terjadi pada usia 0-6 hari yaitu sebesar 78.5%. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 proporsi Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) pada bayi seluruh Indonesia sebesar 6,2% (Persentase ini merupakan hasil rata – rata dari seluruh kasus di Indonesia) (Kemenkes RI, 2018). Provinsi Sulawesi Selatan menempati peringkat tujuh tertinggi terjadinya prevalensi BBLR yaitu 12%. Di Kota Makassar masih banyak BBLR dengan lahir cukup bulan tetapi berat badannya kurang karena ibu berstatus gizi buruk, anemia dan menderita penyakit menular seksual (PMS) sebelum konsepsi atau pada saat hamil, infeksi, sanitasi lingkungan yang buruk, pengetahuan Ibu tentang gizi (Makassar., 2016).

Hasil studi pendahuluan di Rumah Sakit Ibu dan Anak Kartini Makassar. Berdasarkan data laporan tahunan kegiatan pelayanan Rumah Sakit Ibu dan Anak Kartini Makassar angka prevalensi BBLR tahun 2018-2020 adalah 9,5% pada tahun 2018, tahun 2019 sebesar 8,5% dan pada tahun 2020 sebesar 9.8%. Mengingat prevalensinya BBLR yang bersifat fluktuatif maka dihipotesiskan bahwa EED mungkin saja sebagai salah satu penyebab yang jarang dikaji dan belum dikaitkan dengan BBLR. Hal ini melatarbelakangi keinginan peneliti untuk melakukan studi kohort pada subjek ibu hamil dan menjadikan determinan EED (sanitasi lingkungan dan status gizi) sebagai proxy kemudian dinilai kejadian EED dari biomarkernya yakni AAT dan dikaitkan dengan BBLR.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan permasalahan diatas dapat diajukan beberapa pertanyaan :

1. Apakah determinan disfungsi enterik lingkungan berdasarkan status gizi ibu hamil dan sanitasi lingkungan berpengaruh langsung terhadap biomarker EED (alpha 1- antitrypsin)?
2. Apakah determinan disfungsi enterik lingkungan berdasarkan status gizi ibu hamil dan sanitasi lingkungan berpengaruh langsung terhadap berat badan lahir bayi?
3. Apakah determinan disfungsi enterik lingkungan berdasarkan status gizi ibu hamil dan sanitasi lingkungan berpengaruh tidak langsung terhadap berat badan lahir bayi melalui biomarker EED (alpha 1- antitrypsin) ibu hamil?
4. Apakah biomarker EED (alpha 1- antitrypsin) ibu hamil berpengaruh terhadap berat badan lahir bayi?

## **C. Tujuan**

### **1. Tujuan umum**

Menganalisis pengaruh determinan disfungsi enterik lingkungan (EED) pada ibu hamil terhadap berat badan lahir bayi.

## **2. Tujuan Khusus**

1. Menganalisis hubungan determinan EED (status gizi ibu hamil; sanitasi lingkungan) dan biomarker EED (AAT) terhadap berat badan lahir bayi
2. Menganalisis pengaruh langsung maupun pengaruh tidak langsung dari determinan EED (status gizi ibu hamil; sanitasi lingkungan) dan biomarker EED (AAT) terhadap berat badan lahir bayi

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Pengembangan Ilmu**

Penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu yaitu memberikan perspektif dalam kajian kesehatan masyarakat terutama hasil yang dicapai dapat dijadikan referensi untuk melakukan penentuan biomarker EED dan faktor yang mempengaruhi kejadian EED di Indonesia. Secara lanjut, hasil yang dicapai dapat dijadikan rekomendasi penentuan faktor resiko kejadian BBLR bagi pemerintah terutama bagi institusi kesehatan, dan lembaga penelitian kesehatan serta perangkat kerja dalam upaya pengendalian BBLR.

### **2. Manfaat Praktis**

- a. Bagi Kementerian Kesehatan dan Dinas Kesehatan, Fasilitas Kesehatan dan Perusahaan Air Minum.

Hasil Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan masukan dan pertimbangan bagi Direktorat Bina Kesehatan Ibu dan Anak dan Dinas Kesehatan, Layanan Fasilitas Kesehatan dan Perusahaan Air Minum dalam hal:

- 1) Penentuan faktor yang mempengaruhi kejadian EED di Indonesia
- 2) Penentuan faktor resiko kejadian BBLR
- 3) Penentuan biomarker EED.

b. Bagi Rumah Sakit dan Perguruan Tinggi

1. Petugas kesehatan yang bekerja di Rumah Sakit dapat mengkaji lebih dalam terkait penyebab lain dari BBLR dan mempertimbangkan solusi penanganan sanitasi lingkungan rumah dan status gizi ibu hamil
2. Sebagai bentuk pengabdian Kepada Masyarakat (salah satu Tri Darma Perguruan Tinggi)
2. Memberi Kesempatan Perguruan Tinggi, khususnya Perguruan Tinggi Kesehatan untuk memberikan kontribusinya bagi Kesehatan Masyarakat, khususnya kesehatan ibu hamil.

c. Bagi Masyarakat

1. Meningkatkan kesadaran kemandirian masyarakat khususnya ibu hamil dalam meningkatkan derajat kesehatan.
2. Meningkatkan kepedulian masyarakat terhadap kualitas generasi penerus bangsa.

d. Bagi Peneliti

Penelitian diharapkan dapat meningkatkan wawasan serta menjadi pengalaman berharga khususnya dalam melakukan penelitian mengenai determinan disfungsi enterik lingkungan pada ibu hamil dan pencegahan kelahiran yang buruk.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Tentang Bayi Berat Lahir Rendah

Berat lahir adalah berat neonatus yang diukur segera setelah persalinan atau segera setelah kondisi memungkinkan untuk dilakukan pengukuran dan dinyatakan dalam satuan gram (Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J.C., Gilstrap III & Wenstrom, 20014). Berat lahir dapat dikelompokkan sebagai berikut (Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J.C., Gilstrap III & Wenstrom, 2014):

1. Berat Badan Lahir Besar (BBLB) atau *High Birth Weight* (HBW) adalah keadaan dimana berat bayi lahir lebih dari 4000 gram. Angka kejadian BBLB pada tahun 2010 adalah 6,7%. Keadaan ini berisiko mengalami distosia bahu dan trauma.
2. Berat Badan Lahir Cukup (BBLC) atau *Normal Birth Weight* (NBW) yaitu: ketika berat lahir bayi lebih dari sama dengan 2500 g sampai dengan 3999 gram.
3. Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) atau *Low Birth Weight* (LBW) merupakan keadaan abnormal yang sering terjadi terutama karena berhubungan dengan keadaan prematur. Prevalensi kejadian ini sebesar 8%, meningkat 0,1% dari tahun 2001. Bayi dikatakan BBLR jika berat lahir bayi  $\geq 1500\text{g}$  sampai dengan 2499g.

4. Berat Badan Lahir Sangat Rendah (BBLSR) atau *Very Low Birth Weight* (VLBW) adalah keadaan berat bayi lahir kurang dari 1500g. Keadaan ini berhubungan dengan gangguan kronis seperti gangguan pertumbuhan, gangguan otak, infeksi dan gangguan saluran pernafasan.
5. Berat Badan Lahir Rendah Ekstrem atau *Extremely Low Birth Weight* (ELBW) ketika berat lahir bayi adalah  $\leq 1000g$  dan berakibat pada Intelligence Quotient (IQ) yang rendah.

World Health Organization (WHO) pada tahun 1961 mengganti istilah *Premature Baby* dengan *Low Birth Weight Baby* (bayi dengan berat lahir rendah = BBLR). Hal ini didasarkan bahwa tidak semua bayi dengan berat badan lahir rendah atau  $< 2500$  gram pada waktu lahir adalah prematur, sehingga bayi berat lahir rendah mungkin prematur (kurang bulan) mungkin pula (dismatur) cukup bulan. Hal ini dapat disebabkan oleh: 1) masa kehamilan kurang dari 37 minggu dengan berat yang sesuai (masa kehamilan dihitung mulai dari hari pertama haid terakhir dari haid yang teratur, 2) bayi *small for gestasional age (SGA)*; bayi yang beratnya kurang dari berat semestinya menurut masa kehamilannya (kecil untuk masa kehamilan = KMK) dan 3) faktor kedua-duanya (Saifuddin, 2001) (I, 2010)..

## 1. Definisi

Berat lahir adalah berat badan dari bayi segera setelah dilahirkan. Berat lahir diukur satu jam pertama setelah kelahirannya ((United Nation Children's Fund (UNICEF) and World Health Organization (WHO), 2004).

Berat badan lahir rendah (BBLR) adalah bayi baru lahir yang berat badannya saat lahir pada waktu ditimbang kurang dari 2500 gram. Berkaitan dengan penanganan dan harapan hidupnya, bayi berat lahir rendah dibedakan dalam:

- a. Bayi berat badan lahir rendah (BBLR), berat lahir 1500 – 2500 gram
- b. Bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR), berat lahir < 1500 gram
- c. Bayi berat lahir ekstrem rendah (BBLER), berat lahir < 1000 gram

Beberapa penyakit yang berhubungan dengan prematuritas antara lain adalah sindroma gangguan pernapasan idiopatik (penyakit membran hialin), pneumonia aspirasi karena refleks menelan dan batuk yang belum sempurna, perdarahan spontan dalam *ventrikel* otak *lateral* akibat *anoksia* otak (erat kaitannya dengan gangguan pernafasan, *hiperbilirubeniemia* dan *hipotermia*). Oleh karena itu bayi berat lahir rendah mempunyai risiko kematian yang tinggi (Saifuddin, 2001).

## **2. Pembagian Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR)**

Bayi berat lahir rendah dibagi atas:

- a. Prematuritas murni adalah semua bayi yang dilahirkan sebelum mencapai usia kehamilan 37 minggu ((United Nation Children's Fund (UNICEF) and World Health Organization (WHO), 2004). Makin rendah masa gestasi (usia kehamilan) dan makin kecil bayi yang dilahirkan makin tinggi morbiditas dan mortalitasnya. Dengan pengelolaan yang optimal dan dengan cara-cara yang kompleks serta menggunakan alat-alat yang canggih, beberapa gangguan yang

berhubungan dengan prematuritasnya dapat diatasi. Berdasarkan atas timbulnya macam-macam problematika pada derajat prematuritas penggolongan bayi tersebut menurut (Wiknjastro, 2014), dibagi dalam tiga kelompok yaitu:

1) Bayi yang sangat prematur (*extremely premature*)

Masa gestasi 24 – 30 minggu. Bayi dengan masa gestasi 24 – 27 minggu sangat sukar hidup terutama di negara yang belum atau sedang berkembang. Bayi dengan masa gestasi 28 – 30 minggu masih mungkin dapat hidup dengan perawatan yang sangat intensif.

2) Bayi pada derajat prematur yang sedang (*moderately premature*)

Masa gestasi 31 – 36 minggu. Pada golongan ini kesanggupan untuk hidup, jauh lebih baik dari golongan pertama dan gejala sisa yang dihadapinya dikemudian hari juga lebih ringan.

3) Bayi ambang prematur (*Boerderline premature*)

Masa gestasi 37 – 38 minggu. Bayi ini mempunyai sifa-sifat prematur dan matur. Biasanya memiliki berat badan seperti bayi matur dan dikelola seperti bayi matur, akan tetapi sering timbul problematik seperti yang dialami bayi prematur, misalnya sindroma gangguan pernafasan, *hiperbilirubinemia* daya isap yang lemah dan sebagainya, sehingga bayi ini terus diawasi dengan seksama.

- b. Dismatur adalah semua bayi cukup bulan yang dilahirkan dengan berat badan kurang dari berat badan seharusnya dan merupakan bayi yang kecil untuk masa kehamilannya (KMK). Banyak istilah yang digunakan untuk menunjukkan bahwa bayi KMK ini menderita gangguan pertumbuhan di dalam uterus (*intrauterina growth retardation* = IUGR) seperti *pseudopremature*, *small for dates*, *dysmature*, *fetal malnutrition syndrome*, *chronic fetal distress*, IUGR dan *small for gestational age* (SGA) (Wiknjosastro, 2014).

### 3. Problematika Bayi Berat Lahir rendah

- a. Problematika bayi prematur

Alat tubuh bayi prematur belum berfungsi seperti matur. Oleh sebab itu ia mengalami lebih banyak kesulitan untuk hidup diluar uterus ibunya. Makin oendek masa kehamilan maka makin kurang sempurna pertumbuhan alat-alat dalam tubuh bayi, dengan demikian mengakibatkan makin mudahnya terjadi komplikasi dan akan meningkatkan angka kematian (Budjang, 2015).

- b. Problematika bayi kecil masa kehamilan (KMK)

Pada umumnya maturitas fisiologik bayi ini sesuai dengan masa gestasinya dan sedikit dipengaruhi oleh gangguan pertumbuhan di dalam uterus. Dengan kata lain alat-alat dalam tubuh bayi sudah bertumbuh lebih baik dibandingkan dengan bayi prematur dengan berat yang sama. Walaupun demikian beberapa komplikasi yang sering diikuti hipoglikemia terutama bila pemberian minum terlambat,

dan kelainan lain seperti cacat bawaan akibat kelainan kromosom (Budjang, 2015).

### c. Masalah Pada Bayi Berat Lahir Rendah

#### 1). Permasalahan jangka pendek

##### a) Asfiksia

BBLR berdampak pada proses adaptasi pernapasan waktu lahir sehingga mengalami asfiksia lahir. Umumnya gangguan telah dimulai sejak di dalam kandungan, misalnya gawa janin atau stres janin saat proses kelahirannya yang membuat bayi mengalami kegagalan napas secara spontan (Mallisa, B. & Towidjojo, 2014).

##### b) Sindrom gangguan pernapasan

Sindrom gangguan pernapasan pada BBLR adalah perkembangan imatur pada sistem pernapasan atau tidak adekuat jumlah surfaktan pada paru-paru. Gangguan nafas yang sering terjadi pada BBLR (masa gestasi pendek) adalah penyakit membran hialin, dimana angka kematian ini menurun dengan meningkatnya umur kehamilan (Purwanto, 2017).

##### c) Hipotermi

Hipotermi terjadi karena sedikitnya lemak di dalam tubuh dan sistem pengaturan suhu tubuh pada bayi baru lahir belum matang. Adapun ciri-ciri bayi yang mengalami hipotermi

sedang/stress dingin adalah suhu badan  $32^{\circ}\text{C}$ - $36^{\circ}\text{C}$ , kaki terasa dingin, kemampuan menghisap lemah, tangisan lemah, letargi, kulit berwarna tidak merata (cutis marmorata). Jika hipotermi berlanjut, akan timbul cedera dingin/hipotermi berat. Tanda-tanda hipotermi berat adalah suhu badan  $<32^{\circ}\text{C}$ , bibir, kuku kebiruan, pernapasan lambat dan tidak teratur, detak jantung melambat, timbul hipoglikemi, a sidosis metabolik (Sulistyorini, 2010).

Tanda-tanda stadium lanjut hipotermi antara lain muka, ujung kaki, tangan berwarna merah terang, bagian tubuh lainnya pucat, kulit mengeras merah dan timbul edema terutama pada punggung, kaki dan tangan (sklerema). Untuk penanganan hipotermi yaitu dengan metode kanguru dengan "kontak kulit dengan kulit" dapat membantu BBLR tetap hangat atau bila ada inkubator bayi dimasukkan ke dalam inkubator (Sulistyorini, 2010).

#### d) Hipoglikemi

Gula darah berfungsi sebagai makanan untuk otak dan membawa oksigen ke otak. Hipoglikemi terjadi karena hanya sedikit simpanan energi/asupan glukosa yang kurang pada bayi-bayi baru lahir terutama pada kasus BBLR akibatnya sel-sel syaraf otak mati dan mempengaruhi kecerdasan bayi kelak. Bayi BBLR membutuhkan ASI sesegera mungkin setelah lahir dan minum

sesering mungkin (setiap dua jam) pada minggu pertama (Kamariyah, 2016).

e) Gangguan imunologik

Daya tahan tubuh terhadap infeksi berkurang karena rendahnya kadar Ig G maupun gamma globulin. Bayi prematur relatif belum sanggup membentuk anti bodi dan daya fagositosis serta reaksi terhadap infeksi belum baik, karena sistem kekebalan bayi belum matang. Bayi juga dapat terkena infeksi saat di jalan lahir atau tertular infeksi ibu melalui plasenta. Keluarga dan tenaga kesehatan yang merawat bayi BBLR harus melakukan tindakan pencegahan infeksi antara lain dengan mencuci tangan dengan baik (Wiknjosastro, 2008).

f) Masalah Eliminasi

Pada bayi BBLR kerja ginjal masih belum matang. Kemampuan mengatur pembuangan sisa metabolisme dan air belum sempurna. Ginjal yang imatur baik secara anatomis dan fungsinya menyebabkan produksi urine yang sedikit, urea clearance yang rendah, tidak sanggup mengurangi kelebihan air dan elektrolit dari tubuh akan berakibat mudah terjadi edema dan asidosis metabolik (Wiknjosastro, 2008).

g) Gangguan pencernaan

Saluran pencernaan pada BBLR belum berfungsi sempurna sehingga penyerapan makanan lemah dan kurang baik. Aktifitas otot pencernaan masih belum sempurna sehingga waktu pengosongan lambung bertambah (Novianti, S. & Aisyah, 2018).

2). Permasalahan jangka panjang

Gangguan pertumbuhan dan perkembangan

Bayi yang lahir dengan BBLR akan mengalami hambatan dalam pertumbuhan maupun dalam perkembangan, hal ini disebabkan karena kondisi bayi selama dalam rahim tidak mendapatkan gizi yang adekuat karena adanya gangguan metabolisme dan gizi, baik dari faktor ibu maupun faktor janin sendiri. Keadaan saat dilahirkan juga mengalami banyak masalah seperti asfiksia, hipotermi, hipoglikemi, dan lain-lain, sehingga komplikasi tersebut mempengaruhi saat usia pertumbuhan dan perkembangan (I, 2010).

#### **4. Gambaran Bayi Berat Lahir Rendah**

Gambaran bayi berat lahir rendah tergantung dari umur kehamilan sehingga dapat dikatakan bahwa makin kecil bayi atau masih muda, kehamilan makin nyata. Sebagai gambaran umum dapat dikatakan bahwa bayi berat badan lahir rendah mempunyai karakteristik:

a. Berat kurang dari 2500 gram

- b. Panjang kurang dari 45 cm
- c. Lingkaran dada kurang dari 30 cm
- d. Lingkaran kepala kurang dari 33 cm
- e. Umur kehamilan kurang dari 37 minggu
- f. Kepala relatif lebih besar
- g. Kulit: tipis, transparan, rambut lanugo banyak, lemak kulit kurang
- h. Otot hipotonik-lemah
- i. Pernafasan tidak teratur dapat terjadi *apnea* (gagal nafas).
- j. Ekstermitas; paha abduksi, sendi lutut/kaki flexi lurus
- k. Kepala tidak mampu tegak
- l. Pernafasan sekitar 45 – 50 kali per menit
- m. Frekuensi nadi 100 – 140 kali per menit

Dengan memperhatikan gambaran klinik diatas dan berbagai kemungkinan yang dapat terjadi pada bayi BBLR, maka perawatan dan pengawasan bayi BBLR diajukan pada:

1) Pengaturan suhu tubuh bayi BBLR

Bayi berat lahir rendah dengan cepat akan kehilangan panas badan menjadi hipotermia karena pusat pengaturan panas badan belum berfungsi dengan baik, metabolismenya rendah oleh karena itu bayi harus dimasukkan ke dalam inkubator.

2) Makanan bayi berat lahir rendah

Alat pencernaan bayi berat lahir rendah masih belum sempurna, lambung kecil, enzim pencernaan belum matang, sedangkan

kebutuhan protein 3 sampai 5 gr/kg BB dan kalori 110 kal/kg BB sehingga pertumbuhannya dapat meningkat. Refleks mengisap masih lemah, sehingga pemberian minum sebaiknya sedikit demi sedikit tetapi dengan frekuensi yang lebih sering.

### 3) Pencegahan Infeksi

Bayi berat lahir rendah mudah sekali terkena infeksi, karena daya tahan tubuh yang masih lemah oleh karena itu perlu dilakukan tindakan pencegahan yang dimulai pada masa perinatal (Manuaba, 1999).

## 5. Faktor yang Mempengaruhi terjadinya BBLR

Terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi BBLR (Adam, Z., Ameme, D. K., Nortey, P., Afari, E. A. & Kenu, 2019) :

### a. Faktor Ibu

#### 1) Usia Ibu

Berdasarkan status kesehatan reproduksi, usia dibagi menjadi usia < 20 tahun, 20 – 30 tahun dan > 35 tahun. Menurut Rohyati dalam reproduksi sehat, usia yang aman untuk kehamilan dan persalinan adalah 20-35 tahun, sedangkan yang berisiko untuk kehamilan dan persalinan adalah usia kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun. Usia berhubungan dengan kematangan sistem reproduksi seorang wanita. Kehamilan di usia terlalu muda menyebabkan secara biologis kondisi rahim dan panggul ibu belum

berkembang secara sempurna. Hal tersebut menyebabkan aliran darah menuju serviks dan rahim berkurang, sehingga asupan gizi untuk janin juga berkurang. Ibu yang hamil di usia remaja masih mengalami masa pertumbuhan, sehingga terjadi ketidakseimbangan distribusi gizi bagi ibu dan janin. Pada akhirnya, tubuh kesulitan untuk memenuhi gizi bagi ibu maupun janin.

Usia berpengaruh terhadap kejadian BBLR, hal ini disebabkan karena melahirkan di usia kurang dari 20 tahun terjadi persaingan gizi antara ibu dan janin dimana di usia tersebut seorang wanita masih dalam masa pertumbuhan yang juga akan membutuhkan asupan gizi yang besar untuk memenuhi masa pertumbuhannya. Begitu pula dengan usia diatas 35 tahun, seorang wanita mengalami kemunduran fungsi biologis pada organ-organ tubuh salah satunya penurunan mobilitas usus yang akan menyebabkan penurunan nafsu makan sehingga mempengaruhi asupan gizi yang dibutuhkan antara ibu dan janin (Novianti, S. & Aisyah, 2018).

## 2) Paritas

Paritas adalah banyaknya kelahiran hidup yang dipunyai oleh seorang perempuan. Berdasarkan jumlahnya, paritas seorang perempuan dapat dibedakan menjadi empat, yaitu nullipara, primipara, multipara, dan grandemultipara.

Paritas adalah faktor penting yang dapat mempengaruhi kesejahteraan janin selama kehamilan. Status paritas tinggi dapat meningkatkan faktor kejadian BBLR. Hal tersebut terjadi karena kemampuan rahim dalam menyediakan zat gizi bagi kehamilan semakin menurun sehingga penyaluran gizi antara ibu dan janin terhambat (Aliyu, M.H., Luke, S., Kristensen, S., Alio, A.P., & Salihu, 2012).

Paritas tinggi memberikan gambaran tingkat kehamilan yang banyak yang dapat menyebabkan risiko kehamilan, dan kelahiran prematur. Semakin banyak jumlah kelahiran yang dialami oleh ibu semakin tinggi risiko untuk mengalami komplikasi, hal ini dapat diterangkan bahwa setiap kehamilan yang disusul dengan persalinan akan menyebabkan kelainan uterus dalam hal ini kehamilan yang berulang-ulang menyebabkan sirkulasi gizi ke janin terganggu.

Ibu grandemultipara beresiko melahirkan bayi dengan berat rendah, hal ini disebabkan karena paritas yang tinggi akan mengakibatkan terganggunya uterus terutama dalam hal fungsi pembuluh darah. Paritas yang tinggi akan berdampak pada timbulnya berbagai masalah kesehatan baik bagi ibu maupun bayi yang dilahirkan. Kehamilan dan persalinan yang berulang-ulang menyebabkan kerusakan pembuluh darah di dinding rahim dan terjadi jaringan parut yang menyebabkan kemunduran daya lentur

(elastisitas) jaringan yang sudah berulang kali diregangkan kehamilan. Jaringan parut tersebut mengakibatkan persediaan darah ke plasenta berkurang, plasenta menjadi lebih tipis dan mencakup uterus lebih luas. Pada grandamultipara akan lebih beresiko mengalami perdarahan antepartum seperti solusio plasenta maupun plasenta previa sehingga plasenta menipis dan cenderung timbul kelainan letak ataupun kelainan pertumbuhan plasenta sehingga melahirkan bayi berat badan lahir rendah (Aliyu, M.H., Luke, S., Kristensen, S., Alio, A.P., & Salihu, 2012).

### 3) Jarak kehamilan

Jarak kehamilan adalah selisih waktu antara kehamilan sebelumnya dengan kehamilan selanjutnya. Jarak kehamilan yang terlalu dekat perlu diwaspadai karena fungsi alat reproduksi tidak berfungsi secara optimal sehingga memungkinkan pertumbuhan janin kurang baik. Jarak kelahiran kurang dari 2 tahun lebih berisiko karena kondisi rahim yang belum pulih menimbulkan pertumbuhan janin yang kurang baik sehingga bayi lahir dengan berat badan lahir rendah, persalinan lama karena gangguan kekuatan kontraksi, dan pendarahan saat persalinan. Jarak kelahiran yang optimal dianjurkan adalah 36 bulan akan memberikan kesempatan kepada ibu untuk memperbiki gizi dan kesehatannya.

Jarak kehamilan yang terlalu dekat atau pendek meningkatkan terjadinya masalah yang beresiko. Proses pemulihan pada alat reproduksi yang memerlukan waktu paling minimal 2 tahun. Dan dalam 2 tahun ibu yang seharusnya terfokus pada pertumbuhan dan perkembangan anak akan terbagi jika jarak kehamilan terjadi lagi kurang dari 2 tahun. Jarak kehamilan yang < 2 tahun beresiko terjadinya BBLR (Resnik, R. MD., Creasy, 2010).

#### 4) Tingkat Pendidikan

Berdasarkan Undang-Undang RI Nomor 20 Tahun 2003 Tentang Sistem Pendidikan Nasional, tingkat pendidikan di Indonesia dibagi menjadi tiga, yaitu pendidikan rendah (tamam SD, tamam SMP), pendidikan menengah (tamam SMA), dan pendidikan tinggi (tamam Perguruan Tinggi).

Tingkat pendidikan seseorang akan berpengaruh dalam memberikan respon terhadap sesuatu yang datang dari luar. Orang yang berpendidikan tinggi akan memberikan respon yang lebih rasional terhadap informasi yang datang dan alasan berpikir sejauh mana keuntungan yang mungkin akan diperoleh dari gagasan tersebut. Semakin tinggi pendidikan seseorang, maka semakin mudah untuk menerima informasi sehingga semakin banyak pula pengetahuan yang dimiliki. Sebaliknya, pendidikan yang kurang

akan menghambat sikap terhadap nilai-nilai yang baru diperkenalkan.

Tingkat pendidikan dengan penyebaran penyakit dan kematian memiliki hubungan yang sangat erat, karena kelompok masyarakat yang berpendidikan tinggi cenderung lebih mengetahui cara-cara mencegah penyakit. Pendidikan yang dimiliki oleh seorang ibu akan mempengaruhi pengetahuan dalam pengambilan keputusan secara tidak langsung akan berpengaruh pada perilaku termasuk dalam hal memenuhi kebutuhan gizi melalui pola makan serta memahami untuk melakukan antenatal care atau pemeriksaan selama kehamilan.

Tingkat pendidikan yang dimiliki ibu mempunyai pengaruh kuat pada perilaku reproduksi, kelahiran, kematian anak dan bayi, kesakitan, dan sikap serta kesadaran atas kesehatan keluarga. Latar belakang pendidikan ibu mempengaruhi sikapnya dalam memilih pelayanan kesehatan dan pola konsumsi makan yang berhubungan juga dengan peningkatan berat badan ibu semasa hamil yang pada saatnya akan mempengaruhi kejadian BBLR. Ibu yang berpendidikan rendah sulit untuk menerima inovasi dan sebagian besar kurang mengetahui pentingnya perawatan pra kelahiran dan mempunyai keterbatasan mendapatkan pelayanan antenatal yang adekuat dan keterbatasan mengkonsumsi makanan yang bergizi selama hamil (Resnik, R. MD., Creasy, 2010).

## 5) Umur kehamilan

Umur kehamilan adalah taksiran usia janin yang dihitung dari hari pertama haid terakhir sampai saat melahirkan. Umur kehamilan terbagi menjadi tiga golongan yaitu a) Preterm : umur kehamamilan kurang dari 37 minggu. b) Aterm ; umur kehamilan antara 37-42 minggu c) Posterm : umur kehamilan lebih dari 4 minggu.

Berat badan bayi akan semakin bertambah sesuai dengan pertambahan umur kehamilan. Semakin pendek masa kehamilan maka semakin kurang sempurna/matang pertumbuhan alat-alat tubuhnya sehingga pertumbuhan janin terganggu.

Usia kehamilan pada persalinan adalah penentu paling signifikan dari berat badan bayi baru lahir. Usia kehamilan mempengaruhi pematangan organ dan efektifitas penyaluran gizi dan oksigenasi plasenta yang dibutuhkan janin untuk tumbuh optimal.<sup>32</sup> Pada kehamilan kurang bulan (28-36 minggu) pematangan organ yang belum sempurna dan kurang efektifitas dalam penyaluran gizi dan oksigenisasi membuat pertumbuhan janin tidak optimal, hal tersebut menyebabkan kelahiran prematur dan bayi dengan berat badan lahir rendah.

Berkembangnya peran dan fungsi organ tubuh bayi sejalan dengan usia kehamilan ibu. Semakin matur usia kehamilan maka perkembangan organ tubuh bayi semakin sempurna, sehingga bayi

lebih siap untuk bertahan hidup di luar rahim. Kematuran usia kehamilan juga dipengaruhi asupan gizi selama kehamilan. Pada setiap tahap proses kehamilan, seorang ibu hamil membutuhkan gizi makanan dengan kandungan zat gizi yang berbeda-beda dan disesuaikan dengan perkembangan janin dan kondisi tubuh ibu. Oleh karenanya pemantauan dan pengawasan kondisi ibu di setiap tahap kehamilan sangat diperlukan agar ibu dan bayi terlahir sehat.

## 6) Status gizi

### a) Kadar Hb

Status gizi pada hakikatnya merupakan hasil keseimbangan antara konsumsi zat-zat makanan dengan kebutuhan dari tubuh. Apabila terjadi malnutrisi pada ibu hamil, volume darah akan menurun, ukuran plasenta akan berkurang dan transfer nutrient melalui plasenta ke janin berkurang sehingga pertumbuhan janin terganggu dan akan lahir dengan berat badan rendah (Sharma, J. B. & Shankar, 2010).

Penilaian status gizi yang digunakan salah satunya menggunakan pemeriksaan biokimia yaitu dengan melakukan pemeriksaan kadar Hb. Hemoglobin adalah zat warna dalam sel darah merah yang berfungsi untuk mengangkut oksigen. Apabila kadar hemoglobin dalam darah berkurang maka kemampuan darah untuk mengikat dan membawa oksigen akan berkurang,

demikian pula zat-zat gizi yang dibawa oleh sel darah merah akan berkurang. Keadaan ini menyebabkan janin kekurangan zat makanan dan oksigen sehingga akan mengalami gangguan pertumbuhan (Sharma, J. B. & Shankar, 2010).

Ibu hamil dengan anemia terjadi gangguan oksigenasi uteroplasenta sehingga tidak cukup mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin intrauterin secara optimal. Jika oksigen dalam darah berkurang maka janin akan mengalami hipoksia yang berakibat terhadap gangguan pertumbuhan janin yang akan mempengaruhi berat badan lahir.

Pada saat kehamilan memerlukan aliran darah yang cukup untuk memenuhi gizi dalam rangka mendukung pertumbuhan plasenta dan janin. Keadaan hipoksia akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif yaitu ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan dan enzim-enzim yang berperan dalam proses menginaktifkan radikal bebas seperti superoxide dismutase, katalase dan glutathione pitoxidase. Akibat malnutrisi intrauterin maka kadar antioksidan dan enzim-enzim tersebut lebih rendah karena mikronutrien yang penting untuk sintesisnya berkurang sehingga pertumbuhan janin terganggu (Sharma, J. B. & Shankar, 2010).

Ibu hamil cenderung terkena anemia pada trimester ketiga karena pada masa ini janin menimbun cadangan zat besi untuk dirinya sendiri sebagai persediaan bulan pertama setelah lahir. Kejadian anemia meningkat dengan bertambahnya umur kehamilan disebabkan terjadinya perubahan fisiologis pada kehamilan yang dimulai pada minggu ke-6, yaitu bertambahnya volume plasma dan mencapai puncaknya pada minggu ke-26 sehingga terjadi penurunan kadar Hb. Penurunan kadar Hb yang disebabkan oleh bertambahnya umur kehamilan akan membentuk faktor bersama yang berpengaruh terhadap berat lahir bayi sehingga ibu hamil akan mengalami anemia yang dapat menimbulkan hipoksia. Bekurangnya aliran darah ke uterus yang akan menyebabkan aliran oksigen dan gizi ke plasenta dan janin terganggu dan menyebabkan perkembangan janin terhambat sehingga janin lahir dengan BBLR (Shinta Mahdalena, Tutik Astuti, 2018).

Selama kehamilan diperlukan tambahan zat besi untuk meningkatkan jumlah sel darah merah dan membentuk sel darah merah janin dan plasenta. Penurunan konsentrasi Hb akan lebih kecil pada ibu hamil yang mengkonsumsi zat besi. Kenaikan volume darah berfungsi untuk memenuhi kebutuhan perfusi dari uteroplasenta (Khoiriah, 2017).

## b) Kurang Energi Kronik (KEK)

Status gizi ibu hamil sangat mempengaruhi pertumbuhan janin dalam kandungan. Apabila status gizi buruk, baik sebelum kehamilan maupun selama kehamilan akan menyebabkan terganggunya pertumbuhan pada janin, menyebabkan terhambatnya pertumbuhan otak janin, anemia pada bayi baru lahir, bayi baru lahir mudah infeksi, abortus dan sebagainya sehingga memiliki risiko melahirkan bayi dengan BBLR (Ni Nyoman Hartati, I Dewa Ayu Ketut Surinati, 2018).

Pengukuran antropometri LILA merupakan indikator lemak subkutan dan otot sehingga dapat digunakan untuk mengetahui cadangan protein di dalam tubuh. Ukuran LILA dapat digunakan sebagai indikator Protein Energy Malnutrition (PEM) pada anak-anak serta mengetahui risiko Kekurangan Energi Kronis (KEK) pada wanita usia subur. Status gizi ibu yang diukur berdasarkan LILA memperoleh hasil  $< 23,5$  cm maka di kategorikan mengalami KEK (Purwanto, 2017).

Ibu yang tergolong KEK mengalami kekurangan energi dalam waktu yang lama, bahkan sejak sebelum masa kehamilan. Asupan gizi yang tidak adekuat saat masa implantasi embrio dapat berakibat fatal bagi perkembangan janin di trimester selanjutnya. Padahal, sebelum dan saat hamil, ibu membutuhkan

asupan gizi yang optimal untuk mempersiapkan dan menunjang pertumbuhan serta perkembangan janin, sehingga jika ibu mengalami kekurangan gizi maka asupan gizi yang diberikan untuk janin juga akan sulit untuk terpenuhi, akibatnya terjadi hambatan pertumbuhan janin dan berat bayi lahir yang rendah (Purwanto, 2017).

#### 7) Status sosial ekonomi

Tingkat sosio-ekonomi merupakan salah satu faktor yang paling dekat terkait dengan status kesehatan penduduk. Status sosial ekonomi akan mempengaruhi dalam pemilihan makanan sehari-hari. Dampak dari sosial ekonomi yang rendah adalah kurang gizi. Keluarga dengan status sosial ekonomi yang baik kemungkinan besar gizi yang dibutuhkan tercukupi untuk kehamilannya, sedangkan keluarga dengan status ekonomi kurang akan kurang menjamin ketersediaan jumlah dan keanekaragaman makanan. Dengan demikian, status sosial ekonomi menjadi faktor penting bagi kualitas dan kuantitas makanan ibu hamil untuk pertumbuhan dan perkembangan janin (Messer LC, Vinikoor LC, Laraia BA, Kaufman JS, Eyster J, Holzman C, 2008).

#### b. Faktor Obstetri

##### 1) Kehamilan gemelli

Kehamilan kembar (gemelli) adalah kehamilan dengan dua janin atau lebih. Pada kehamilan kembar dengan disertai uterus yang berlebihan dapat terjadi persalinan prematur. Kebutuhan ibu untuk pertumbuhan hamil kembar lebih besar sehingga terjadi defisiensi gizi seperti anemia kehamilan yang dapat mengganggu pertumbuhan janin dalam rahim (Purwanto, 2017).

Pada kehamilan ganda suplai darah ke janin terbagi dua atau lebih untuk masing-masing janin sehingga suplai gizi berkurang. Berat badan satu janin pada kehamilan ganda rata-rata 1000 gram lebih ringan dari pada janin kehamilan tunggal. Berat badan bayi pada triplet <2000 gram dan untuk kuadrupelet <1500 gram. Pada kehamilan ganda memerlukan asupan gizi jauh lebih banyak dari kehamilan tunggal. Asupan nutri yang tidak terpenuhi akan mempengaruhi tumbuh kembang janin di dalam kandungan. Untuk itu diperlukan tambahan gizi yang cukup dan pemeriksaan ANC yang teratur untuk memonitor kehamilan kembar sehingga dapat membantu menurunkan risiko atau komplikasi yang berhubungan dengan kehamilan seperti BBLR (Purwanto, 2017).

## 2) Preeklampsia

Preeklampsia merupakan suatu kondisi dimana tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg terjadi setelah umur kehamilan 20 minggu dan disertai dengan proteinuria atau konsentrasi protein dalam urin

sebesar 300 mg/24 jam. Pada preeklampsia terjadi vasokonstriksi pembuluh darah dalam uterus yang menyebabkan peningkatan resistensi perifer sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Vasokonstriksi pembuluh darah dalam uterus dapat mengakibatkan penurunan aliran darah sehingga suplai oksigen dan gizi ke janin berkurang. Hal ini dapat menyebabkan intrauterine growth retardation (IUGR) dan melahirkan BBLR (Resnik, R. MD., Creasy, 2010).

Ibu dengan preeklampsia akan berisiko dalam melahirkan bayi dengan BBLR. Pada preeklampsia akan terjadi kelainan abnormalitas plasenta serta vasospasme dan cedera endotelial. Preeklampsia akan mengalami kegagalan dalam invasi trofoblas pada kedua gelombang arteri spiralis sehingga akan terjadi kegagalan remodeling arteri spiralis yang mengakibatkan aliran darah uteroplasenta menurun. Menurunnya aliran darah ke uteroplasenta dapat menyebabkan terjadinya hipoksia dan iskemia plasenta yang berakibat pada terhambatnya pertumbuhan janin (Resnik, R. MD., Creasy, 2010).

### 3) Ketuban pecah dini

Ketuban pecah dini adalah keadaan pecahnya ketuban sebelum tanda persalinan. Bila ketuban pecah dini terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu disebut ketuban pecah dini pada

kehamilan prematur. KPD merupakan komplikasi langsung dalam kehamilan yang mengganggu kesehatan ibu dan juga pertumbuhan janin dalam kandungan sehingga meningkatkan kelahiran BBLR. KPD juga menyebabkan oligohidramnion yang akan menekan tali pusat sehingga terjadi asfiksia dan hipoksia pada janin dan membuat gizi ke janin berkurang serta pertumbuhan janin terganggu. Ketuban pecah dini terjadi karena ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi ekstraseluler matriks, perubahan struktur, jumlah sel, dan katabolisme kolagen. Salah satu komplikasi dari ketuban pecah dini adalah meningkatkan risiko persalinan prematur dan melahirkan bayi dengan berat lahir rendah (Adam, Z., Ameme, D. K., Nortey, P., Afari, E. A. & Kenu, 2019).

### c. Faktor Bayi dan Plasenta

#### 1) Kelainan Kongenital

Kelainan kongenital merupakan kelainan pertumbuhan struktur organ janin sejak saat pembuahan. Bayi dengan kelainan kongenital yang berat mengalami retardasi pertumbuhan sehingga berat lahirnya rendah (Adam, Z., Ameme, D. K., Nortey, P., Afari, E. A. & Kenu, 2019).

#### 2) Infark Plasenta

Infark Plasenta adalah terjadinya pematatan plasenta, nodular dan keras, sehingga tidak berfungsi dalam pertukaran gizi.

Infark plasenta disebabkan oleh infeksi pada pembuluh darah arteri dalam bentuk pialartritis atau enartritis yang menimbulkan nekrosis jaringan dan disertai bekuan darah. Pada gangguan yang besar dapat menimbulkan kurangnya pertukaran gizi, sehingga menyebabkan gangguan pertumbuhan janin dalam rahim, keguguran, lahir prematur, lahir dengan berat badan rendah, dan kematian dalam rahim (Adam, Z., Ameme, D. K., Nortey, P., Afari, E. A. & Kenu, 2019).

### 3) Disfungsi Plasenta

Disfungsi plasenta adalah gangguan plasenta untuk dapat melakukan pertukaran  $O_2$  dan  $CO_2$  dan menyalurkan sisa metabolisme menuju sirkulasi ibu untuk dibuang melalui alat ekskresi. Akibat gangguan fungsi plasenta, perkembangan dan pertumbuhan janin dalam rahim mengalami kelainan seperti persalinan prematuritas, bayi berat lahir rendah, dan sampai kematian janin dalam rahim (Resnik, R. MD., Creasy, 2010).

### d. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang berpengaruh antara lain : air, sanitasi dan praktik hygiene, paparan asap rokok, alkohol, dan lain-lain (Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, 2010).

## 1) Sanitasi Lingkungan

Salah satu faktor tidak langsung penyebab BBLR adalah *water, sanitation, and hygiene* (WaSH), yang terdiri dari sumber air minum, kualitas air minum, kepemilikan jamban dan praktik hygiene yaitu kebiasaan cuci tangan. Berbagai faktor risiko telah dikaitkan BBLR, termasuk dalam pemenuhan kebutuhan dasar air, sanitasi, dan kebersihan (WASH) mungkin juga menjadi kontributor utama untuk hasil kelahiran yang merugikan. Dua penelitian telah menghubungkan kondisi WASH yang tidak aman dengan hasil kelahiran yang merugikan. Di Nigeria, wanita yang tinggal di rumah yang berbagi fasilitas sanitasi lebih mungkin mengalami BBLR dibandingkan dengan wanita yang tidak berbagi fasilitas, setelah disesuaikan dengan kondisi kemiskinan ibu (Olusanya BO, 2010). Di India, wanita yang buang air besar di tempat terbuka atau jarang menggunakan jamban yang tersedia, atau yang mandi di sumber air permukaan lebih mungkin mengalami BBLR. Ini mendukung peran WASH dalam beban global penyakit BBLR, meskipun mekanismenya masih belum jelas (Olusanya BO, 2010).

Mekanisme WASH mempengaruhi hasil kelahiran berpotensi multifaktorial. Akses WASH yang tidak memadai dapat meningkatkan risiko diare dan infeksi cacing, serta malnutrisi dan kematian ibu (Benova L, Cumming O, 2014). Namun, penelitian terbaru telah memperluas cakupan penyakit terkait WASH untuk

memasukkan faktor risiko BBLR lainnya: gejala infeksi saluran reproduksi, cedera muskuloskeletal, dan stres psikososial ibu (Das P, Baker KK, Dutta A, Swain T, Sahoo S, Das BS, 2015), (Hulland KR, Chase RP, Caruso BA, Swain R, Biswal B, Sahoo KC, 2015), (Sahoo KC, Hulland KR, Caruso BA, Swain R, Freeman MC, Panigrahi P, 2015), (Baker KK, Padhi BK, Torondel B, Das P, Dutta A, Sahoo KC, 2017), (Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, 2010),

Wanita hamil di lingkungan India yang hidup dalam kemiskinan harus secara teratur melakukan pekerjaan rumah tangga yang menuntut fisik seperti mengambil air (Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, 2010), (Esplin MS, Manuck TA, Varner MW, Christensen B, Biggio J, Bukowski R, 2015), (Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, Bukowski R, Parry S, Zhang H, 2015), (Ncube CN, Enquobahrie DA, Albert SM, Herrick AL, 2016), (Caruso BA, Sevilimedu V, Fung IC, Patkar A, 2015). Tekanan fisik yang terjadi pada ibu hamil dapat meningkat jika mereka harus melakukan perjalanan lebih jauh, medan yang lebih kasar untuk mendapatkan air atau mencari tempat untuk buang air besar (Geere JA, Hunter PR, 2010). Jika sumber air atau lokasi buang air besar berada di luar rumah, ibu hamil harus menghadapi lingkungan yang penuh tekanan sosial di mana mereka mengalami kejahatan atau pelecehan (Hulland KR, Chase RP, Caruso BA, Swain R, Biswal B, Sahoo KC,

2015), (Sahoo KC, Hulland KR, Caruso BA, Swain R, Freeman MC, Panigrahi P, 2015).

Kondisi kehidupan yang penuh tekanan secara fisik dan sosial dapat menyebabkan tubuh ibu hamil meningkatkan ekspresi hormon pelepas kortikotropin dan penanda inflamasi imun, yang memicu sekresi prostaglandin dan interleukin yang merangsang kontraksi miometrium dan/atau pecahnya membran korioamnion yang mengakibatkan persalinan prematur (Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, 2013).

## 2) Paparan asap rokok

Ibu hamil perokok aktif menyebabkan efek yang merugikan untuk kehamilannya. Merokok selama kehamilan menghambat penyerapan vitamin B dan C serta asam folat. Kekurangan asam folat dapat menyebabkan cacat pembuluh neural dan meningkatkan risiko komplikasi yang berkaitan dengan kehamilan. Wanita perokok cenderung akan makan sedikit, sehingga pemenuhan gizi dari ibu ke janin juga berkurang. Merokok menyebabkan pelepasan epinefrin dan norepinefrin yang menyebabkan vasokonstriksi yang berkepanjangan sehingga terjadi pengurangan jumlah aliran darah ke dalam uterus dan yang sampai ke dalam ruang intervillus (Wahyu Pujiastuti, 2015).

Rokok mengandung bahan kimia berbahaya seperti nikotin, kotinin dan karbonmonoksida yang apabila dihirup oleh orang lain juga bisa menyebabkan gangguan kesehatan. Nikotin pada rokok memiliki sifat vasoaktif karena dapat memengaruhi konstriksi dan dilatasi pembuluh darah. Nikotin yang masuk ke dalam plasenta akan menurunkan sirkulasi darah menuju janin. Apabila sirkulasi darah menuju janin rendah, maka pasokan zat gizi untuk pertumbuhan janin juga akan terhambat. Di samping itu, zat karbonmonoksida (CO) yang terhirup dan masuk ke dalam tubuh akan mengikat Hb dan pada akhirnya mengakibatkan chronic fetal hypoxia (Wahyu Pujiastuti, 2015).

Fetal hypoxia kronis dapat mengakibatkan janin kekurangan zat gizi dan oksigen, sehingga pada akhirnya bayi juga mengalami gangguan pertumbuhan. Asap rokok secara tidak langsung dapat membahayakan ibu hamil perokok pasif dan janinnya yang sedang berkembang. Ketika ibu hamil menghirup asap rokok maka asap tersebut akan menembus plasenta dan masuk ke dalam peredaran darah janin dengan semua zat yang terkandung dalam rokok yang membahayakan bagi janin. Risiko terpaparnya ibu hamil dengan asap rokok dapat menyebabkan kelahiran BBLR (Ni Nyoman Hartati, I Dewa Ayu Ketut Surinati, 2018).

### 3) Alkohol

Alkohol adalah teratogen yang dapat mempengaruhi janin meski sudah dalam fase perkembangan embrionik awal. Alkohol menembus plasenta dan menciptakan konsentrasi yang setara dengan sirkulasi janin. Alkohol menyebabkan gangguan retardasi pertumbuhan janin sehingga bayi dapat mengalami BBLR (Mallisa, B. & Towidjojo, 2014).

## 6. Penatalaksanaan BBLR

Penatalaksanaan bayi berat lahir rendah hampir sama dengan bayi normal, akan tetapi harus khusus diperhatikan dalam pengaturan suhu lingkungan, pemberian makanan, pencegahan infeksi dan dalam pemberian oksigen. Hal ini disebabkan karena belum sempurnanya kerja dari alat-alat tubuh yang diperlukan untuk pertumbuhan, perkembangan, dan penyesuaian diri dengan lingkungan hidup di luar uterus. Berikut ini penatalaksanaan pada bayi dengan berat badan lahir rendah yaitu (I, 2010):

#### a. Mempertahankan suhu tubuh bayi

Bayi dengan berat badan lahir rendah sangat mudah dan cepat sekali menderita hipotermi bila berada di lingkungan yang dingin. Kehilangan panas disebabkan oleh permukaan tubuh bayi yang relatif lebih luas dibandingkan dengan berat badan, kurangnya jaringan lemak di bawah kulit, dan kekurangan brown fat. Untuk mencegah

hipotermi perlu diusahakan lingkungan yang hangat untuk bayi. Bila bayi diletakkan di dalam inkubator, suhu inkubator untuk berat badan lahir kurang dari 2000 gram adalah 35°C dan untuk bayi dengan berat badan lahir antara 2000 gram sampai 2500 gram adalah 34°C, supaya bayi dapat mempertahankan suhu tubuh sekitar 37°C Suhu inkubator dapat diturunkan 1°C tiap minggu untuk bayi dengan berat badan lahir 2000 gram dan secara berangsur-angsur bayi dapat diletakkan di dalam tempat tidur bayi dengan suhu lingkungan 27-24°C. Bayi dalam inkubator harus dalam keadaan telanjang untuk memudahkan observasi terhadap pernapasan, warna kulit sehingga apabila ada komplikasi dapat segera ditangani.

b. Pengaturan dan Pengawasan Intake gizi

Pada bayi prematur reflek isap, menelan, dan batuk belum sempurna, kapasitas lambung masih sedikit, daya enzim pencernaan terutama lipase masih kurang. Pada bayi berat lahir rendah yang cukup bulan refleks-refleks tersebut cukup baik, dan enzim pencernaan lebih aktif, akan tetapi cadangan glikogen dalam hati sangat sedikit sehingga bayi mudah menderita hipoglikemi.

Prinsip pemberian gizi adalah early feeding yaitu minum sesudah bayi berumur 2 jam untuk mencegah turunnya berat badan yang lebih dari 10%, hipoglikemi, dan hiperbilirubinaemia. Pemberian minum dilakukan melalui botol dengan dot, sendok, pipet, atau kateter.

Banyaknya cairan yang diberikan adalah 60ml/kg berat badan sehari dan setiap hari dinaikan sampai 200 ml/kg berat badan sehari pada akhir minggu kedua. Air susu yang paling baik adalah Air Susu Ibu (ASI) dan bila bayi belum dapat menyusu sebaiknya air susu ibu dipompa dan dimasukkan dalam botol steril. Bila tidak memungkinkan untuk diberi ASI, sebaiknya bayi diberi air susu yang mengandung lemak yang mudah dicerna (air susu dengan lemak dari middle chain triglycerides atau MCT). Kapasitas lambung BBLR sangat kecil, sehingga pemberian minum harus sering diberikan tiap jam. Perlu memperhatikan selama pemberian minum apakah pemberian minum bayi menjadi cepat lelah, menjadi perut, atau perut membesar/kembung.

#### c. Pencegahan Infeksi

Bayi dengan berat badan lahir rendah memiliki risiko kerentanan terhadap infeksi dikarenakan kadar immunoglobulin serum pada BBLR masih rendah sehingga BBLR tidak boleh kontak dengan penderita infeksi dalam bentuk apapun. Prosedur pencegahan infeksi pada BBLR yaitu mencuci tangan sesuai langkah yang benar sebelum dan sesudah penanganan bayi, menghindari kepadatan atau overcrowding, tidak diperbolehkan orang yang terinfeksi masuk kedalam ruang perawatan. Namun risiko infeksi harus diseimbangkan dengan kerugian akibat keterbatasan kontak

bayi dengan keluarganya yang mungkin merugikan perkembangan bayi.

d. Penimbangan berat badan

Perubahan berat badan mencerminkan kondisi gizi dan erat kaitannya dengan daya tahan tubuh, oleh sebab itu penimbangan berat badan harus dilakukan dengan ketat.

e. Pemberian oksigen

Pemberian oksigen bertujuan untuk mengurangi risiko jejas hipoksia dan insufisiensi sirkulasi harus diseimbangkan terhadap risiko hiperoksia pada mata (retinopati prematuris) dan jejas oksigen pada paru. Bila mungkin, oksigen harus diberikan melalui kerudung kepala, alat penghasil tekanan jalan napas positif yang terus-menerus, atau pipa endotrakea untuk mempertahankan kadar oksigen inspirasi yang stabil dan aman.

## **B. Tinjauan tentang *Environmental Enteric Dysfunction (EED)***

### **1. Sejarah dan pengertian EED**

EED pertama kali dialami oleh sukarelawan dewasa dari Peace Corps yang bertugas di beberapa negara berpenghasilan rendah dan menengah/ *Low and Middle-Income Countries (LMIC)* pada 1960-an. Mereka mengalami penurunan berat badan secara terus-menerus dan sulit untuk dijelaskan karena tidak nampaknya gejala. Meskipun tidak

spesifik, etiologi infeksi diidentifikasi dengan jelas setelah pemeriksaan biopsi jaringan usus dan hasilnya menunjukkan perubahan morfologi yang merujuk ke infeksi enterik kronis (Keusch et al., 1972; Lindenbaum et al., 1966). Perubahan histologis terjadi akibat paparan berulang terhadap patogen di daerah dengan sanitasi dan kebersihan yang buruk sehingga beberapa peneliti menyebut kondisi ini dengan istilah “enteropati lingkungan” (Korpe & Petri, 2012; Louis-Auguste & Kelly, 2017). Namun, setelah terbukti adanya penurunan kapasitas penyerapan enterik dan fungsi penghalang yang terkait dengan enteropati ini telah menyebabkan beberapa peneliti beralih dari istilah “enteropati lingkungan” ke istilah “disfungsi enterik lingkungan/EED” (Keusch et al., 2013, 2014).

EED adalah sindrom asimtomatik yang sebagian besar menyebabkan peradangan kronis, penurunan penyerapan zat gizi usus, dan melemahkan fungsi penghalang dari usus halus (Mills & Cumming, 2017). Fahim et al (2018) mendefinisikan EED sebagai gangguan sublinik inflamasi usus kecil yang ditandai oleh perubahan morfologi usus, penurunan kapasitas penyerapan, dan gangguan fungsi usus. Kondisi ini diperkirakan berkembang dari paparan kronis terhadap enteropatogen sebagai hasil dari lingkungan yang terkontaminasi dengan kondisi air, sanitasi, dan kebersihan yang buruk (Fahim et al., 2018; Korpe & Petri, 2012). Beberapa studi observasional yang melibatkan anak sebagai sampel dikaitkan dengan kejadian stunting

menunjukkan bahwa stunting diprakarsai oleh EED dengan inadekuat air, sanitasi dan hygiene (WASH) yang buruk dan kekurangan gizi (Crane et al., 2015; Haghighi et al., 1997; Humphrey, 2009; Keusch GT, Denno DM, Black RE, 2014b).

## **2. Diagnosis EED**

EED paling jelas didiagnosis dengan mengamati perubahan yang dijelaskan dengan baik dalam histologi usus kecil. Akibatnya, endoskopi saluran cerna bagian atas dengan biopsi adalah standar emas saat ini untuk diagnosis EED (Tickell et al., 2019). Namun, akses ke endoskopi sangat terbatas bahkan jika tersedia masih dikhawatirkan keamanannya sehingga membatasi kegunaannya untuk diagnosis rutin EED. Oleh karena itu, berbagai biomarker telah dievaluasi untuk mendiagnosa EED (Gambar. 2.1). Menurut Keusch et al (2014a) bahwa diagnosis EED dapat ditegakkan dengan menilai biomarker paparan. Biomarker didefinisikan sebagai perubahan dalam suatu respon biologis (dari tingkat molekuler sampai tingkah laku) yang dapat dikaitkan dengan adanya paparan dari tekanan lingkungan bisa berupa apa saja, mulai

dari fisik (suhu), kimiawi (bahan pencemar logam) sampai hayati (bakteri) (Yaqin, 2019).

<b>Biomarkers of environmental enteric dysfunction (EED)</b>				
<b>Intestinal permeability</b>	<b>Epithelial damage/repair</b>	<b>Microbial translocation</b>	<b>Gut inflammation</b>	<b>Host response to EED</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• L:M ratio</li> <li>• L:R ratio</li> <li>• %L excretion</li> <li>• %M, %R excretion</li> <li>• Serum zonulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecal AAT</li> <li>• Fecal Reg1<math>\beta</math></li> <li>• Plasma I-FABP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LPS</li> <li>• LPS IgA, IgG, EndoCAb</li> <li>• LBP</li> <li>• Flic IgA, IgG</li> <li>• sCD14</li> <li>• Bacterial DNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecal MPO</li> <li>• Fecal CAL</li> <li>• Fecal NEO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecal mRNA transcripts</li> </ul>

<b>Microbiome dysfunction</b>	<b>Systemic inflammation</b>	<b>Growth hormone resistance</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microbiome immaturity score (MAZ)</li> <li>• Hydrogen glucose breath test (SIBO)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma CRP</li> <li>• Plasma AGP</li> <li>• Plasma Kyn, Trp, K:T ratio</li> <li>• Plasma IgG and IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GH</li> <li>• IGF-1</li> <li>• FGF-21</li> <li>• SIRT1</li> </ul>

Singkatan: AAT,  $\alpha$ -1-antitripsin; AGP, -1 asam glikoprotein; CAL, calprotectin; CRP, protein C-reaktif; EndoCAb, antibodi inti anti-endotoksin; FGF-21, faktor pertumbuhan fibroblas 21; Flic, flagelin; GH, Hormon pertumbuhan; I-FABP, protein pengikat asam lemak usus; IgA, imunoglobulin A; IgG, imunoglobulin G; IGF-1, faktor pertumbuhan seperti insulin 1; Kyn, kynurenine; K:T, rasio kynurenine:tryptophan; LPS, lipopolisakarida; L:M, laktulosa:manitol; L:R, laktulosa:rhamnosa; MAZ, skor Z mikrobiota-untuk-usia; MPO, mieloperoksidase; NEO, neopterin; Reg1 $\beta$ , regenerasi protein 1 $\beta$ ; SIBO, pertumbuhan berlebih bakteri usus kecil; SIRT1, Sirtuin 1; Trp, triptofan.

Gambar 2.1 Biomarker EED, disfungsi mikrobioma, peradangan sistemik dan resistensi hormon pertumbuhan (McGrath et al., 2017; Platts-Mills et al., 2018)

Biomarker tersebut masih kurang invasif dibandingkan endoskopi, dan diambil dari berbagai kompartemen tubuh, termasuk urin, tinja dan darah, tetapi tidak ada kriteria diagnostik yang kuat untuk menggunakan tes ini. Uji permeabilitas gula ganda (L:M dan L:R ratio) telah menjadi penanda pengganti yang paling banyak diterapkan. Hal ini didasarkan pada premis bahwa usus yang sehat akan menyerap gula kecil (manitol atau rhamnosa), sambil menjaga gula besar (laktulosa) memasuki sirkulasi sistemik, sehingga memberikan penilaian aktif fungsi usus

(Denno DM, VanBuskirk K, Nelson ZC, Musser CA, Hay Burgess DC, 2014; Faubion et al., 2016). Pada EED, sel pada usus terganggu sehingga memungkinkan gula yang lebih besar untuk masuk ke dalam sirkulasi tubuh. Akibatnya, kedua jenis gula diekskresikan oleh ginjal, dan rasio kedua gula menunjukkan tingkat permeabilitas di usus. Rasio laktulosa:manitol (L:M) dan rasio laktulosa:rhamnosa (L:R) telah terbukti berhubungan dengan gangguan pertumbuhan linier (Campbell et al., 2017). Namun, tes ini bisa memakan waktu 2–5 jam, dan membutuhkan pengalaman yang cukup untuk melakukannya. Prosedur ini juga dapat memberikan hasil yang tidak konsisten, karena kurangnya prosedur standar dan pelaporan (Denno DM, VanBuskirk K, Nelson ZC, Musser CA, Hay Burgess DC, 2014).

Biomarker peradangan tinja dan plasma juga tersedia (Arndt et al., 2016; Guerrant et al., 2016; Iqbal et al., 2018; Kosek M, Haque R, Lima A, 2013a). Seperti Alpha-1-antitrypsin (AAT) yang berfungsi untuk melindungi sel dari efek erusak dari enzim proteolitik yang dilepaskan oleh neutrophil yang distimulasi. Protein ini tidak disintesis di usus dan keberadaannya dalam tinja mencerminkan peningkatan permeabilitas usus dan kehilangan protein sekunder akibat peradangan mukosa. Alpha-1-Antitrypsin dinilai dengan sistem uji in-vitro otomatis berbasis ELISA untuk penentuan kuantitatif Alpha-1-Antitrypsin dalam tinja. Ini digunakan untuk mengevaluasi tingkat aktivitas penyakit radang usus kronis.

Selain itu, fekal alfa-1-antitripsin juga merupakan penanda kebocoran protein atau peningkatan permeabilitas mukosa usus ketika penghalang mukosa tidak utuh. Protein ini adalah inhibitor utama yang secara reversibel membentuk kompleks dengan protease serin di saluran pencernaan dan dengan sel imun inflamasi aktif. Alpha-1-antitrypsin memainkan peran pengaturan dan anti-inflamasi yang penting, mencegah serangan pada jaringan sehat di sekitarnya selama peristiwa inflamasi. Fungsi ini menjadikan alfa-1-antitripsin sebagai indikator untuk proses inflamasi aktif. Peningkatan nilai alfa-1-antitripsin dalam tinja terutama ditemukan pada kasus kolitis ulserativa dan penyakit Crohn. Namun, mereka juga ditemukan dalam kasus kebocoran protein enteral dari penyebab lain, seperti penyakit Whipple, enterokolitis nekrotikans, tuberkulosis usus, penyakit celiac, limfoma usus, atau lupus eritematosus sistemik (Nagra & Dang, 2019).

Biomarker lainnya adalah Calprotectin tinja yang merupakan protein yang ada dalam sitoplasma neutrofil dan terdeteksi dalam tinja ketika ada proses inflamasi aktif. Kehadiran zonulin konsentrasi tinggi dalam tinja juga menunjukkan peningkatan permeabilitas usus, karena fungsinya untuk memodulasi persimpangan antara enterosit (Kosek M, Haque R, Lima A, 2013b; Mahfuz et al., 2017; Prendergast et al., 2015). Namun, tidak ada biomarker tunggal atau kumpulan biomarker yang telah divalidasi secara sistematis (Arndt et al., 2016; Harper et al., 2018). Beberapa penelitian yang sedang berlangsung mencoba untuk

mengkorelasikan biomarker ini dengan histologi menggunakan endoskopi selektif pada populasi tertentu (ClinicalTrials.gov, 2018; Mahfuz et al., 2017). Dalam table berikut dirangkum metode untuk mendiagnosa EED, yaitu:

Tabel 2.1 Metode yang digunakan dalam mendiagnosa EED

<b>Metode</b>	<b>Uraian</b>
<b>Biopsi usus kecil</b>	Evaluasi dengan mikroskop optik (standar referensi). Kelainan juga dapat diamati dengan mikroskop elektron dan endomikroskopi confocal.
<b>Biomarker lesi dan perbaikan mukosa usus</b>	
sitrulin	Asam amino non-esensial yang diproduksi oleh enterosit muda. Ini menurun ketika ada atrofi vili usus dan penurunan permukaan serap.
GLP-2 (peptida seperti glukagon 2)	Diproduksi oleh sel endokrin ileum. Ini memiliki efek trofik pada usus dan memperkuat penghalang usus.
REG (regenerasi protein keluarga)	Protein ini meningkat dalam tinja ketika ada lesi usus.
<b>Biomarker Penyerapan dan permeabilitas usus</b>	
D -Xilosa	Penyerapan menurun ketika ada atrofi vili usus dan penurunan permukaan serap. Ini dapat dimetabolisme oleh bakteri yang ditemukan secara berlebihan di usus kecil.
Laktulosa: manitol atau laktulosa: rhamnose	Hubungan antara disakarida dan monosakarida meningkat bila terdapat lesi yang berhubungan dengan peningkatan permeabilitas dan atrofi vili usus serta penurunan permukaan serap.

<b>Metode</b>	<b>Uraian</b>
Zonalin	Regulasi persimpangan antara enterosit. Ini meningkat ketika ada lesi di persimpangan antara enterosit, menunjukkan peningkatan permeabilitas usus.
Claudin 2, 4 dan 15	Regulasi persimpangan antara enterosit. Peningkatan claudin 2 dan 15 menunjukkan penurunan penyerapan usus. Peningkatan claudin 4 menunjukkan peningkatan fungsi penghalang mukosa usus.
<b>Biomarker Translokasi bakteri</b>	
Lipopolisakarida (LPS) dan anti-LPS	Kedua zat tersebut (LPS dan flagelin) merupakan bagian dari struktur bakteri yang terdapat di lumen usus.
Flagelin dan Anti-flagelin	Perjalanan melalui mukosa menunjukkan peningkatan permeabilitas dan translokasi bakteri. Ini menghasilkan respon imun dengan pembentukan antibodi.
EndoCAb (antibodi inti endotoksin)	Ini meningkat ketika ada endotoksemia sekunder untuk peradangan yang dipicu oleh translokasi bakteri.
<b>Biomarker Peradangan mukosa</b>	
Mieloperoksidase (MPO)	Diproduksi oleh neutrofil untuk penghancuran bakteri. Ini meningkat dalam tinja ketika ada peradangan.
Neopterin	Diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik. Ini meningkat dalam tinja ketika ada peradangan.
Calprotectin	Diproduksi oleh neutrofil. Ini meningkat dalam tinja ketika ada peradangan.
Alfa-1-antitripsin	Perlindungan sel melalui aksi enzim yang dihasilkan oleh neutrofil. Ini meningkat dalam tinja ketika ada peradangan.

<b>Metode</b>	<b>Uraian</b>
<b>Biomarker Peradangan sistemik</b>	
Protein C-reaktif (CRP)	
Feritin	
Gamma interferon	Ini meningkatkan proses inflamasi sistemik.
Faktor nekrosis tumor	
Interleukin 6 dan 10	
Glikoprotein asam alfa-1	
<b>Pertumbuhan bakteri yang berlebihan di usus kecil</b>	
Kultur cairan enteral	Idealnya kultur aerobik dan anaerobik.
Uji napas hidrogen dan metana di udara	Fermentasi laktulosa atau glukosa yang berlebihan yang diberikan pada kondisi puasa meningkatkan konsentrasi hidrogen dan/atau metana di udara ekspirasi.
Mikrobiota/ mikrobioma tinja	Analisis dengan teknik biologi molekuler.

Sumber: (Harper et al., 2018; Kosek M, Guerrant RL, Kang G, 2014; Mahfuz et al., 2017; Morais & Silva, 2019; Prendergast et al., 2015; Siczowska et al., 2016)

### 3. Determinan EED

Dari kajian literature disimpulkan beberapa determinan EED, meliputi:

#### a. Mikroorganisme

##### 1) Patogen spesifik

Temuan histologis abnormal pada EED telah dikaitkan dengan infeksi cacing tambang dan bakteri *Citrobacter rodentium* (Kelly et al., 2004). Parasit *Giardia duodenalis* telah secara khusus terlibat dalam rasio L:M yang abnormal di Nepal (Goto et al., 2002)

dan gangguan pertumbuhan akut pada bayi di Gambia (Peter G Lunn et al., 1999). Infeksi rotavirus akut telah dikaitkan dengan rasio L:M yang tinggi pada anak-anak Bangladesh dan Peru (Campbell et al., 2018; Crane et al., 2015).

Infeksi bersamaan dengan beberapa parasit usus ditemukan dalam kasus EED seperti *Cryptosporidium* (Checkley et al., 1998), amuba (Mondal et al., 2006), cacing gelang (Hlaing, 1993), dan cacing tambang (P G Lunn & Northrop-Clewes, 1993). Peningkatan laktoferin tinja ditemukan di antara anak-anak Ghana dan Brasil dengan infeksi usus enteroagregatif oleh bakteri *Escherichia coli*, dan pada anak-anak Brasil, gangguan pertumbuhan linier juga ditemukan (Opintan et al., 2010; Steiner et al., 1998).

Kemajuan yang lebih baru dalam diagnostik patogen molekuler, seperti reaksi berantai polimerase (PCR), telah memungkinkan jangkauan dan sensitivitas yang lebih besar dalam mendeteksi patogen. Pada bayi perkotaan Bangladesh, ditemukan hubungan antara stunting, diare, dan EED (diukur dengan EndoCAb, antibodi yang terbentuk dalam aliran darah sebagai respons terhadap pergerakan bakteri gram negatif yang ada di usus melintasi dinding usus yang bocor) (Mondal et al., 2012).

*The Etiology, Risk Factors and Interactions of Enteric Infections and Malnutrition and the Consequences for Child Health*

*and Development* (MAL-ED) melakukan riset kohort di beberapa negara besar yang dirancang untuk mengevaluasi penyebab pengerdilan pada masa kanak-kanak, melaporkan bahwa anak-anak dengan patogen enterik yang teridentifikasi menunjukkan peningkatan peradangan enterik dan penurunan pertumbuhan linier, bahkan tanpa adanya diare (Kosek et al., 2017). Beberapa patogen tertentu, termasuk *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia* dan *Giardia*, tampaknya memiliki asosiasi kuat dengan peradangan usus dan kegagalan pertumbuhan/stunting pada anak (Rogawski et al., 2018). Banyak dari patogen ini menyerang anak-anak di atas usia 6 bulan - usia di mana ASI eksklusif sering berakhir, dan prevalensi stunting mulai meningkat dengan cepat (Investigators Mal-Ed Network, 2017). Waktu ini menjadi petunjuk spesifik tentang kategori usia terjadinya EED sehingga mendorong kegagalan pertumbuhan, dan dapat mewakili periode optimal untuk intervensi EED yang terfokus. Hal inilah menjadi landasan kajian sehingga sebagian besar penelitian EED menjadikan anak sebagai sampelnya.

## 2) Mikrobiota usus

Pengaruh dari mikrobiota usus terhadap kesehatan manusia adalah berkelanjutan dari lahir hingga dewasa. Faktor lingkungan, faktor gizi, dan faktor telah dilibatkan dalam perkembangan untuk

simbiosis dari kesehatan usus dan microbiota (Kamada, N., Seo, S., Chen, G., 2013)

Menariknya, setiap perubahan makanan diikuti dengan perubahan pada microbiota pencernaan dan peningkatan ekspresi gen. Sebagai contoh, pada bayi yang mulai mengenal makanan dewasa, ekspresi gen mikrobioma terkait biosintesis vitamin dan pencernaan polisakarida meningkat. Dengan demikian, interaksi antara microbiota manusia dan lingkungan menjadi amat dinamis (Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, 2012).

Sistem gastrointestinal manusia adalah rumah dari sebagian besar mikroba seperti microbiota usus. Usus manusia memiliki sekitar 100 triliun sel-sel microbiota yang terdiri dari 1.000 spesies yang berbeda. Mikrobiota merupakan suatu kumpulan yang kompleks dari bakteri, archae, virus, dan jamur yang pada umumnya hidup di setiap bagian tubuh manusia seperti kulit, vagina, hidung dan mulut. Mikrobioma yang berasosiasi dengan manusia disebut microbiota, namun penggunaan kata “mikrobioma” dan “microbiota” sering digunakan bersamaan. Jumlah mikrobioma pada manusia paling banyak terdapat di usus (Dietert, 2015a).

Bakteri pada mikrobioma manusia memiliki peran pada imunitas, zat gizi, dan perkembangan manusia. Hasil penelitian mengatakan, mikrobioma atau microbiota (kumpulan bakteri) pada

setiap orang berbeda sebagai akibat dari efek diet, gaya hidup, dan sumber bakteri di masa kecil (*Prakash et al* dalam Hasibuan & Kolondam, 2017). Mikrobioma berperan pada pengaturan proses biologis dan fisiologis tubuh. Adanya disfungsi sistem imun dan kesalahan regulasi inflamasi merupakan penyebab non-communicable disease and conditions (NCDs). Selain itu, gangguan pada mikrobioma dapat meningkatkan risiko infeksi (Dietert, 2015a).

Dalam saluran gastrointestinal juga ditemukan sejumlah besar mikroorganisme (mikroflora) yang dalam keadaan eubiosis (status seimbang antar populasi bakteri di dalam saluran gastrointestinal) mampu menjalankan berbagai fungsi penting yang bermuara pada menjaga kesehatan tubuh secara keseluruhan. Dalam kondisi dysbiosis (kondisi ketidakseimbangan antar populasi mikroflora dalam saluran gastrointestinal, kondisi disfungsi mikroflora gastrointestinal), mikroflora tersebut dapat menyebabkan munculnya berbagai gangguan kesehatan (Rofie, 2000). Ini berarti, agar tetap sehat maka keseimbangan populasi mikroflora gastrointestinal harus terjaga.

Sejumlah besar mikroorganisme yang menghuni permukaan tubuh mamalia memiliki hubungan yang sangat berkaitan dengan sistem kekebalan tubuh. Meskipun banyak dari mikroba ini melaksanakan fungsi yang sangat penting untuk fisiologi inang,

mereka tetap menimbulkan ancaman sebagai patogen bagi tubuh. Sistem kekebalan tubuh manusia memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis dengan mikrobiota, sehingga memastikan bahwa hubungan mutualisme dengan inang dapat dipertahankan. Pada waktu yang bersamaan, mikrobiota dapat membentuk sistem kekebalan manusia. Oleh karena itu, paradigma baru mengemukakan bahwa sistem kekebalan tubuh telah berkembang untuk mengakomodasi kolonisasi dari mikrobiota simbiosis yang bertambah kompleks namun tetap mempertahankan kapasitas untuk melawan patogen. Bagaimana koloni bakteri dari usus dapat mempengaruhi perkembangan dan fungsi dari sistem imun menjadi pusat pembelajaran yang menarik (Hooper, L.V., Littman, DR., Macpherson, 2012).

b. Kekurangan gizi

Berbagai studi intervensi yang telah dilakukan meningkatkan pemahaman kita tentang penyebab EED salah satunya karena kekurangan gizi (Lima et al., 2007; McKay et al., 2010; van der Merwe et al., 2013). Beberapa pendekatan gizi lain telah diusulkan untuk mengatasi EED, misalnya, meningkatkan pencernaan makanan melalui fermentasi, hidrolisis, atau suplementasi enzim, atau mengoptimalkan profil asam amino untuk mengurangi peradangan usus dan mendukung perbaikan gizi (McKay et al., 2010). Percobaan asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang n-3 (omega-3) (LC-PUFA),

asam lemak esensial diet yang dianggap mengurangi peradangan usus, di Gambia dan alanyl-glutamine, prekursor penting untuk mereplikasi sel dengan cepat yang melapisi usus kecil telah menghasilkan beberapa perbaikan positif (Lima et al., 2007; van der Merwe et al., 2013).

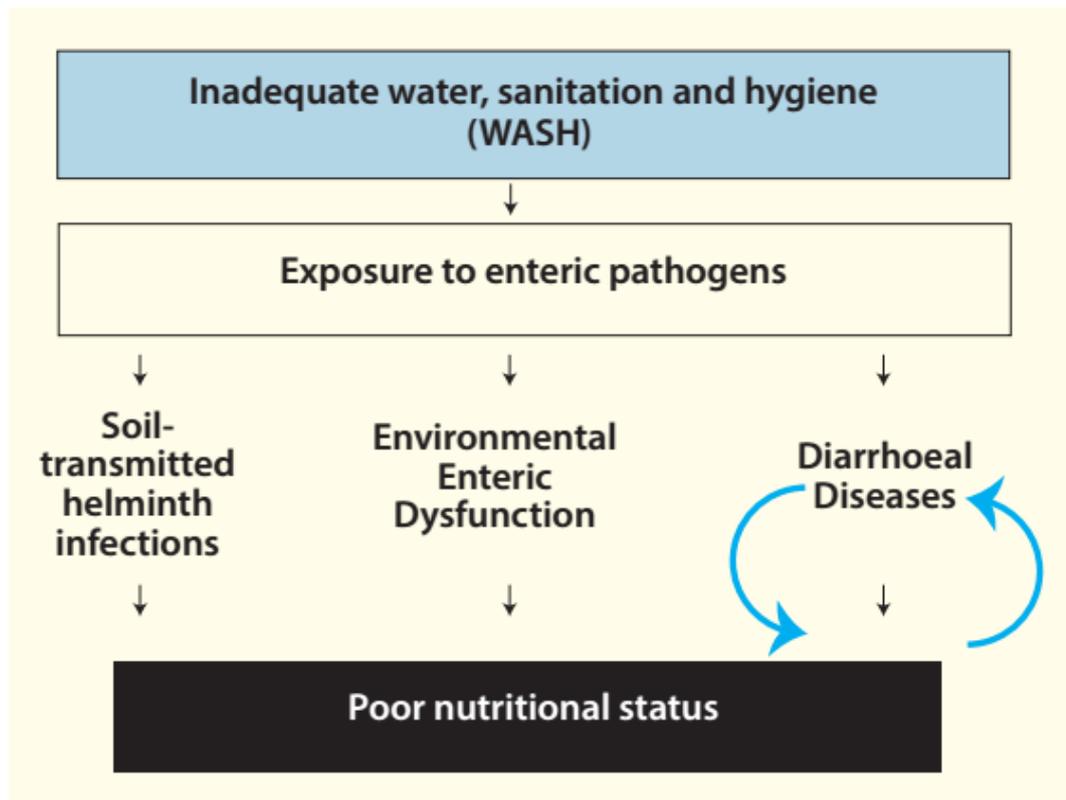
Seng diketahui membantu pemulihan mukosa usus setelah diare dan direkomendasikan sebagai bagian dari terapi standar untuk diare oleh Organisasi Kesehatan Dunia. Defisiensi zinc berhubungan dengan rasio L:M yang abnormal pada anak-anak Malawi (Manary et al., 2010). Kekurangan vitamin A dikaitkan dengan rasio L:M yang abnormal dan pengerdilan pada anak-anak Brasil (Chen et al., 2003). Di Gambia, rasio L:M paling tidak abnormal diamati selama musim mangga, ketika asupan vitamin A menjadi tinggi (Thurnham et al., 2000). Namun, uji coba vitamin A dan seng memiliki dampak yang beragam pada penanda pertumbuhan dan EED di antara anak-anak di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Chen et al., 2003; Owino et al., 2016; Radhakrishna et al., 2013). Suplementasi mikronutrien multipel pada orang dewasa Zambia telah menghasilkan perbaikan fitur histologis EED (Louis-Auguste et al., 2014).

b. Sanitasi lingkungan

Beberapa faktor lingkungan dan zat gizi dapat menyebabkan enteropati di rangkaian LMIC, termasuk defisiensi mikronutrien

spesifik, penyakit diare, dan infeksi kronis seperti HIV (Owino et al., 2016). Sulit untuk menetapkan penyebab dan konsekuensi EED secara definitif – sebagian karena kondisi tersebut tidak memiliki definisi kasus yang diterima secara universal, dan tidak ada tes diagnostik yang diterima secara universal atau serangkaian kriteria diagnostik untuk EED (Denno et al., 2017). Akibatnya, sulit memperkirakan distribusi, beban, dan mekanisme yang mendasari penyebab EED.

Distribusi geografis EED menunjukkan bahwa sindrom ini paling umum terjadi pada daerah dengan akses yang buruk terhadap air dan sanitasi. Selain itu, biomarker EED telah sangat terkait dengan penyimpanan kotoran di dekat rumah tangga dan sumber air yang tidak diperbaiki di LMICs (Exum et al., 2018). Temuan ini menunjukkan bahwa EED adalah hasil dari paparan pencemaran lingkungan. Deteksi molekuler patogen enterik telah mengkonfirmasi bahwa anak-anak yang tinggal di lingkungan LMIC mengandung patogen enterik yang sama dan (Liu, Gratz, et al., 2016; Liu, Platts-Mills, et al., 2016; Rogawski et al., 2018).



Gambar 2.2 Keterkaitan WASH, EED dan kekurangan gizi  
(O. Cumming et al., 2012; Dangour et al., 2013)

WaSH berpotensi mempengaruhi status gizi melalui setidaknya tiga jalur yaitu cacingan, EED dan serangan diare berulang (Dangour et al., 2013). Ketiga jalur ini dimediasi oleh paparan patogen enterik yang dapat dicegah dengan WASH. Satu studi di beberapa negara menemukan bahwa 25% dari kejadian stunting pada anak di bawah usia dua tahun dapat disebabkan oleh lima atau lebih episode diare (Checkley et al., 2008). Paparan jangka panjang terhadap patogen feses juga dapat menjelaskan sebagian disfungsi enterik lingkungan (EDD) (Humphrey, 2009).

Penyakit diare juga dapat mempengaruhi status gizi dengan konsekuensi kesehatan dan sosial-ekonomi yang terkait. Sosial dan ekonomi sama pentingnya dengan mekanisme biologis dalam memahami dampak dari WASH dan kekurangan gizi. Termasuk waktu yang dibutuhkan untuk mengumpulkan air dan biaya untuk membeli air dan penyaringan kontaminasi bahan kimia pada air (Oliver Cumming et al., 2016).

Ada hubungan yang kuat antara *Maternal Mortality* (MM) dan WASH (Benova et al., 2014b), dan hubungan sebab akibat dari kebersihan tangan penolong persalinan dan infeksi yang dialami ibu (Gould, 2010). Teridentifikasi 77 mekanisme kimia, biologis dan perilaku yang menghubungkan WASH dengan kesehatan ibu dan hasil reproduksi yang merugikan. Sanitasi yang buruk meningkatkan risiko infeksi *soil-transmitted helminths*/STH (Bethony et al., 2006; Brooker et al., 2008; Noronha et al., 2012, Strunz et al., 2014), yang dapat menyebabkan anemia (Southwick et al., 1996), dan meningkatkan risiko kematian ibu. Infeksi STH juga berhubungan dengan aborsi spontan dan kelahiran prematur (Heymann, 2008; Semedo-Leite et al., 2012).

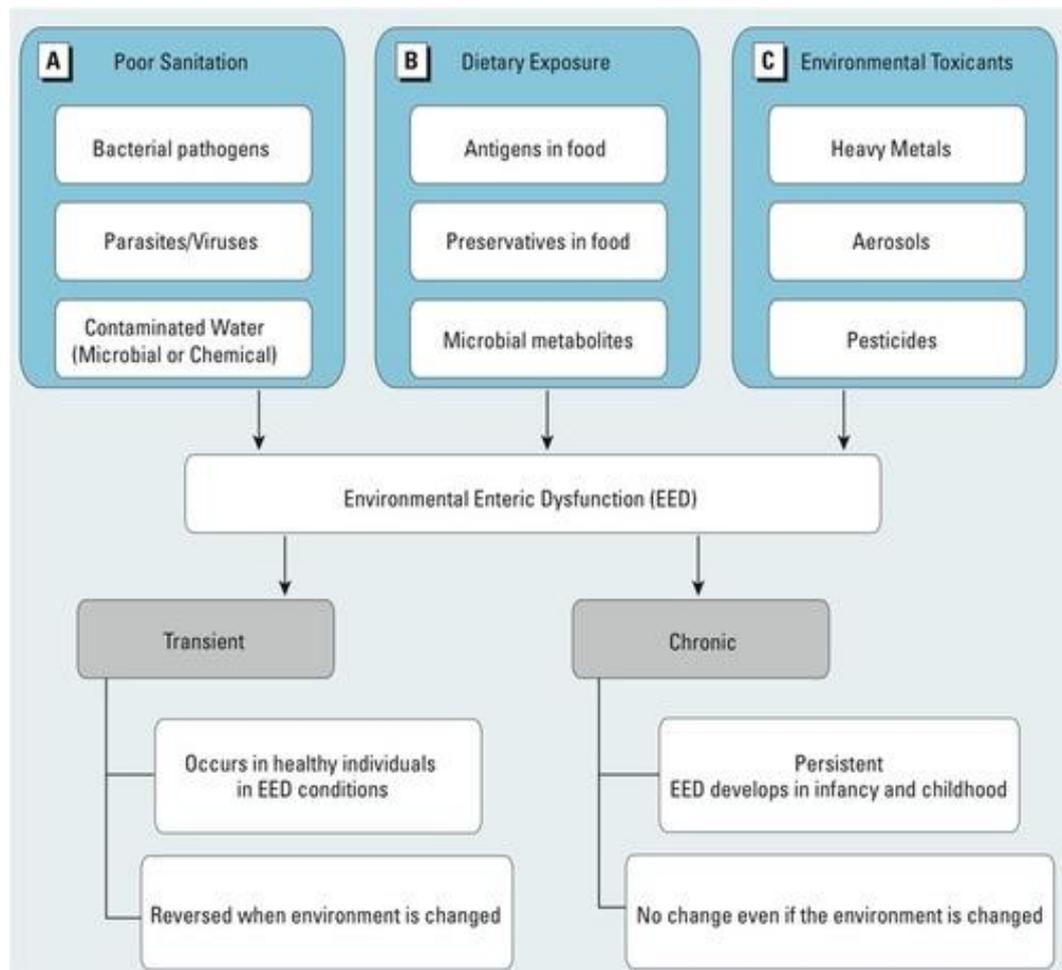
Risiko lain yang ditimbulkan oleh WASH yang buruk (Grimes et al., 2014), dikaitkan dengan kehamilan ektopik, anemia, dan kekurangan gizi (King et al., 2005; Swai et al., 2006; Abalgadir et al., 2012). Selain itu, ada bukti yang menunjukkan bahwa infeksi berulang pada anak usia dini semacam ini, atau penyakit diare, dapat menyebabkan pengerdilan

(Checkley et al., 2008; Guerrant et al., 2013) yang pada gilirannya dapat menyebabkan peningkatan lama persalinan dan kematian ibu di kemudian hari (Konje et al., 2000; Neilson et al., 2003; Toh-adam et al., 2012; Tsvieli et al., 2012).

Efek tidak langsung dari sanitasi yang buruk pada kesehatan ibu termasuk peningkatan risiko preeklamsia dan anemia, yang dapat disebabkan oleh infeksi saluran kemih yang timbul dari mekanisme koping yang berbahaya seperti buang air kecil yang tertunda atau berkurangnya asupan air atau makanan yang terkait dengan kurangnya akses yang memadai ke fasilitas (Schieve et al., 1994; Lennon et al., 2011; Massey et al., 2011; Minassian et al., 2013).

Pengelolaan air yang tidak aman dapat mendorong perkembangbiakan nyamuk dan penularan terkait malaria dan demam berdarah, yang menimbulkan risiko tinggi bagi wanita hamil (Heymann, 2008; Mota et al., 2012). Jika ibu melakukan aktivitas menampung dan mengangkat air dapat menyebabkan cedera tulang belakang, hernia, prolaps genital, dan peningkatan risiko aborsi spontan (Florack et al., 1993; Jorgensen et al., 1994). Ini juga dapat menghadirkan pengeluaran kalori yang besar dan dengan demikian menghambat penambahan berat badan. Sumber air yang jauh, dan konsumsi air yang berkurang (Howard et al., 2003), dapat mempengaruhi kebersihan pribadi dan meningkatkan risiko infeksi saluran kemih dan reproduksi yang terkait dengan preeklamsia dan anemia (Schieve et al., 1994; Minassian et al., 2013),

serta risiko infeksi selama persalinan dan nifas. Minum air yang tidak aman telah dikaitkan dengan tingkat aborsi spontan dan bayi lahir mati yang lebih tinggi (Milton et al., 2005; Ekong et al., 2006; Cherry et al., 2008; Caserta et al., 2011; Khan et al., 2011).



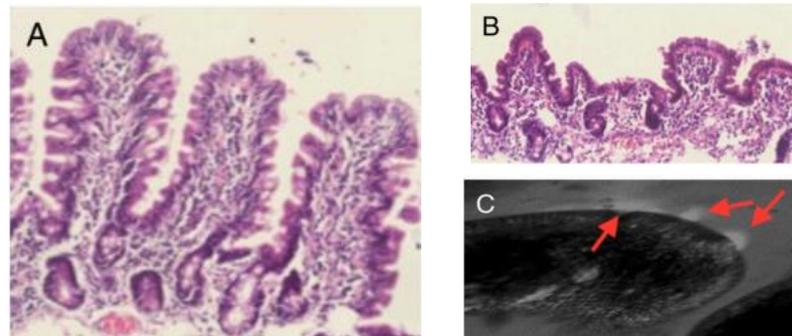
Gambar 2.3 Paparan lingkungan yang berkontribusi terhadap EED: (A) faktor konvensional yang dianggap bertanggung jawab atas EED; (B) faktor paparan makanan yang diketahui mempengaruhi ekologi mikrobiota usus; (C) toksikan lingkungan yang berpotensi mempengaruhi fungsi dan fisiologi usus. Klasifikasi ini dapat membantu menentukan pemicu keadaan EED sementara atau kronis (Mapesa et al., 2016).

#### 4. Patobiologi dari Disfungsi Enterik Lingkungan (EED)

EED dapat didefinisikan sebagai gangguan global struktur dan fungsi usus yang bersumber dari faktor lingkungan. Kondisi ini terjadi dengan frekuensi tinggi dalam mengembangkan area sanitasi yang buruk, sumber daya kesehatan masyarakat yang terbatas terkait dengan kontaminasi mikroba dan parasit makanan dan air. Tidak mungkin bahwa setiap 1 patogen menjelaskan patologi EED secara berlebihan, paparan rendah-inokulum terhadap berbagai pathogen dapat dianggap sebagai bentuk dysbiosis (Kelly P, Menzies I, Crane R, 2004), (Humphrey, 2009), (Owino et al., 2016).

Identifikasi adanya perubahan struktur usus kecil dan fungsi di daerah tropis berasal dari tahun 1960-an, tetapi hanya dalam ~ 2 dekade terakhir kemungkinan memiliki implikasi untuk gizi dan kesehatan dalam jangka panjang pada anak-anak yang hidup pada kondisi sumber daya rendah (Keusch et al., 2014), Dalam laporan awal, muncul derangemen struktural (vili yang diperpendek, tumpul dan peningkatan kedalaman ruang bawah tanah) dan gangguan permeabilitas dan penyerapan. Baru-baru ini, derangemen telah diidentifikasi, termasuk peradangan usus (Guerrant RL, DeBoer MD, Moore SR, Scharf RJ, 2013), peradangan sistemik, (Lauer, Duggan, Ausman, Griffiths, Webb, Bashaasha, et al., 2018), (Owino et al., 2016) dan perubahan mikrobiom (Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, 2013), (Owino et al., 2016). Kompleksitas sindrom EED menyebabkan derangemen ini tidak dapat diasumsikan

beroperasi ke tingkat yang sama pada anak-anak yang berbeda. Misalnya, 1 anak mungkin memiliki usus yang sangat "bocor".



Gambar 2.4. Bagian histologi biopsi duodenal dengan EED

Bagian histologis dari spesimen biopsi duodenal distal pada pasien Zambia dengan EED. (A) Mukosa yang relatif normal memiliki villi panjang, ramping dan ruang bawah tanah pendek, dengan hanya sedikit peningkatan limfosit propria lamina; tinggi villus: rasio kedalaman ruang bawah tanah perkiraan 3:1. (B) Spesimen biopsi dari anak dengan EED parah dan kekurangan gizi sedang yang menunjukkan villus memperpendek dan pengurangan tinggi villus: rasio kedalaman kript menjadi sedikit lebih dari 1:1. (C) Endomicroscopy laser confocal menunjukkan kebocoran fluorescein (panah) di sekitar villus setelah suntikan intravena ke dalam lumen usus.

Translokasi mikroba (masuknya organisme gastrointestinal ke dalam kompartemen sistemik) tidak banyak malabsorpsi, sedangkan anak lain mungkin memiliki malabsorpsi yang lebih signifikan dengan kondisi translokasi ringan. Pertemuan yang diselenggarakan oleh Badan Energi Atom Internasional mengidentifikasi beberapa domain perlu diukur secara individual untuk memberikan gambaran lengkap tentang disfungsi usus dan untuk menilai dampak dari intervensi yang berbeda. Domain ini menjelaskan sumbu pengukuran dan aspek

patofisiologi: (1) kebocoran usus / permeabilitas (Kelly P, Besa E, Zyambo K, 2016); (2) translokasi mikroba(Kelly P, Besa E, Zyambo K, 2016), (Korpe & Petri, 2012); (3) peradangan usus(Kelly P, Besa E, Zyambo K, 2016); (4) peradangan sistemik(Harper et al., 2018); (5) disbiosis(Kosek M, Haque R, Lima A, 2013b); dan (6) malabsorpsi zat gizi (Korpe & Petri, 2012)(Campbell et al., 2018), (Budge et al., 2019), (Owino et al., 2016).

Dibandingkan dengan cacat fokus (seperti yang terlihat pada penyakit Crohn), EED sebagian besar mempengaruhi usus kecil proksimal dalam distribusi global. Kondisinya musiman, (Kelly P, Besa E, Zyambo K, 2016), reversibel, (Owino et al., 2016) dan umumnya asimtomatik yang berbeda dari penyakit diare. Dasar anatomi dan patofisis EED tercermin dalam domain yang disebutkan di atas.

Seperti halnya enteropati lainnya, EED ditandai dengan tumpulnya villus, peradangan pada epitel dan propria lamina, dan kebocoran karena gangguan integritas persimpangan ketat dan mikroerosi. Bukti juga ditemukan gangguan lendir(Keusch et al., 2014) dan peptida antimikroba(Owino et al., 2016). Dimana, bersama dengan kegagalan persimpangan yang ketat dan mikroerosion dapat mengizinkan masuknya mikroorganisme dan komponen mereka ke dalam kompartemen sistemik, kesuali dalam kondisi kesehatan mereka. Translokasi ini mendorong peradangan usus semakin memperburuk disfungsi usus, dan peradangan sistemik (Harper et al., 2018).

Selanjutnya dapat melangsingkan fungsi kekebalan tubuh dan menyebabkan anoreksia. Umpan balik positif ini mendasari siklus malnutrisi, infeksi, dan kegagalan kekebalan tubuh yang dijelaskan >5 dekade yang lalu dalam studi klasik tentang malnutrisi di Amerika Tengah (Guerrant RL, DeBoer MD, Moore SR, Scharf RJ, 2013), (Owino et al., 2016)

Dalam spektrum EED, diketahui beberapa kelainan yang terlihat mirip secara fenotip dan memiliki efek serupa pada pertumbuhan masa kanak-kanak. Walaupun kelainan ini memiliki asal yang sama di lingkungan yang tidak sehat mereka mungkin memiliki etiopathogenesis yang berbeda sehingga menyajikan target intervensi yang tumpang tindih. Misalnya, enteropati pada malnutrisi akut berat terdiri dari unsur infeksi akut dan kronis, inflamasi, dan malabsorpsi. Terlihat pada anak-anak dengan berat badan untuk usia  $z$  skor  $-3$  SD atau kurang, mortalitasnya tinggi (10% -20%) bila disertai dengan diare, pneumonia, sepsis, hipoglikemia, dan / atau dehidrasi (Prendergast A, 2012), (Owino et al., 2016).

EED juga dapat mencakup komponen enteropati terkait HIV dan enteropati yang dimediasi (Lauer, Duggan, Ausman, Griffiths, Webb, Bashaasha, et al., 2018) aflatoxin, (Keusch GT, Denno DM, Black RE, 2014b), kondisi yang saat ini sangat sedikit kita ketahui (Syed et al., 2016). Kekurangan seng dapat menyebabkan enteropati, tetapi pengalaman ekstensif dengan suplementasi seng menunjukkan dapat

memperbaiki efek diare dan mengurangi permeabilitas gastrointestinal tetapi tidak meningkatkan penyerapan zat gizi (Harper et al., 2018), (Owino et al., 2016). Infeksi cacing, ditemukan jenis cacing tambang tetapi tidak ditunjukkan dengan jelas untuk jenis cacing lain, juga dapat menyebabkan EED (Owino et al., 2016).

Dalam pengamatan ini ditemukan bahwa intervensi untuk berbagai elemen EED berbeda harus dievaluasi secara terpisah. Sebuah tinjauan baru-baru ini mengusulkan dimasukkannya paparan racun kimia seperti pestisida dan obat-obatan sebagai penyebab potensial EED (Budge et al., 2019). Sederhananya, EED tidak memiliki penyebab tunggal, dan tidak mungkin diselesaikan dengan intervensi tunggal (Owino et al., 2016).

Tabel 2.2 Matriks kajian literatur

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
1	Syed, S., & Duggan, C. P. (2016). Risk Factors for Malnutrition and Environmental Enteric Dysfunction— You Really Are What You Eat. <i>The Journal of pediatrics</i> , 178, 7-8.	Melaporkan hasil investigasi terkait hubungan antara dugaan eksposur terhadap pathogen enterik melalui geophagy dan kekurangan gizi.	Desain penelitian: Cohort Study Setting: Daerah terpencil di Bangladesh Subjek: 216 anak kurang dari 5 tahun Alat : Tidak dijelaskan Analisis: Analisis secara editorial	Salah satu hasil penelitian mengungkapkan bahwa geophagy (meletakkan di mulut atau memakan tanah, kotoran atau lumpur) adalah sering dilakukan oleh anak-anak dan menjadi sebagai salah satu risiko yang berpotensi bagi infeksi enteric. Geophagy juga menjadi salah satu faktor risiko terjadinya EED dan stunting pada anak-anak .	Geophagy berhubungan dengan adanya lemahnya pertumbuhan. Anak kecil dan mendapatkan sedikit pendidikan dan penanganan menjadi salah satu faktor risiko untuk mengalami geophagy.	Pengaruh sanitasi lingkungan, khususnya geophagy dapat meningkatkan risiko terjadinya EED yang menyebabkan terjadinya perlambatan dalam pertumbuhan anak-anak dan dapat menyebabkan stunting dan BBLR jika tidak dapat dikendalikan dan dicegah dengan baik.
2	Ghosh, S., Spielman, K., Kershaw, M.,	Menganalisis status gizi perempuan	Desain penelitian:	Faktor signifikan yang diterima terhadap nutrition-specific interventions ialah	Tingkat gizi yang rendah pada kehamilan	Dapat dilihat bahwa hasil pengukuran dari lingkaran lengan atas

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
	<p>Ayele, K., Kidane, Y., Zillmer, K., ... &amp; Kennedy, E. (2019). Nutrition-specific and nutrition-sensitive factors associated with mid-upper arm circumference as a measure of nutritional status in pregnant Ethiopian women: implications for programming in the first 1000 days. <i>PLoS one</i>, 14(3), e0214358.</p>	<p>hamil di Ethiopia menggunakan MUAC (Mid Upper Arm Circumference) dan melihat hubungannya antara faktor gizi spesifik dan gizi sensitif.</p>	<p>Cohort Study            Setting:            Ethiopia            Subjek:            Perempuan dengan usia gestasi antara 12-32 minggu            Alat :            Parameter Mid Upper Arm Circumference            Analisis:            StataSE 14 software</p>	<p>angka anemia, altitude-adjusted anemia, dimana berkaitan pula dengan faktor nutrition-sensitive dan berhubungan pula dengan tingginya angka dari rendahnya hasil MUAC juga secara signifikan berhubungan dengan lebih rendahnya nutrition-specific interventions meliputi: status kehamilan, angka kehamilan yang merefleksikan paritas, anemia, penggunaan dan akses ke fasilitas kesehatan, keberagaman konsumsi diet. Sedangkan nutrition-sensitive interventions meliputi: keamanan produk makanan rumah tangga, tingkat pendidikan, penghasilan dan kemampuan ekonomi, akses terhadap persediaan makanan, penggunaan air</p>	<p>berhubungan secara signifikan dengan terjadinya hasil pengukuran lingkaran lengan atas yang rendah pada wanita Ethiopia. Hal tersebut berhubungan dengan beberapa faktor dari nutrition-specific dan nutrition-sensitive yang mengindikasikan pentingnya tindakan multisektoral untuk memperbaiki keluaran dari</p>	<p>yang rendah pada wanita hamil akan menyebabkan kejadian stunting potensial untuk terjadi. Hal ini tentunya dipengaruhi oleh status gizi pada wanita hamil baik secara spesifik maupun sensitif. Dapat ditegaskan bahwa status gizi yang rendah pada wanita hamil akan menyebabkan tingginya potensi berat badan lahir rendah pada bayi yang dikandung. Sedangkan anak yang mengalami stunting dan kekurangan gizi juga dapat meningkatkan terjadinya EED, akibat</p>

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
				bersih dan kebiasaan hidup dengan sanitasi yang bersih yang kesemuanya menjadi penjelasan dari adanya risiko atau adanya peluang dari terjadinya angka MUAC yang rendah pada wanita hamil.	program 1000 hari pertama.	fungsi tubuh yang tidak optimal dalam hal gizi.
3	Makhseed, M., Raghupathy, R., El-Shazly, S., Azizieh, F., Al-Harmi, J. A., & Al-Azemi, M. M. K. (2003). Pro-inflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. American journal of reproductive immunology, 49(5), 308-318.	Menentukan level produksi sitokin pada sel mononuklear darah perifer maternal atau maternal peripheral blood mononuclear cells (PBMC) terhadap stimulasi dengan sebuah mitogen, sel plasental autologous atau autologous	Desain penelitian: Survey Setting: Kuwait Subjek: 54 wanita dengan latarbelakang berhasil dalam proses kehamilannya dan 30 wanita yang mengalami	Ditemukan kadar sitokin tipe 1 yang tinggi secara signifikan, interferon (IFN)- $\gamma$ dan interleukin (IL)-2, dimana diproduksi selama PTD (preterm delivery) atau kelahiran preterm pada kelompok yang diambil sampelnya dibanding pada kelompok ibu hamil yang normal yang alih-alih memperlihatkan produksi sitokin tipe 2 yang lebih banyak, IL-4, IL-5 dan IL-10.	Data yang diperoleh dari penelitian menunjukkan bahwa maternal sitokin tipe 1 adalah bias pada PTD (preterm delivery).	Belum ada bukti yang cukup kuat untuk menghubungkan antara determinan EED berdasarkan sanitasi lingkungan terhadap kondisi BBLR bayi. Sitokin tipe 1 mungkin memiliki hubungan sebab-akibat yang erat dengan PTL (preterm labor).

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
4	Gough, E. K., Moulton, L. H., Mutasa, K., Ntozini, R., Stoltzfus, R. J., Majo, F. D., ... & Sanitation	Mendeskrripsikan proses evolusi dari biomarker EED dari kelahiran bayi sampai berumur 18 bulan di	<p>kelahiran preterm</p> <p>Alat :</p> <p>Stimulan mitogen dan antigen dan sitokin level dalam mitogen-stimulated culture</p> <p>supernatants assessed.</p> <p>Analisis:</p> <p>Uji Mann–Whitney</p>	<p>Marker dari translokasi mikrobial dan inflamasi secara sistemik meningkat pada usia 1-18 bulan.</p> <p>Marker dari kerusakan intestinal (I-FABP) dan perbaikan (REG-1<math>\beta</math>) adalah</p>	<p>Secara keseluruhan, penelitian ini mengobservasi tren pada EED yang berjalan secara dinamis,</p>	<p>Meskipun hasil penelitian ini menjelaskan bahwa determinan EED berdasarkan sanitasi lingkungan, menunjukkan hasil</p>

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
	<p>Hygiene Infant Nutrition Efficacy (SHINE) Trial Team. (2020). Effects of improved water, sanitation, and hygiene and improved complementary feeding on environmental enteric dysfunction in children in rural Zimbabwe: A cluster-randomized controlled trial. PLoS neglected tropical diseases, 14(2), e0007963.</p>	<p>daerah pedalaman Zimbabwe dan mengecek dari efek secara independen dan kombinasi dari perbaikan kualitas air, sanitasi, dan higenitas atau water, sanitation, and hygiene (WASH) serta perbaikan kualitas pemberian makanan pada bayi dan anak kecil, atau improved infant and young child feeding (IYCF) pada EED.</p>	<p>Zimbabwe</p> <p>Anak yang mengalami stunting dan anemia pada usia 18 bulan, 1169 bayi yang lahir dari ibu yang negative HIV yang tersedia plasma darahnya dan spesimen fekal pada umur 1, 3, 6, 12, dan 18 bulan.</p> <p>Alat :</p> <p>Melalui alat pengukur biomarker EED yang merefleksikan semua domain dan</p>	<p>meniru satu sama lain dan marker citrulline (sebuah marker dari massa epitelium intestinal) meningkat dimulai usia 6 bulan, menandakan terjadinya proses pergantian epitelium secara dinamis (dynamic epithelial turnover) dan regenerasi sebagai hasil dari masalah enterik. Penelitian ini kemudian mengobservasi beberapa efek dari water, sanitation, and hygiene (WASH), dan improved infant and young child feeding (IYCF) pada EED setelah penyesuaian pada beragam komparasi yang dijalankan. Intervensi WASH mengurangi jumlah plasma IGF-1 pada usia 3 bulan (<math>\beta</math>:0.89, 95%CI:0.81,0.98) dan plasma kynurenine pada usia 12 bulan (<math>\beta</math>: 0.92,</p>	<p>akan tetapi cukup sedikit efek yang ditimbulkan dari intervensi IYCF dan WASH pada biomarker selama 18 bulan pertama setelah bayi dilahirkan. Hal ini menandakan bahwa intervensi tersebut sedikit pengaruhnya pada EED. Perubahan dan perbaikan pada intervensi WASH diperlukan untuk mencegah masalah EED pada negara</p>	<p>yang tidak signifikan, namun dapat dilihat bahwa setidaknya sanitasi lingkungan secara teoritis menjadi faktor determinan yang berhubungan dan menjadi faktor penyebab terjadinya EED. Faktor kebersihan dan sanitasi lingkungan ini tentunya berpengaruh pada kondisi fisiologis bayi dikandung oleh ibu hamil dan rentan untuk mengalami kejadian EED yang memiliki manifestasi berupa gangguan pada pengolahan gizi di saluran intestinal. Jika hal ini dibiarkan begitu saja, tanpa ada penanganan secara</p>

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
			hypothesized pathological pathway. Analisis: Analisis model regresi	95%CI:0.87,0.97), dan meningkatkan plasma IGF-1 pada usia 18 bulan ( $\beta$ :1.15, 95%CI:1.05,1.25), sedangkan untuk intervensi WASH terdapat sedikit efeknya dan tidak banyak dikaitkan ke dalam perbaikan pertumbuhan.	dengan low income.	cepat dan tepat, maka akan meningkatkan pula risiko dan angka kejadian BBLR dan stunting nantinya.
5	Iqbal, N. T., Sadiq, K., Syed, S., Akhund, T., Umrani, F., Ahmed, S., ... & Ali, S. A. (2018). Promising biomarkers of environmental enteric dysfunction: a prospective cohort study in Pakistani children. Scientific	Mengevaluasi biomarker putative utama dari EED dengan menggunakan parameter growth faltering (proses lemahnya pertumbuhan) sebagai clinical proxy.	Desain penelitian: Cohort study Setting: Pakistan Subjek: 380 bayi baru lahir yang dilihat pertumbuhan dan perkembangannya sampai usia 18 bulan	Fecal myeloperoxidase (neutrophil activation marker) pada usia 6 bulan [ $\beta = -0.207$ , $p = 0.005$ ], dan serum GLP 2 (enterocyte proliferation marker) pada usia 6 dan 9 bulan [6M: $\beta = -0.271$ , $p = 0.035$ ; 9M: $\beta = -0.267$ , $p = 0.045$ ] berhubungan dengan penurunan skor panjang tubuh berdasarkan usia atau LAZ (length for age) . Ferritin pada usia 6 dan 9 bulan berhubungan dengan penurunan skor LAZ [6M: $\beta$	EED berkontribusi secara langsung terhadap terhambatnya pertumbuhan dan pathway ini adalah tidak secara menyeluruh melalui pathway dari inflamasi sistemik.	Secara jelas bahwa EED menjadi salah satu faktor yang menyebabkan dalam terjadinya inflamasi usus yang bersifat akut, yang berkontribusi terhadap BBLR dan stunting pada anak. Penyebabnya dapat berupa rendahnya sanitasi lingkungan dan berkembangnya bakteri penyebab terjadinya inflamasi.

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
reports, 8(1), 1-10.			<p>dengan melakukan pengukuran setiap bulan.</p> <p>Alat :</p> <p>Darah, urine, dan spesimen fekal yang kemudian diukur dengan menggunakan commercial ELISA kits for the estimation of GLP-2 (USCN, Life sciences Inc, Wuhan, China) and Reg1B (TechLab, Blacksburg, Virginia).</p> <p>Analisis:</p>	<p>= -0.882, <math>p &lt; 0.0001</math>; 9M: <math>\beta</math> = -0.714, <math>p &lt; 0.0001</math>] and so was CRP [<math>\beta</math> = -0.451, <math>p</math> = 0.039] dan AGP [<math>\beta</math> = -0.443, <math>p</math> = 0.012] pada usia 9 bulan. Keduanya yakni biomarker usus secara spesifik dan systemic biomarkers berkolerasi secara negative dengan correlated IGF-1, akan tetapi hanya dalam hubungan yang lemah.</p>		

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
6	Wilkinson, A. L., Pedersen, S. H., Urassa, M., Michael, D., Andreasen, A., Todd, J., ... & McDermid, J. M. (2017). Maternal systemic or cord blood inflammation is associated with birth anthropometry in a Tanzanian prospective cohort. <i>Tropical Medicine &amp; International Health</i> , 22(1), 52-62.	Melihat sirkulasi sistemik maternal dan konsentrasi sitokin dalam sistem peredaran darah umbilikal dalam hubungannya dengan hasil pengukuran antropometri bayi yang lahir.	<p>Linear mixed effects model</p> <p>Desain penelitian: Prospective cohort study</p> <p>Setting: Tanzania</p> <p>Subjek: Sebanyak 44 orang wanita dengan 9-plex panel of maternal plasma cytokines in HIV-positive dan sebanyak 70 orang wanita dengan HIV-negative.</p>	<p>Indikator sehat (hemoglobin, lingkaran atas, indeks masa tubuh) pada ibu positif HIV tanpa mempertimbangkan imunosupresi tidak berbeda pada ibu negatif HIV. Meskipun hal ini terjadi, namun bayi yang terekspos HIV mempunyai berat lahir yang rendah dan panjang tubuh yang rendah. Manajemen HIV menggunakan sistem HAART berhubungan dengan rendahnya plasma TNF-a sebagai durasi yang lebih lama pada terapi antiretroviral (<math>\geq 2</math> bulan). Jumlah hebat dari maternal plasma TNF-a berhubungan dengan terjadinya persalinan dini (-1.7</p>	<p>Inflamasi sistemik yang diidentifikasi pada plasma maternal atau umbilical cord blood adalah berhubungan dengan rendahnya hasil pengukuran antropometri pada kelahiran bayi, baik pada bayi yang terekspos dengan HIV maupun tidak. Proses mengontrol inflamasi yang terjadi secara maternal atau</p>	<p>Proses terjadinya inflamasi yang terjadi pada ibu hamil yang berhubungan dengan ada atau tidaknya penyakit bawaan yang bersifat infeksi oleh ibu hamil, maka dapat mempengaruhi keluaran persalinan dan kelahiran, berupa rendahnya hasil pengukuran antropometri bayi secara umum, dan terjadi pula BBLR secara khusus. Faktor determinan lain yang mungkin berhubungan dan dapat menyebabkan terjadinya badai sitokin ialah akibat</p>

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
7	Lauer, J. M., Duggan, C. P., Ausman, L. M.,	Melihat hubungan antara maternal	Desain penelitian:	Data mengenai keluaran atau outcome kelahiran lengkap direkam pada 220	Konsentrasi Maternal anti-flagellin dan	kondisi dan sanitasi lingkungan yang kurang bersih, yang menyebabkan kuman berkembang dengan baik dan mengganggu kondisi fisiologis ibu yang sedang mengandung. Akibatnya, inflamasi dapat terjadi, menyebabkan peningkatan produk kimia sel yang berperan dalam inflamasi tubuh, yang menyebabkan outcome kehamilan menjadi buruk, berupa BBLR dan hasil antropometri janin yang buruk.  Biomarker determinan EED berupa Maternal anti-flagellin and anti-

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
	Griffiths, J. K., Webb, P., Agaba, E., ... & Ghosh, S. (2018). Biomarkers of maternal environmental enteric dysfunction are associated with shorter gestation and reduced length in newborn infants in Uganda. The American journal of clinical nutrition, 108(4), 889-896.	EED dan efek sampingnya pada outcome kehamilan pada wanita hamil Uganda	<p>prospective cohort study</p> <p>Setting: Mukono, Uganda</p> <p>Subjek: 258 wanita hamil pada kunjungan prenatal pertama (kurang lebih 18 minggu kehamilan)</p> <p>Alat : EED diukur melalui rasio urinary lactulose:mannitol (L:M) dan konsentrasi serum antibodi terhadap bakteri</p>	<p>anak yang menjalani selama 48 jam proses persalinan. Mean <math>\pm</math> SD umur kehamilan <math>39.7 \pm 2.1</math> minggu dan sebanyak 7 % lahir secara preterm. Mean <math>\pm</math> SD length dan length-for-age z score (LAZ) pada kelahiran ialah <math>48.1 \pm 3.2</math> cm dan <math>-0.44 \pm 1.07</math>. L:M ratio tidak berhubungan dengan outcome kelahiran apapun. Pada model penyesuaian, terdapat dalam konsentrasi tinggi dari natural log-transformed anti-flagellin immunoglobulin G (IgG) dan anti-LPS IgG yang berhubungan dengan waktu yang lebih pendek dalam kehamilan (<math>\beta</math>:<math>-0.89</math> minggu; 95% CI:<math>-1.77, -0.01</math> minggu, and <math>\beta</math>:<math>-1.01</math> minggu; 95% CI: <math>-1.87, -0.17</math> minggu) dan dengan pengurangan lebar</p>	<p>anti-LPS IgG dalam kehamilan, tapi tidak pada rasio L:M, berhubungan dengan usia kehamilan yang lebih pendek (shorter gestation) dan mengurangi lebar tubuh bayi setelah kelahiran. Hasil tersebut mungkin menyediakan preliminary evidence bahwa maternal EED mungkin berhubungan dengan efek samping outcome kelahiran.</p>	<p>LPS IgG yang ditemukan pada ibu hamil berdasarkan kondisi sanitasi lingkungan mempengaruhi usia kehamilan dan keluran kelahiran berupa mengurangi indeks lebar tubuh bayi. Namun, belum bisa secara kuat menerangkan bahwa hal ini berhubungan dengan BBLR pada bayi.</p>

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
			yang memiliki flagel dan LPS. Analisis: Analisis kovariat dan simple linear regression models.	$\beta$ : -0.80 cm; 95% CI: -1.55, -0.05 cm, dan $\beta$ : -0.79 cm; 95% CI: -1.54, -0.04 cm) dan LAZ at birth ( $\beta$ -0.44 z score; 95% CI: -0.83, -0.05, dan $\beta$ : -0.40 z score; 95% CI: -0.79, -0.01).	Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui hubungan antara maternal EED dan birth outcome.	
8	Isiugo-Abanihe, U. C., & Oke, O. A. (2011). Maternal and environmental factors influencing infant birth weight in Ibadan, Nigeria. African population studies, 25(2).	Melihat efek dari faktor maternal, sosiokultural dan lingkungan pada berat bayi lahir.	Desain penelitian: prospective survey design method Setting: Ibadan, Nigeria. Subjek: 1.138 wanita hamil Alat : Instrumennya ialah questioner	Penelitian menunjukkan bahwa faktor maternal, social-ekonomi, dan lingkungan secara signifikan mempengaruhi berat badan lahir rendah (BBLR).	Faktor maternal, sosiokultural dan lingkungan mempengaruhi outcome kelahiran bayi dan dibutuhkan penanganan yang proporsional selama kehamilan untuk mencegah hal tersebut Kembali terjadi.	Faktor maternal yang mempengaruhi terjadinya BBLR pada bayi, berupa: kurangnya gizi bagi ibu hamil, dan diet selama kehamilan yang menimbulkan efek samping berupa gangguan baik secara fetal maupun neonatal. Anak yang mengalami kekurangan gizi selama berada dalam masa kehamilan dan

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
			<p>terstruktur dan data sekunder dari layanan ANC</p> <p>Analisis:</p> <p>Simple descriptive analysis, Chi-Square test dan Logistic regression Analysis.</p>			<p>selama proses pertumbuhan dan perkembangan, maka akan menjadikan fungsi tubuhnya berjalan secara tidak optimal. Hal ini akan meningkatkan risiko terjadinya EED akibat metabolisme gizi yang tidak baik.</p>
9	<p>Baker, K. K., Story, W. T., Walser-Kuntz, E., &amp; Zimmerman, M. B. (2018). Impact of social capital, harassment of women and girls, and water and sanitation</p>	<p>Menganalisis hubungan antara ketidakcukupan air dan akses sanitasi atau Inadequate water and sanitation access (WASH) dan kondisi social (termasuk</p>	<p>Desain penelitian: Cohort Study</p> <p>Setting: India</p> <p>Subjek: 7.926 wanita yang melahirkan pada tahun</p>	<p>PTB dan LBW terjadi dengan presentase 14,9 % dan 15,5 % pada wanita. Setelah melakukan pengaturan pada maternal secara kondisi biologi dan sosio-ekonomi, PTB berasosiasi dengan sharing building/compound latrine (Odds Ratio/OR: 1,55 1.55; 95% Confidence Interval (CI) = 1.01, 2.38)</p>	<p>Hubungan antara efek samping dari birth outcome dan akses sanitasi, sumber air domestic, kekerasan, dan kekerasan berdasarkan gender yang dianggap</p>	<p>Buruknya sanitasi lingkungan dapat menyebabkan peningkatan terjadinya kelahiran preterm atau preterm birth (PTB) dan berat badan lahir rendah atau BBLR atau low infant birth weight (LBW) pada wanita. Kondisi sanitasi</p>

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
	access on premature birth and low infant birth weight in India. PloS one, 13(10), e0205345.	kekerasan dan social capital) pada angka terjadinya kelahiran preterm atau preterm birth (PTB) dan berat badan lahir rendah atau BBLR atau low infant birth weight (LBW) pada wanita India dan untuk mengetes apakah kondisi social yang dimodifikasi menjadi asosiasi pada terjadinya WASH dan angka kelahiran.	2004/2005 dan pada tahun 2011/2012 di gelombang India Human Development Survey. Alat : Hasil Data Survey Analisis: specific generalized linear mixed model (SAS Version 9.4, proc glimmix). Untuk menganalisis jumlah variansi PTB dan LBW menggunakan the intra-class correlation	berhadapan dengan private latrine access, aka tetapi terdapat suggested an effect in the opposite direction for sharing a community/public latrine (OR= 0.67; CI = 0.45, 1.01). buang air secara terbuka (open defecation), pemilihan sumber air minum, menit per hari spent fetching water, dan one-way time to a drinking water source tidak berhubungan dengan PTB. LWB berhubungan dengan spending more than two hours per day fetching water compared to less than two hours (OR = 1.33; CI = 1.05, 1.70) dan diyakini sebagai suatu hubungan dengan open defecation (OR = 1.22; CI = 1.00, 1.48). kekerasan pada perempuan di masyarakat,	sebagai sters secara fisik dan psikologi adalah berhubungan dengan Inadequate water and sanitation access (WASH) yang berakibat pada PTB dan LBW di antara wanita India.	lingkungan yang buruk dapat menyebabkan terjadinya EED, sehingga akan menyebabkan peningkatan angka BBLR secara signifikan.

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
10	Campbell, R. K., Schulze, K., Shaikh, S., Mehra, S., Ali, H., Wu, L., ... & Christian, P. (2017). Biomarkers of environmental enteric dysfunction among children in rural Bangladesh. <i>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition</i> , 65(1), 40.	Mengukur EED menggunakan tes lactulose mannitol ratio (L:M) dan panel intestinal dan biomarker kesehatan sistemik untuk mengevaluasi secara konvergen antara biomarker dan mendeskripsikan faktor risiko untuk EED.	<p>coefficients (ICC).</p> <p>Desain penelitian:</p> <p>Community-based randomized trial of complementary food supplements (CFS)</p> <p>Setting:</p> <p>Bangladesh</p> <p>Subjek:</p> <p>Sebanyak 539 anak yang berusia 18 bulan</p> <p>Alat :</p>	<p>berhubungan dengan PTB dan LBW.</p> <p>Prevalensi EED (L:M&gt;0.07) ialah 39.0%; 60% mengalami elevated acute phase proteins (CRP&gt;5mg/L or AGP&gt;100mg/dL). Korelasi antara intestinal biomarkers cukup rendah, dengan kadar tertinggi antara myeloperoxidase dan <math>\alpha</math>-1 antitrypsin (<math>r=0.33</math>, <math>p&lt;0.01</math>), dan nilai biomarker tidak berbeda dengan riwayat suplementasi. Sebuah faktor PLS model dengan L:M sebagai variabel dependen hanya menjelaskan sekitar 8.6% dari variabiliti L:M. pada model yang disesuaikan, L:M berhubungan dengan child sex dan SES index, dimana sistemik inflamasi</p>	<p>Faktor impaired intestinal health sudah tersebar pada setting terjadinya stunting, akan tetapi pada panel serum dan stool biomarker menunjukkan poor agreement dengan L:M. Etiologi dari intestinal dan inflamasi sistemik seperti suatu angka numerus dan kompleks yang mengalami resource-poor settings, dan</p>	<p>Beberapa biomarker fekal seperti myeloperoxidase, neopterin, lactoferrin dan calprotectin, menjadi marker yang menandakan terjadinya inflamasi, dan <math>\alpha</math>-1 antitrypsin, sebagai sebuah marker dari protein-losing enteropathy yang berasal dari penelitian tentang inflammatory bowel disease. Hal ini meunjukkan bahwa terjadinya EED berhubungan dengan adanya determinan berdasarkan adanya temuan biomarker <math>\alpha</math>-1 antitrypsin yang</p>

No	Artikel	Tujuan	Metode	Hasil	Kesimpulan	Keterkaitan dengan disertai
			Tes lactulose mannitol ratio (L:M) untuk pemeriksaan biomarker dari absorbs intestinal, inflamasi, permeabilitas dan perbaikan, dan inflmasi sistemik.	diprediksi sebagai penyakit utama, bukan EED (systemic inflammation was predicted mainly by recent illness, not EED).	menggarisbawahi kebutuhan untuk melakukan penelitian yang lebih baik ke depannya dengan metode diagnostik yang lebih baik terkait dengan penelitian EED.	berkontribusi terhadap angka kejadian stunting pada anak.

### C. Kerangka Teori

Berat lahir adalah berat neonatus yang diukur segera setelah persalinan atau segera setelah kondisi memungkinkan untuk dilakukan pengukuran dan dinyatakan dalam satuan gram (Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J.C., Gilstrap III & Wenstrom, 2014). Determinan berat badan lahir yakni: faktor ibu (usia ibu, paritas, jarak kehamilan, tingkat pendidikan, umur kehamilan, status sosial ekonomi), faktor obstetri (kehamilan gemelli, preeklampsia, ketuban pecah dini), faktor bayi dan plasenta (kelainan kongenital, infark plasenta, disfungsi plasenta), faktor lingkungan (paparan asap rokok dan alkohol). Makanan Pendamping ASI tidak memadai, menyusui tidak memadai, infeksi meliputi: infeksi klinis, subklinis, lingkungan enteropati, infeksi thypus, penyakit diare, infeksi pernapasan, malaria, penurunan nafsu makanan dan peradangan sehingga pertumbuhan dan perkembangan terhambat (Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J.C., Gilstrap III & Wenstrom, 2014).

Disfungsi enterik lingkungan/EED atau dikenal dengan enteropati lingkungan menurut Humprey, J.H, tahun 2009 yakni sanitasi dan kebersihan yang buruk dan pencemaran tinja di lingkungan rumah dapat menyebabkan malabsorpsi dan kekurangan gizi, respon imun enterik tumpul, kegagalan vaksin oral. peningkatan kerentanan terhadap infeksi sehingga dapat menyebabkan enteropati lingkungan (EE/EED), atrofi vili kronis, hiperplasia crypt, infiltrat sel inflamasi, pengerdilan, peningkatan

morbiditas dan mortalitas anak, penurunan perkembangan kognitif dan penurunan produktivitas ekonomi.

Salah satu penyebab EED adalah kehadiran mikroorganisme/patogen enterik (Campbell et al., 2018; Crane et al., 2015), yang jika terdapat dalam darah ibu dan ASI mempengaruhi toleransi kekebalan bayi, kolonisasi mikrobioma usus, perkembangan usus kecil, dan ketersediaan/penyerapan gizi selama kehamilan, periode prenatal, dan postnatal (Crane et al., 2015; Gordon et al., 2012; Rappaport et al., 2014; Vrijheid et al., 2014). Dengan demikian, evaluasi EED harus mencakup paparan xenobiotik yang dapat dipantau secara noninvasif melalui darah, urin, air liur, dan/atau tinja menggunakan pengukuran molekul kecil eksogen dan endogen berbasis omics (Keusch et al., 2014). Daftar morbiditas akibat EED saat ini memberikan alasan kuat untuk mengidentifikasi biomarker diagnostik, agen pencegahan, dan solusi pengobatan berkelanjutan (Keusch GT, Denno DM, Black RE, 2014a).

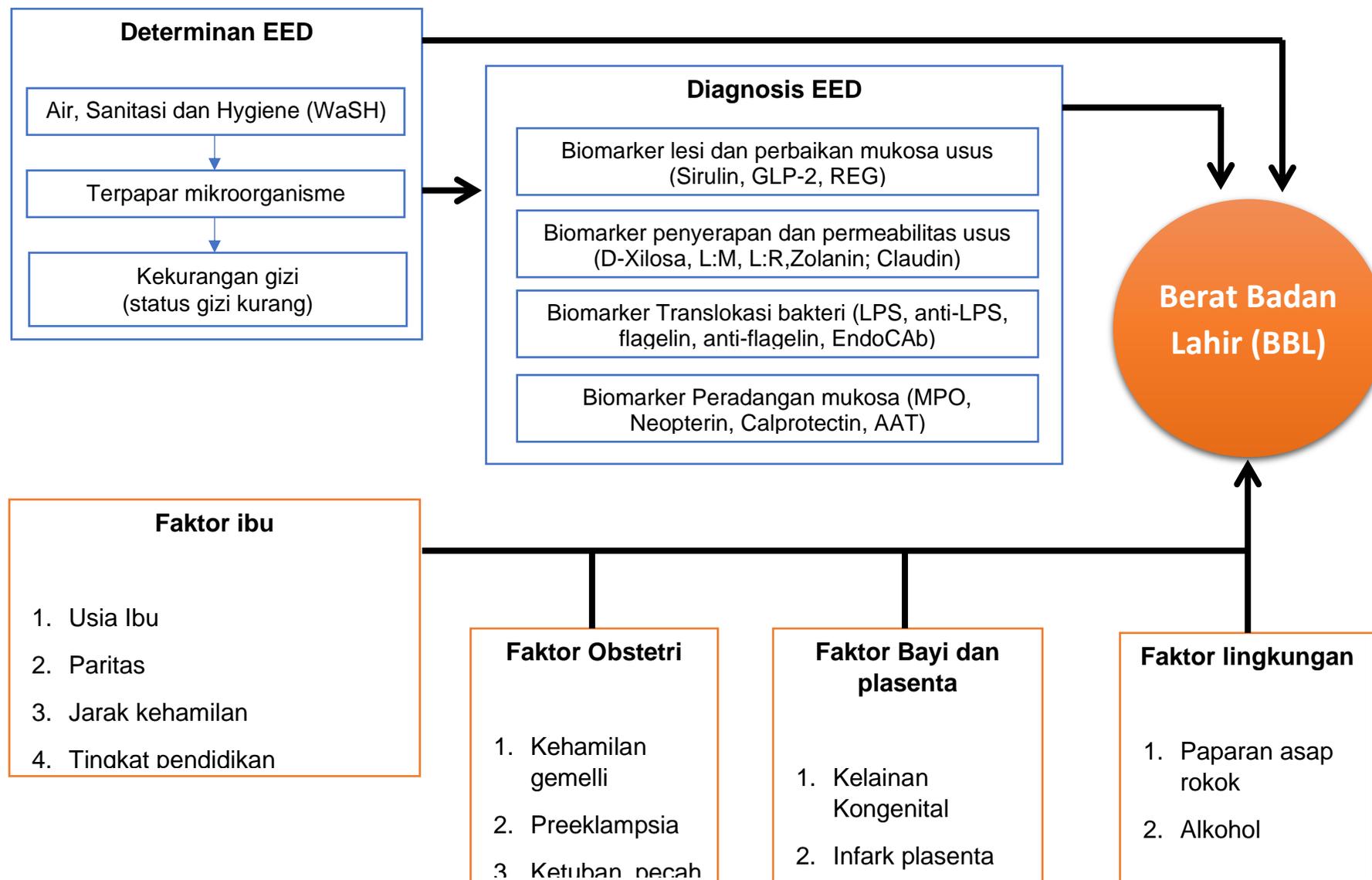
Terdapat berbagai biomarker yang digunakan dalam diagnosis EED yang terdiri dari 5 metode indentifikasi yaitu 1) biomarker lesi dan perbaikan mukosa usus (sitruilin, GLP-2, REG); 2) biomarker penyerapan dan permeabilitas usu (D-Xilosa, L:M, L:R, Zonalin, Claudin 2,4 dan 15); 3) biomarker translokasi bakteri (LPS, anti-LPS, Flagelin, anti-flagelin; EndoCAb); 4) biomarker peradangan mukosa (MPO, Neopterin, Calprotein, Alfa-1-antitripsin); 5) biomarker peradangan sistemik (CRP, Feritin, IL-6, IL-10, glikoprotein asam alfa-1).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jacqueline M Lauer, 2018 di Uganda, yaitu kelahiran panjang badan lahir rendah dan berat badan lahir rendah di Uganda berhubungan dengan biomarker dari EED ibu hamil (Lauer, Duggan, Ausman, Griffiths, Webb, Agaba, et al., 2018). Dari berbagai macam biomarker diagnosis EED maka biomarker yang paling tepat diukur pada ibu hamil yaitu pemeriksaan alpha 1-antitrypsin (AAT), karena bersifat tidak invasif dan praktis. AAT sebagai penanda adanya pathogen endogen yang menyebabkan kehilangan protein karena adanya aktivitas anti-proteolitiknya tidak diubah oleh enzim pencernaan, sehingga dieksresikan ke dalam feses. Berat molekul AAT (54 kD) mirip dengan berat molekul albumin (67 kD), sehingga ekskresi AAT feses dapat berfungsi sebagai ukuran kebocoran albumin ke dalam lumen usus (Lisowska-Myjak B, Pachecka J, Sokrates O, Brzozowska-Binda A & E., 1998b). Identifikasi biomarker EED adalah subjek penelitian kesehatan global yang sedang berlangsung, dan dengan demikian membuka peluang untuk diagnostik dan terapi baru (Harper et al., 2018; Prendergast et al., 2015). Pendekatan ini menunjukkan potensi yang kuat untuk tidak hanya mengidentifikasi biomarker paparan EED yang andal tetapi juga merancang intervensi yang dapat mengganggu paparan yang rentan EED (Rappaport et al., 2014).

Faktor lainnya yang menjadi determinan EED adalah *Water, Sanitation Hygiene* (WaSH) dan kekurangan gizi (Lima et al., 2007; McKay et al., 2010; Owino et al., 2016; van der Merwe et al., 2013). Studi telah dilakukan pada populasi yang bervariasi di seluruh dunia menunjukkan bahwa EED

memang terjadi di seluruh daerah tropis, tetapi tidak ditemukan pada daerah tropis dengan status sosial ekonomi tinggi, seperti Qatar dan Singapura sehingga disimpulkan bahwa kondisi lingkungan merupakan pendorong kritis kejadian EED, bukan posisi geografis wilayah (Prendergast A, 2012). Selain sanitasi yang buruk, kontaminan makanan dan racun lingkungan dapat sama-sama berbahaya atau memberikan efek aditif dan atau sinergis pada saluran pencernaan yang sedang berkembang melalui mikrobioma, dan dengan demikian perlu penilaian kualitatif dan kuantitatif untuk kontribusinya terhadap EED (Breton et al., 2013; De Filippo et al., 2010; Zhang et al., 2015).

Beberapa penelitian sebelumnya menyarankan untuk mengkaji lebih lanjut tentang lingkungan agen penyebab EED, epigenetik, dan faktor genetik untuk mengisi kesenjangan dalam pengetahuan kita mengenai kapan dan bagaimana EED dapat dikendalikan atau dicegah dari dalam rahim hingga bayi lahir dan bertumbuh (Crane et al., 2015; Denno et al., 2016, 2017). Lauer et al (2018) dalam penelitiannya menemukan bahwa lingkungan yang terkontaminasi dengan kondisi air, sanitasi, dan kebersihan yang buruk menyebabkan EED dan mempengaruhi outcome kehamilan yakni panjang badan lahir rendah (PBLR) dan berat badan lahir rendah (BBLR) pada bayi (Lauer, Duggan, Ausman, Griffiths, Webb, Bashaasha, et al., 2018).



Gambar 2.4. Kerangka Teori

#### D. Kerangka Konsep

Disfungsi enterik lingkungan/*Environment Enteric Dysfunction* (EED) adalah sindrom asimtomatik yang sebagian besar menyebabkan peradangan kronis, penurunan penyerapan gizi usus, dan melemahkan fungsi penghalang dari usus halus yang ditandai dengan peradangan enterik, penumpukan vili dan penurunan rasio crypt-to-villus yang menyebabkan perubahan morfologi usus dan gangguan fungsi usus (Fahim et al., 2018; Korpe & Petri, 2012; Mills & Cumming, 2017; Tickell et al., 2019). EED pertama kali terdeteksi pada orang dewasa dan beberapa studi di komunitas mengungkapkan bahwa EED adalah masalah yang tersebar luas dan banyak menyerang bayi/anak-anak dan orang dewasa di negara berpenghasilan rendah dan menengah (Campbell et al., 2017; Crane et al., 2015; Lindenbaum et al., 1966; P G Lunn & Northrop-Clewes, 1993).

Studi di Bangladesh tahun 2011 melibatkan 8.070 anak dan teridentifikasi 41% mengalami EED (Lin et al., 2013). Di Malawi dari 5.115 anak yang disurvei, 48% terdiagnosa EED (Agapova et al., 2013). Di Nepal dari 2.515 anak yang di survey, ditemukan 41% mengalami EED (Langford et al., 2011). Survey yang dilakukan di Gambia pada 11.484 anak ditemukan 23% mengalami EED (Campbell et al., 2018). Data epidemiologi ini memperkuat bukti bahwa EED sudah tersebar luas diberbagai negara.

EED berkembang dan merisaukan karena terjadi tanpa adanya manifestasi diare yang nyata, keluhan yang dialami yaitu adanya penurunan berat badan secara terus-menerus dan awalnya disebut sebagai

enteropati tropis pada tahun 1970-an ketika sejumlah kasus terdokumentasi dari biopsi jejunum abnormal pada orang dewasa di daerah tropis (Lindenbaum et al., 1971). Penelitian kohort mengungkapkan tidak adanya vili yang dominan dalam temuan biopsi abnormal yang mewakili EED, penderita terlihat sehat dan tidak menunjukkan gejala infeksi usus (Kelly et al., 2004). EED dipostulatkan sebagai penyebab sekunder dari meningkatnya prevalensi malnutrisi akut yang parah dan kematian anak terkait kekurangan gizi dan stunting (Keusch et al., 2013).

Dalam sebuah studi kasus-kontrol terhadap 202 bayi kerdil di Zimbabwe melalui pengukuran biomarker peradangan usus mengungkapkan bahwa paparan peradangan kronis di dalam rahim dan selama fase awal kehidupan pascakelahiran dikaitkan dengan outcome kehamilan dan stunting yang kemungkinan disebabkan oleh EED yang terjadi dalam kandungan dan setelah lahir (Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, 2014).

Salah satu penyebab EED adalah kehadiran mikroorganisme/ patogen enterik (Campbell et al., 2018; Crane et al., 2015), yang jika terdapat dalam darah ibu dan ASI mempengaruhi toleransi kekebalan bayi, kolonisasi mikrobioma usus, perkembangan usus kecil, dan ketersediaan/penyerapan gizi selama kehamilan, periode prenatal, dan postnatal (Crane et al., 2015; Gordon et al., 2012; Rappaport et al., 2014; Vrijheid et al., 2014). Dengan demikian, evaluasi EED harus mencakup paparan xenobiotik yang dapat dipantau secara noninvasif melalui darah,

urin, air liur, dan/atau tinja menggunakan pengukuran molekul kecil eksogen dan endogen berbasis omics (Keusch et al., 2014). Daftar morbiditas akibat EED saat ini memberikan alasan kuat untuk mengidentifikasi biomarker diagnostik, agen pencegahan, dan solusi pengobatan berkelanjutan (Keusch GT, Denno DM, Black RE, 2014a).

Faktor lainnya yang menjadi determinan EED adalah *Water, Sanitation Hygiene* (WaSH) dan kekurangan gizi (Lima et al., 2007; McKay et al., 2010; Owino et al., 2016; van der Merwe et al., 2013). Studi telah dilakukan pada populasi yang bervariasi di seluruh dunia menunjukkan bahwa EED memang terjadi di seluruh daerah tropis, tetapi tidak ditemukan pada daerah tropis dengan status sosial ekonomi tinggi, seperti Qatar dan Singapura sehingga disimpulkan bahwa kondisi lingkungan merupakan pendorong kritis kejadian EED, bukan posisi geografis wilayah (Prendergast A, 2012). Selain sanitasi yang buruk, kontaminan makanan dan racun lingkungan dapat sama-sama berbahaya atau memberikan efek aditif dan atau sinergis pada saluran pencernaan yang sedang berkembang melalui mikrobioma, dan dengan demikian perlu penilaian kualitatif dan kuantitatif untuk kontribusinya terhadap EED (Breton et al., 2013; De Filippo et al., 2010; Zhang et al., 2015).

Infeksi pada saluran cerna juga akan menyebabkan peningkatan kehilangan protein (enterik protein losses). Penyerapan nitrogen menurun 0,86% dan penyerapan lemak 0,4% untuk setiap gram peningkatan berat feses yang keluar. Reaksi inflamasi yang menyertai infeksi saluran cerna

juga akan berkontribusi terhadap efek diare dalam mempengaruhi status gizi. Pelepasan sitokin akan menyebabkan terjadinya peningkatan kebutuhan energi, penurunan nafsu makan, katabolisme serta hilangnya gizi dengan cepat (Iskandar WJ, Sukardi W, 2015), (ED., 2010), (Weizman Z, Binsztok M, Fraser D, Deckelbaum RJ, 2002).

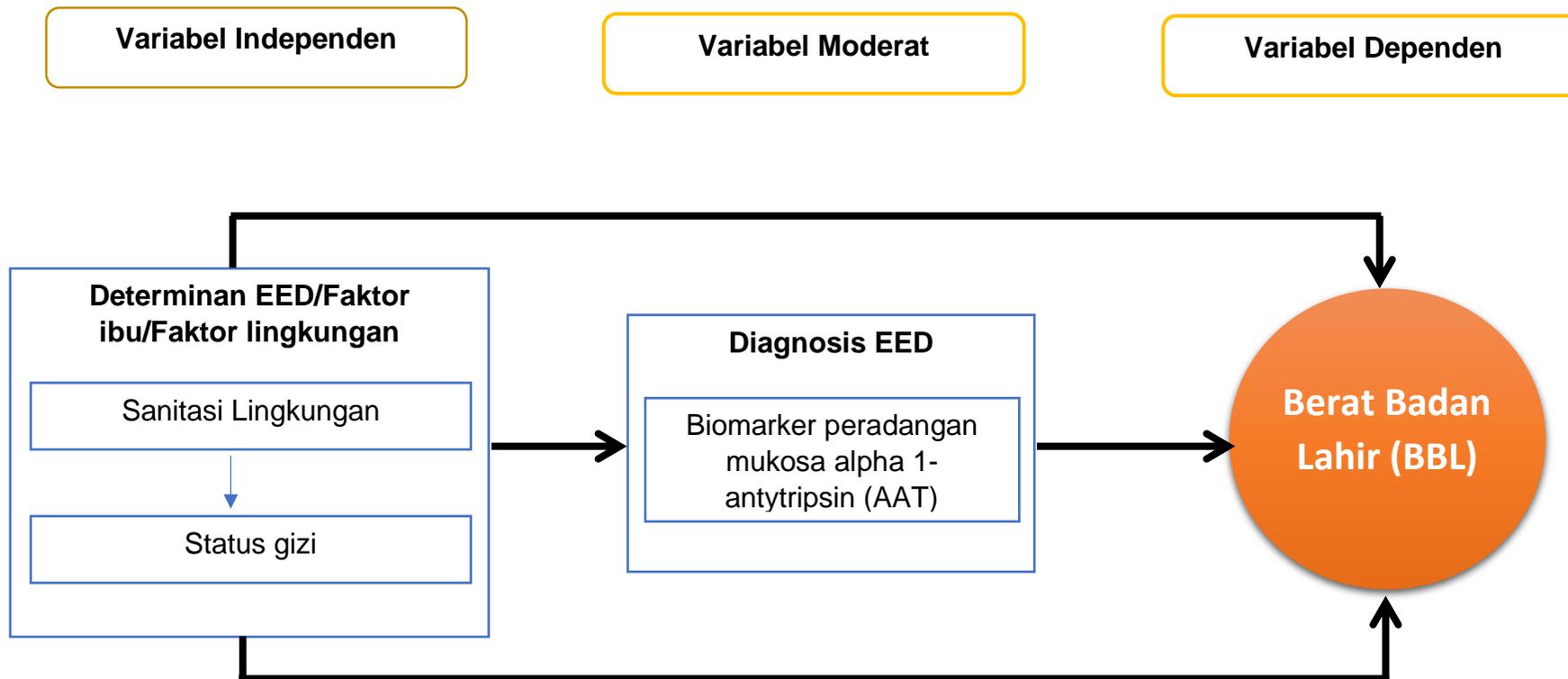
Kehilangan protein melalui saluran cerna dapat dinilai dengan memperkirakan eksresi  $^{51}\text{Cr}$ -albumin, namun pemeriksaan ini menggunakan radioisotop dan minimal lima hari pengumpulan feses. Pengukuran kadar alpha 1- antytripsin (AAT) feses telah menjadi alternatif pemeriksaan lain karena dianggap lebih praktis (Quigley EMM, Ross IN, Haeney MR, Holbrook IB, 1987). Biasanya AAT disekresikan dari serum ke dalam lumen usus dalam jumlah yang sangat kecil (Dinari G, Rosenbach Y, Zahavi I, Sivan Y, 1984).

AAT merupakan inhibitor utama leukosit elastase dan bentuk lain dari serin protease. Pemilihan AAT sebagai penanda endogen terhadap kehilangan protein berdasarkan asumsi bahwa indikator ini disebabkan oleh aktivitas anti-proteolitiknya tidak diubah oleh enzim pencernaan, sehingga dieksresikan ke dalam feses. Berat molekul AAT (54 kD) mirip dengan berat molekul albumin (67 kD), sehingga eksresi AAT feses dapat berfungsi sebagai ukuran kebocoran albumin ke dalam lumen usus (Lisowska-Myjak B, Pachecka J, Sokrates O, Brzozowska-Binda A & E., 1998a)

Pemeriksaan AAT feses merupakan pemeriksaan yang sangat berguna, tidak invasif dan praktis dalam mendeteksi hilangnya protein dari melalui usus (Dinari G, Rosenbach Y, Zahavi I, Sivan Y, 1984), (Lisowska-Myjak B, Pachecka J, Sokrates O, Brzozowska-Binda A & E., 1998a). Pemeriksaan ini sebanding dengan pemeriksaan radioisotopik yang merupakan standar penilaian kehilangan protein pada saluran cerna (Megazzu G, Jacono G, Pasquale GD, 1985). Konsentrasi AAT meningkat pada anak dengan gangguan intestinal dibanding anak normal (Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, Porter JL, 1990), (Tangsilsat D, Atamasirikul K, Treepongkaruna S, Nathsevee S & R, 2007). Konsentrasi AAT feses akan meningkat pada diare yang disebabkan oleh rotavirus, adenovirus, shigella, enterotoxigenic E coli (ETEC) dan salmonella (Kosek M, Haque R, Lima A, 2013a).

Biomarker disfungsi enterik lingkungan (alpha-1-proteinase-inhibitor) terkait dengan faktor determinan, yakni : status gizi dan sanitasi lingkungan pada ibu hamil dan outcome kehamilan yaitu berat badan lahir rendah (Kosek M, Guerrant RL, Kang G, 2014).

Beberapa penelitian sebelumnya menyarankan untuk mengkaji lebih lanjut tentang lingkungan agen penyebab EED, epigenetik, dan faktor genetik untuk mengisi kesenjangan dalam pengetahuan kita mengenai kapan dan bagaimana EED dapat dikendalikan atau dicegah dari dalam rahim hingga bayi lahir dan bertumbuh (Crane et al., 2015; Denno et al., 2016, 2017).



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

### E. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

Tabel 2.3 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Data
Variabel Dependen				
Berat Badan Lahir	Kondisi berat badan bayi yang baru saja dilahirkan oleh ibu diukur menggunakan timbangan dalam satuan gram	Timbangan digital merek One med	BBLR jika berat bayi < 2500 gr (Kode 0)  BBLN jika berat bayi ≥ 2500 gr (Kode 1)	1. Nominal untuk melihat risiko relative  2. Rasio untuk analisis jalur
Variabel Indepeden				
Status Gizi Ibu Hamil	Status Lingkar Lengan Atas (LILA) yang diukur dengan pita LILA ibu hamil. KEK jika LILA	Pita LILA ibu hamil merek Onemed	KEK jika LILA <23.5 cm (Kode 0)	1. Nominal untuk melihat

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Data
	<23.5 cm dan normal jika LILA ≥23.5 cm		Normal jika LILA ≥23.5 cm (Kode 1)	risiko relative  2. Rasio untuk analisis jalur
Sanitasi Lingkungan	Kondisi lingkungan rumah ibu hamil yang meliputi: 1. keadaan jamban, 2. jenis lantai rumah, 3. jenis lantai kamar mandi, 4. sumber air bersih yang digunakan serta 5. kualitas fisik air bersih yang diamati oleh peneliti sebanyak 5 observasi. Kondisi tersebut diuraikan sebagai berikut:  1. Kepemilikan Jamban	Lembar Observasi	Sanitasi kurang = jika total jawaban responden <median data yaitu <4 (Kode 0)  Sanitasi baik = jika total jawaban responden ≥median data yaitu ≥4 (Kode 1)	1. Nominal untuk melihat risiko relative  2. Rasio untuk analisis jalur

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Data
	<p>Jamban yang sehat memiliki bagian atas yang melindungi pengguna jamban, bangunan tengah dengan konstruksi leher angsa atau lubang tanpa leher angsa dan tertutup, lantai jamban tidak licin dan ada saluran untuk pembuangan limbah, serta memiliki bangunan bawah yang terdiri dari tangka septik atau cubluk untuk pembuangan limbah. Jika salah satu syarat tidak terpenuhi maka dinyatakan tidak memiliki jamban sehat.</p> <p>2. Sumber air bersih</p> <p>Sumber air bersih yang digunakan untuk minum dikategorikan menjadi terlindung (PDAM, air mineral dalam kemasan/air</p>		<p>0 = Tidak memiliki jamban sehat</p> <p>1 = memiliki jamban sehat</p>	

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Data
	isi ulang) dan tidak terlindung (sungai, sumur, penampungan air hujan)			
	3. Kualitas air bersih			
	Kualitas air bersih : tidak berbau, tidak berasa dan berwarna (air yang baik tidak keruh). Jika salah satu syarat tidak terpenuhi maka dinyatakan tidak memenuhi syarat kualitas air bersih		0 = Tidak Terlindung 1 = Terlindung	
	4. Lantai rumah			
	Lantai rumah kedap air adalah syarat bagi rumah sehat. Bahannya bisa beragam: ubin, semen, kayu, atau keramik. Jika salah satu syarat tidak terpenuhi maka dinyatakan lantai rumah tidak sehat.			
	5. Lantai kamar mandi			

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Data
	<p>Lantai kamar mandi kedap air adalah syarat bagi kamar mandi baik dan sehat. Bahannya bisa beragam: ubin, semen, atau keramik. Jika salah satu syarat tidak terpenuhi maka dinyatakan lantai kamar mandi tidak sehat dan baik</p>		<p>0 = Tidak memenuhi syarat kualitas air bersih</p> <p>1 = memenuhi syarat kualitas air bersih</p>	
			<p>0 = Lantai rumah tidak sehat</p> <p>1 = Lantai rumah sehat</p>	

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Data
			0 = Lantai kamar mandi tidak sehat  1= lantai kamar mandi sehat.	
Variabel Moderat Biomarker EED alpha 1- antytripsin	Jumlah protein usus yang hilang melalui tinja ibu hamil sebagai penanda adanya gangguan gastrointestinal yang mengakibatkan penurunan kapasitas penyerapan zat gizi.	Pemeriksaan feses dilabotarioium	Mengalami EED jika konsentrasi AAT dalam tinja $\geq 100$ mg/dl (Kode 0)	1. Nominal untuk melihat risiko relative  2. Rasio untuk

---

<b>Variabel</b>	<b>Definisi Operasional</b>	<b>Alat Ukur</b>	<b>Hasil Ukur</b>	<b>Skala Data</b>
	Pengkategorian kadar AAT berdasar pada nilai rujukan konsentrasi AAT dalam tinja		Tidak EED jika konsentrasi AAT dalam tinja <100 mg/dl (Kode 1)	analisis jalur

---

## **F. Hipotesis Penelitian**

Berdasarkan konsep penelitian, maka dirumukan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan determinan EED (status gizi ibu hamil; sanitasi lingkungan) dan biomarker EED (AAT) terhadap berat badan lahir bayi
2. Terdapat pengaruh langsung maupun pengaruh tidak langsung dari determinan EED (status gizi ibu hamil; sanitasi lingkungan) dan biomarker EED (AAT) terhadap berat badan lahir bayi